

# **Нежелательные явления и их устранение при лечении туберкулеза органов дыхания.**

**Павлова М.В.**

Санкт-Петербург, 2016 г.

# **Эффективность лечения больных туберкулезом .**

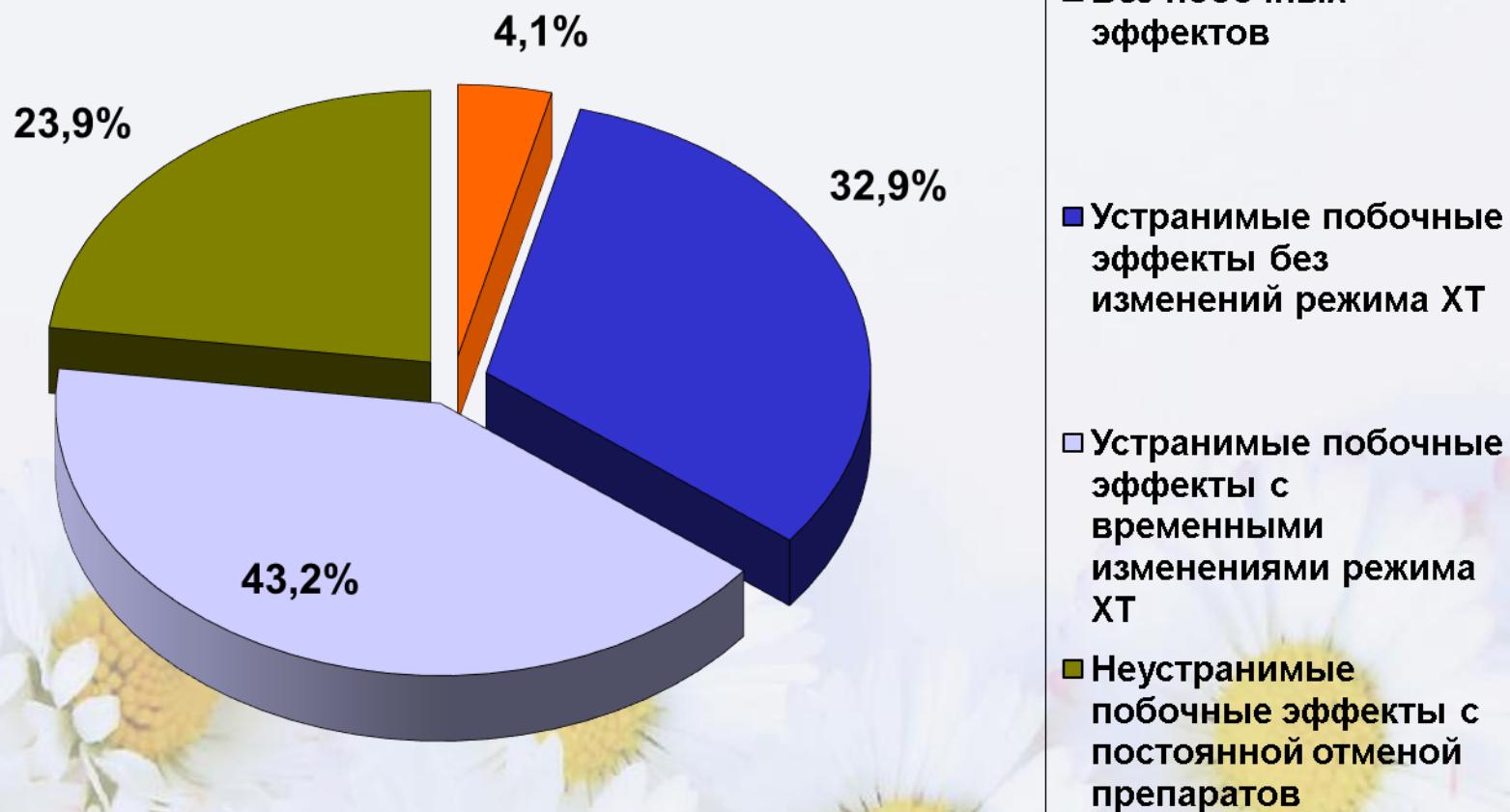
**Эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания остается низкой, что связано с:**

