

УДК 616.24-002.5-085-036.8.

Виявлення та управління побічними реакціями на протитуберкульозні препарати в пацієнтів із туберкульозом легень: діагностика та корекція

М.М. Кужко¹, Д.О. Бутов²

¹ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

²Харківський національний медичний університет

Окрім соціально-економічних проблем, важливою проблемою в лікуванні туберкульозу легень є побічні реакції на антимикобактеріальні препарати та їхнє ускладнення (дисбіоз кишечника, ураження печінки, нейропсихічні розлади, кардіотоксичні реакції тощо). Частота побічних реакцій за деякими авторами під час лікування чутливого туберкульозу препаратами I ряду складає від 8 до 20 %. У свою чергу при лікуванні хіміорезистентного туберкульозу препаратами II ряду цей показник складає від 30 до 85 % випадків. У хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/вірус імунодефіциту людини з високою частотою (56–60 %) виникають побічні реакції внаслідок антимікобактеріальної терапії переважно за рахунок гепатотоксичних і диспептичних побічних ефектів. Як зазначено в українському стандарті надання медичної допомоги хворим на туберкульоз легень, найчастіше реєструють шлунково-кишкові побічні реакції у вигляді нудоти, блювання (близько 30 %), діареї (близько 20 %), болю в животі, анорексії, гастриту (близько 10 %), побічні реакції нервово-психічного характеру у вигляді запаморочення, головного болю, порушення сну (близько 10 %), порушення слуху виявляють у 12 % хворих, на решту побічних реакцій припадає менше ніж 8 %.

Мета роботи — оцінити частоту основних побічних дій антимикобактеріальних препаратів як чинників неефективності лікування та розробити рекомендації для їхнього усунення.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 2292 пацієнтів віком від 20 до 65 років, які проходили лікування в ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» у період із 2000 до 2018 р.

Результати. Профілактика та своєчасне усунення побічних реакцій — запорука ефективного лікування хворих на туберкульоз легень.

Судоми (Cs, H, Q): припинити прийом препарату, що спричинює судоми; призначити протисудомні препарати (карбамазепін, вальпроєва кислота); збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг/добу); можна відновити прийом препарату, але в меншій дозі, якщо він необхідний у режимі; відмінити препарат, який спричинив цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії.

Периферична нейропатія (Cs, H, Et/Pt; S, Km, Am, Cm, Q): збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг/добу); замінити ін'єкційний аміноглікозид на капреоміцин, якщо до нього підтверджена чутливість мікобактерії туберкульозу; призначити трициклічні антидепресанти, наприклад, амітриптилін, нестероїдні протизапальні препарати, наприклад, ацетамінофен, що може полегшити вияви; зменшити дозу препарату, який може спричинити цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії; відмінити препарат, який спричинив цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії.

Зниження/втрата слуху (S, Km, Am, Cm, Clr): проведення аудіометрії та порівняння її показників із такими при госпіталізації (за наявності даних); замінити ін'єкційний препарат на капреоміцин, якщо у хворого мікобактерії туберкульозу чутливі до капреоміцину; зменшити дозу або кратність прийому, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії (тричі на тиждень); скасувати препарат, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

Психічні порушення (Cs, H, фторхінолони, Et/Pt): скасувати препарат, який спричинив цю побічну реакцію на деякий час (1–4 тиж), доки психічні порушення не будуть контрольовані; призначити антипсихотичні препарати та піридоксин у дозі 100–200 мг/добу; зменшити дозу препарату, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії; відмінити препарат, який спричинив цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії.

Депресія (соціально-економічні обставини, хронічна хвороба, Cs, Q, H, Et/Pt): поліпшити соціально-економічні умови; проводити групові/індивідуальні консультації; розпочати терапію антидепресантами та піридоксином у дозі 100–200 мг/добу; зменшити дозу препарату, який може спричинити цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії; відмінити препарат, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії.

Гіпотиреозидизм (PAS, Et/Pt): розпочати терапію тироксином.