- ростом МЛУ и ШЛУ МБТ;**
- высокой частотой сопутствующей патологии;**
- несвоевременным выявлением туберкулеза**
- поздним определением ЛЧМБТ**
- отказом больных от продолжения лечения вследствие развития нежелательных реакций на прием противотуберкулезных препаратов.**

# Побочные реакции

- Большой частью побочные реакции являются легкоустранимыми, не опасными, быстро купируются при применении вспомогательных препаратов
- Побочные эффекты, как правило, имеют дозозависимый характер. Поэтому оправданное снижение доз (обеспечивающих адекватную концентрацию ПТП в крови), дробный и/или интермиттирующий режим приема препаратов позволяют избежать нежелательных реакций.
- Частота ПЭ резко возрастает у больных с дефицитом массы тела
- Профилактическое назначение витаминов, особенно В<sub>6</sub>, позволяет предупредить развитие некоторых ПЭ.

# Структура побочных эффектов по тяжести их проявлений



# Типы побочных реакций

1. Гепатотоксические реакции
  - Медикаментозный гепатит
  - Бессимптомное повышение печеночных проб
2. Нефротоксические реакции
  - Протеинурия
  - Повышение уровня креатинина
3. Ототоксические реакции
  - Снижение слуха
  - Шум в ушах
4. Желудочно-кишечные нарушения
  - Тошнота/рвота
  - Диарея
  - Боли в животе
  - Метеоризм
5. Электролитные нарушения
6. Эндокринные нарушения
  - гипотиреоз
  - Мастопатия
7. Нейротоксические реакции (ЦНС)
  - Психоз
  - Депрессия
  - Эпилептический припадок
8. Нейротоксические (периферическая нервная система)
  - Периферические судороги
  - Периферические нейропатии
9. Аллергические реакции
  - Сыпь
  - Зуд кожи
10. Осложнения со стороны опорно-двигательной системы
  - Боли в мышцах
  - Артрит

# **Классификация побочных реакций**

- **тип А (75% всех НПР)** – обусловлены фармакологическими свойствами и токсичностью лекарственного средства или его метаболитов, предсказуемы
- ТИП В** – иммуноаллергические или генетически детерминированные, непредсказуемы
- ТИП С** – в результате длительной терапии (синдром отмены, лекарственная зависимость, кумулятивные эффекты, толерантность и т.п.)
- ТИП D** – канцерогенные, мутагенные (возникают через месяцы и годы)

# Основные побочные реакции

Органы и системы	Виды ПЭ	количество ПЭ n (%)	Неустранимые n (%)
ЖКТ	Тошнота, рвота, изжога	180 (76,9)	14 (7,8)
	Диарея	110 (47,0)	10 (9,1)
Костно-мышечная система	Артralгия	114 (46,7)	7 (6,1)
	Миалгия	25 (10,7)	1 (4,0)
Обмен	Гипокалиемия	91 (38,9)	6 (6,6)
Кожа	Зуд кожи	61 (26,1)	4 (6,6)
	Кожные высыпания	39 (16,7)	4 (10,3)
Печень	Повышение уровня трансаминаз	41 (17,5)	3 (7,6)
	Медикаментозный Гепатит	4 (1,7)	4 (25)
Органы слуха	Шум в ушах	38 (16,2)	6 (15.7)
	Снижение слуха	37 (15,8)	7 (18.9)
Эндокринная система	Гипотиреоз	35 (15,0)	2 (5,7)
Центральная нервная система	Эпилептоидные припадки	28 (12,0)	3 (10.8)
	Психоз	27 (11,5)	4 (14,8)
	Депрессия	19 (8,1)	3 (15,8)
Периферическая нервная система	Периферическая нейропатия	10 (4,3)	0 (0,0)
Сердечно-сосудистая система	Гипотонические состояния	19 (8,1)	0 (0,0)
Почки	Нефротоксичность	14 (6,0)	0 (0,0)
Аллергия	Анафилактические реакции	3 (1,3)	3 (100,0)

# Причины возникновения ПР

- Назначение ПТП без учета анамнеза;
- Недооценка противопоказаний;
- Передозировка;
- Нерациональная комбинация лекарственных средств;
- Генетические особенности метаболизма препарата;
- Неправильное хранение, истечение сроков годности;
- Низкое качество медикаментов.

# **Структура нежелательных явлений**

**Побочные реакции выявлены в 85.8% случаев:**

- гепатотоксические реакции - 78.9%
- желудочно-кишечные нарушения- 5.6%
- артралгия- 4.6%
- аллергические реакции- 3.7%
- эндокринные нарушения - 2.7%
- нефротоксические реакции- 2.7%
- ототоксические реакции – 1.8%
- 
- 

Данные отделения терапии СПбНИИФ

# **Желудочно-кишечные нарушения (5.6%)**

– Тошнота/рвота

– Диарея

– Боли в животе

– Метеоризм

**«Виновные» препараты: PAS, Pt, Prx**

# **Лечение желудочно-кишечных расстройств**

- прием препаратов на ночь
- временная отмена препаратов
- постоянная отмена препаратов
- прокинетики (церукал, мотилиум)
- антациды (алмагель, Н2-блокаторы, омепразол)
- уменьшение доз препаратов
- Регидратация (Рингер, Регидрон)
- Пробиотики (смекта)
- Дополнительно (кора дуба, гранаты, черный чай)

# Эндокринные побочные эффекты

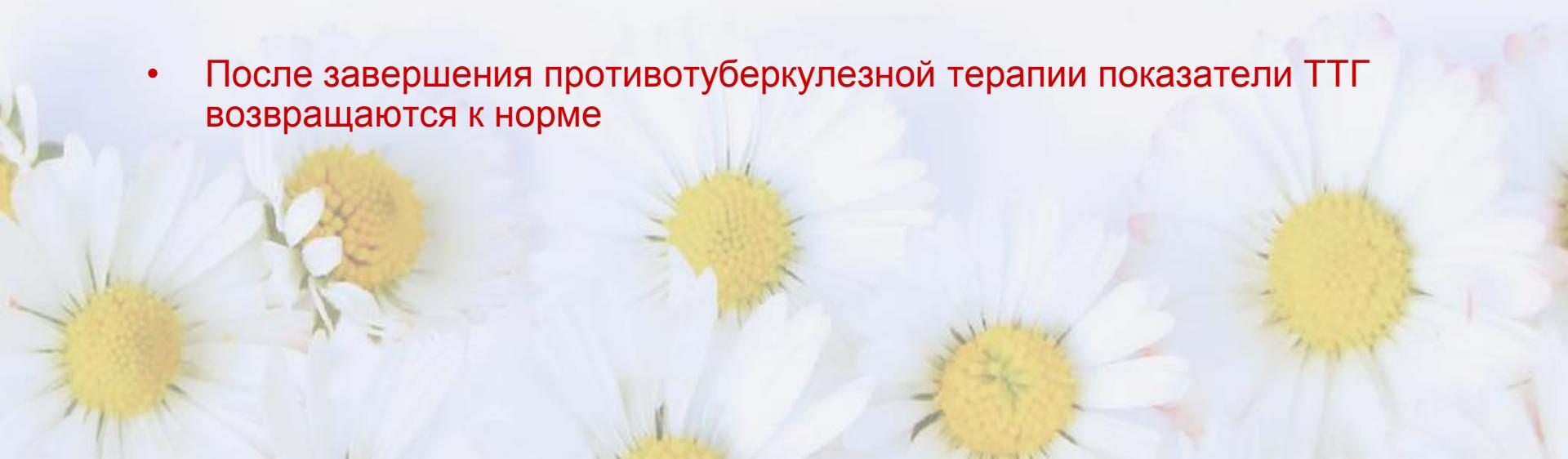
- *Гипотиреоз (2.7%) Усталость, депрессия, непереносимость холода, потеря аппетита, увеличение веса, запоры, сухость кожи, сухие ломкие волосы, сухой кашель, увеличение щитовидной железы*

➤ Проявился на 4-6 мес. лечения

**«Виновные» препараты»:**  
– PAS, Prx, Pt.

# **Лечение гипотиреоза**

- Заместительная терапия назначается при показателях ТТГ выше 10 МЕ/л
- Показатели ТТГ повышались в среднем до 100МЕ/л
- Лечение: Левотироксин 25 -50 мг/сут
- Пациенты получали левотироксин в зависимости от уровня ТТГ и возраста
- Длительность – на весь оставшийся период лечения
- После завершения противотуберкулезной терапии показатели ТТГ возвращаются к норме



# Ототоксические эффекты, вестибулярные нарушения

- Снижение и потеря слуха
- Шум, звон в ушах
- Нарушение равновесия, атаксия
- Головокружение
- Нистагм