Нудота, блювання (Et/Pt, PAS, H, E, Z): мати препарати для проведення дегідратації, розпочати дегідратаційну терапію, якщо вона

показана; призначити терапію для лікування нудоти; зменшити дозу препарату, який може спричинити цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії; відмінити препарат, який спричинив цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії (рідко застосовують).

Електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомагніємія, *Sm*, *Km*, *Am*, *S*): визначити рівень калію; якщо останній низький, то визначити рівень магнію (та кальцію, якщо підозрюють гіпокальціємію); за потреби відновити рівень електролітів.

Ретробульбарний неврит (*E*): відмінити етамбутол; направити пацієнта до офтальмолога.

Артралгії (*Z*, фторхінолони): розпочати терапію нестероїдними протизапальними препаратами; зменшити дозу препарату, який може спричинити цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії; відмінити препарат, який спричинив цю побічну реакцію, якщо це не вплине на ефективність режиму хіміотерапії.

Гастрит (*Eto/Pto*, *PAS*): відмінити відповідні препарати на 1–7 днів; призначити H_2 -блокатори, інгібітори протонної помпи та/або антациди (останні призначають за 4 год до або через 4 год після прийому антимікобактеріальних препаратів); зменшити дозу відповідного препарату; за неефективного лікування відмінити препарат.

Гепатит (*Z*, *H*, *R*, *Eto/Pto*, *PAS*, *E*, *Fq*, *Vq*): для запобігання токсичній дії на печінку з профілактичною метою слід застосовувати гепатопротектори; при підвищенні рівня трансаміназ у ≥ 4 рази припинити антимікобактеріальну терапію до вилікування гепатиту; заперечити інші ймовірні причини гепатиту; провести дезінтоксикаційну та гепатопротекторну терапію; відмінити найбільш гепатотоксичні препарати; відновити прийом інших антимікобактеріальних препаратів під суворим контролем функції печінки.

Нефротоксичність (*S*, *Km*, *Am*, *Sm*): відмінити відповідний препарат; вирішити питання про застосування капреоміцину, якщо раніше призначено аміноглікозиди; призначити препарат 2 або 3 рази на тиждень під контролем функції нирок; уточнити вплив усіх інших антимікобактеріальних препаратів на кліренс креатиніну.

Неврит зорового нерва (*E*): відмінити етамбутол; призначити консультацію офтальмолога; при підтвердженні діагнозу препарат відмінити.

Висновки. Ведення випадку неефективного лікування при побічних реакціях на антимікобактеріальні препарати потребує від медичних сестер і лікарів, які здійснюють контрольоване лікування, швидкої діагностики та лікування побічних реакцій, профілактики побічних реакцій.

цій, заміни препарату на інший, призначення патогенетичних засобів для зменшення або усунення побічних реакцій, зменшити дозу антимікобактеріальних препаратів; психологічна підтримка пацієнтів.

Для профілактики та своєчасного виявлення побічних дій антимікобактеріальних препаратів під час лікування необхідно проводити дослідження: клінічні аналізи крові та сечі в інтенсивній фазі лікування — не рідше ніж 1 раз на місяць, у фазі продовження — 1 раз на 3 міс; визначення вмісту білірубіну, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази в крові в інтенсивній фазі лікування — не рідше ніж 1 раз на місяць, у фазі продовження — 1 раз на 3 міс; вмісту креатиніну в сироватці крові щомісяця; визначення рівня калію, кальцію, магнію в сироватці крові щомісяця в разі призначення ін'єкційних препаратів і лінезоліду; рівня тиреотропного гормону при призначенні протіонаміду та/або ПАСК (парааміносаліцилова кислота); вмісту сечової кислоти щомісяця; огляд ЛОР-лікаря та аудіометрія щомісяця в разі призначення ін'єкційних препаратів резерву; огляд окуліста до початку лікування; огляд психіатра до початку лікування, а потім щомісяця під час інтенсивної фази лікування при призначенні фторхінолонів, циклосерину, теризидону; електрокардіограма (інтервал QT) щомісяця. При появі побічних реакцій до протитуберкульозних препаратів призначають індивідуальний режим хіміотерапії.