- **«Виновные» препараты:**

- Аминогликозиды, Сар, кларитромицин

- Капреомицин реже вызывает ототоксичность, чем аминогликозиды
- Связываясь с мембранами волосковых клеток, препараты накапливаются в них, нарушают транспорт ионов через мембранны клеток слухового и вестибулярного аппаратов.
- Чаще встречается у ранее лечившихся больных
- Развивается в среднем в сроки до 1 года терапии. Встречается у ~ 2-10% больных
- Нарушения слуха могут быть необратимыми
- Пациент должен знать о вероятности потери слуха, особенно при исходных нарушениях
- Наблюдение отоларинголога, аудиометрия

- **Лечение**

- Полная отмена препарата
- Симптоматическое (витамины, кавинтон, препараты K, Mg, электрофорез)

# Гипокалиемия

- «Виновный» препарат:
  - Cap, A, K, S
  - выраженная рвота, диарея, вызванные приемом PAS, Pt, Et

- Наиболее токсичен Cap
- Развивается после нескольких месяцев лечения
- Начальные проявления часто остаются скрытыми, легко устранимы
- Препараты ингибируют K-Na-АТФ-азу в эпителии почечных канальцев. Этот фермент определяет реабсорбцию K<sup>+</sup> в почках (85-90% фильтруемого K<sup>+</sup> реабсорбируется и только 10-15% экскретируется).
- Контроль уровня K<sup>+</sup> в крови, ЭКГ
- Группы риска: пациенты с заболеваниями почек, сахарным диабетом, ВИЧ-инфицированные, пожилого возраста, с пониженной массой тела

# Гипокалиемия

- **Лечение**

- Временное или постоянная отмена препарата
- Восполнение потерь  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ :
  - диета, богатая минералами
  - Регидрон, калий нормин
  - Иногда спиронолактон (верошпирон)

# Электролитные нарушения

- **Клинические признаки:**
  1. общее недомогание, гипорефлексия, головокружение, головные боли
  2. мышечная слабость, боли в мышцах, боли в суставах, в костях
  3. парестезии, тонические судороги
  4. нарушение моторики ЖКТ и пищеварения
  5. тахикардия и нарушения ритма сердца, гипотония
- **ЭКГ:** снижение линии S-T ниже изоэлектрической линии в тяжелых случаях – появление патологического зубца U
- Лабораторные показатели: K, Mg

# Восполнение потерь K , Mg

- 1 г KCl - 0,5 г K (13 ммоль K)
- 1 г MgSO<sub>4</sub> - 8 ммоль Mg
- 1 драже панангина – 36,2 мг K (0,8 ммоль K),  
11,8 мг Mg

# Восполнение потерь K , Mg

Уровень K в крови, ммоль	Количество K для в/в введения в сутки, ммоль	Уровень Mg в крови, ммоль	Количество MgSO <sub>4</sub> для в/в введения в сутки, мг
4,0	-	2,0	-
3,7 - 4,0	10	1,8 – 1,9	2000
3,4 - 3,6	20	1,6 – 1,7	3000
3,0 - 3,3	30	1,4 – 1,5	4000
2,7 – 2,9	40	< 1,4	5000
2,4 – 2,6	60		
2,0 – 2,3	60		
< 2,0	100		

# **Нефротоксические реакции (в т.ч. почечная недостаточность)**

- Клинические проявления**
  - Снижение количества суточной мочи
  - Периферические отеки
  - Увеличение уровня креатинина, мочевины в крови
  - Изменение мочевого осадка: протеинурия, гематурия, цилиндртурия

# Нефротоксичность

## «виновный» препарат:

➤ аминогликозиды, Сар

- Аминогликозиды обладают нефротоксическим действием, которое зависит от дозы и продолжительности применения антибиотика и имеет место примерно у 1/3 больных
- Прямыми следствием повреждения эпителия канальцев является нарушение реабсорбции и секреции многих компонентов первичной мочи: электролитов (калионов и анионов), креатинина, мочевой кислоты и др.
- Риск развития побочных действий значительно усиливается при почечной недостаточности и при обезвоживании, а также при одновременном применении других нефротоксических препаратов (НПВС, диуретики, амфотерицинВ, ванкомицин, циклоспорин)
- Действие обратимо, если вовремя приняты меры.

# Креатинин

- **80%** фильтруется через клубочки
- **20%** секретируется в канальцах

Клиренс креатинина

$$Cl = \frac{U_{Cr} + V}{P_{Cr}}$$

**U<sub>Cr</sub>** - концентрация креатинина в моче

**V** - скорость выделения мочи

**P<sub>Cr</sub>** - концентрация креатинина в плазме крови

# **Нефротоксические реакции**

- **Лечение:**
  - Временная или постоянная отмена препарата
  - Трансфузионная терапия
  - При снижении клиренса креатинина менее 30мл/мин, снижение дозы или полная отмена препарата

# **Дозировки Капреомицина при нарушении выделительной функции почек**

<b>Клиренс креатинина</b>	<b>Доза (мг/кг) ч-з 24ч</b>
0	1.29
10	2.43
20	3.58
30	4.72
40	5.87
50	7.01
60	8.16
80	10.4
100	12.7
110	13.9

## **Клиренс Креатинина**

Нормы:

Мужчины: 97 to 137 ml/min

Женщины: 88 to 128 ml/min

# Коррекция доз ПТП при почечной недостаточности

Препарат	Метод корректировки	Коррекция при почечной недостаточности		
		> 50	10-50	< 10
Стрептомицин	Д, И	7.5 мг/кг ч-з 24 ч	7.5 мг/кг ч-з 24-72 ч	7.5 мг/кг ч-з 72-96 ч
Канамицин	Д, И	7.5-15 мг/кг ч-з 24 ч	4-7.5 мг/кг ч-з 24 ч	3 мг/кг ч-з 48 ч
Этамбутол	И	ч-з 24 ч	ч-з 24-36 ч	ч-з 48 ч
Пиразинамид	Д	30 мг/кг ч-з 24 ч	30 мг/кг ч-з 24 ч	15-30 мг/кг ч-з 24 ч
Ципрофлоксацин	Д	100%	50-75%	50%
Левофлоксацин	Д	100%	50%	25-50%
Этионамид	Д	100%	100%	50%
Циклосерин	Д	100%	50-100%	50%
ПАСК	Д	100%	50-75%	50%
Клофазамин		100%	100%	100%
Д = Коррекция дозы препарата Аугментин/ Кларитромицин	И = Коррекция интервалов между приемами препаратов	1 г ч-з 12 ч	1 г ч-з 12-24 ч	1 г ч-з 24 ч

# **Осложнения со стороны опорно-двигательной системы(4.6%)**

- Аминогликозидные антибиотики и капреомицин обладают периферическим нервно-мышечным блокирующим действием в следствие нарушения трансмембранныго транспорта ионов в мионевральных синапсах
- Пиразиноиковая кислота и др.продукты метаболизма пиразинамида нарушают секрецию мочевой кислоты через эпителий почечных канальцев. Это приводит к повышению уровня мочевой кислоты в крови, кристаллизации в моче (ураты), в суставной жидкости.

# **Лечение осложнений опорно-двигательной системы**

- НПВП
- Лечебная гимнастика
- Диета
- Аллопуринол
- Снижение дозы или полная отмена препарата

# Аллергические реакции (3.7%)

- Аллергический дерматит:
  - Зуд
  - Высыпания на коже и слизистых
- Анафилактический шок (у 1 пациента)

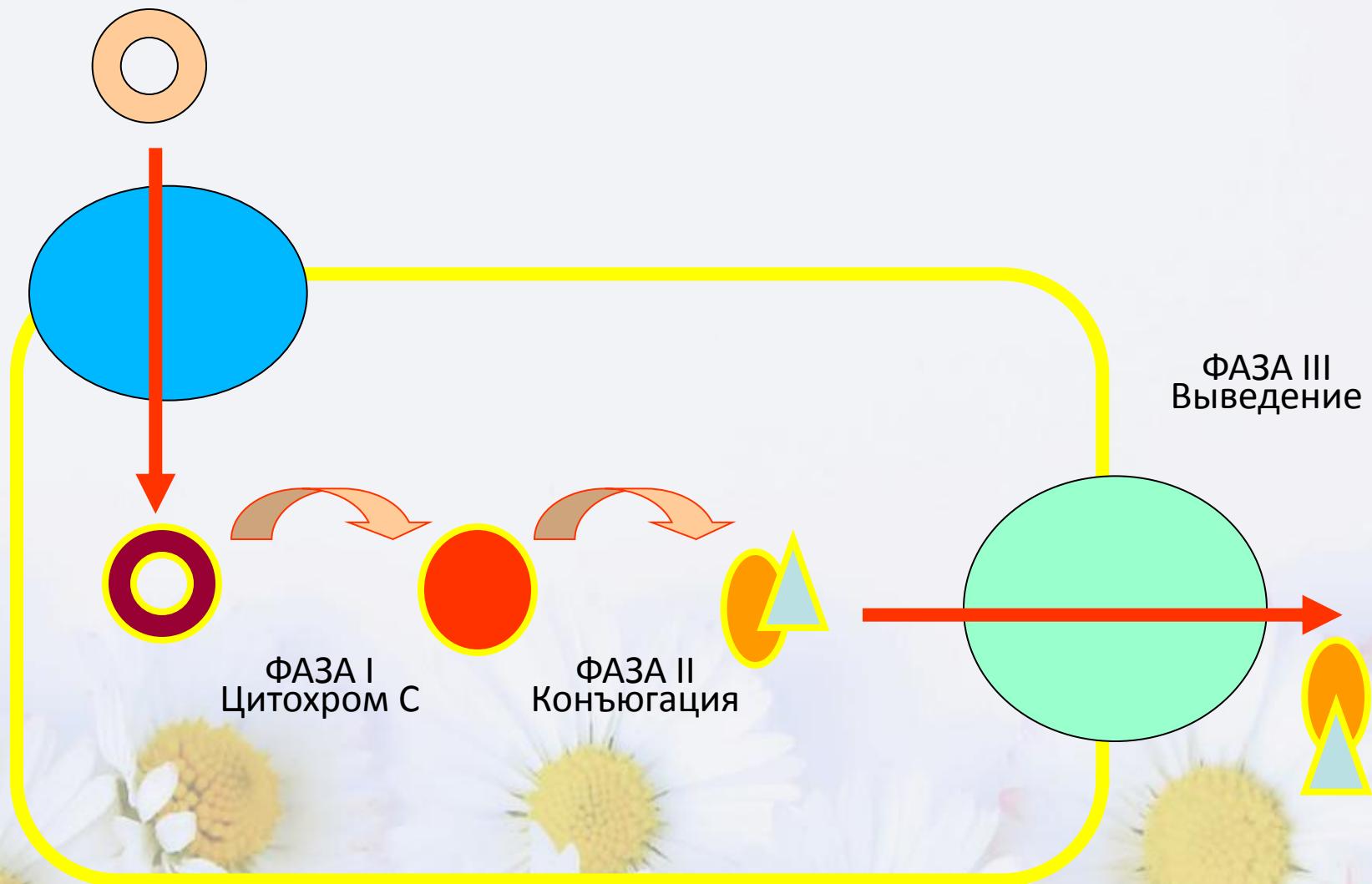
## ■ Лечение:

- Антигистаминные средства
- ГКС
- Адреналин
- Временная или постоянная отмена препарата

# **Биохимические и иммунологические изменения у пациентов с лекарственным поражением печени**

- дефицит АТФ вследствие тканевой гипоксии, свободно радиальное окисление внутриклеточных субстратов, дефицит внутриклеточных антиоксидантов, что обосновывает применение препаратов метаболического действия (Зборовский А.Б., 2008; Радченко В.Г., 2011).
- как у больных туберкулезом, протекающим с поражением печени различного генеза, важное значение имеет баланс цитокинов Th-1 и Th-2 ответа.
- IFN- $\gamma$ , вызывая избыточную альтерацию гепатоцитов в условиях гиперпродукции, в физиологических концентрациях определяет регенераторные возможности печеночной паренхимы, обеспечивая устойчивость к апоптозу при хроническом воздействии патогенного фактора (Белоцкий С.М. 2008, Убеева И.П. 2009, Бажанова Е.Д. 2011).

# Метаболизм лекарств в печени



# Типы лекарственных поражений печени

- Гепатоцеллюлярные: АЛТ > 5 N, R $\geq$ 5  
(цитолитические)
- Холестатические : ЩФ > 2 N, R  $\leq$  2
- Смешанные : АЛТ > 2 N,  
ЩФ > 2 N,  
 $2 < R < 5$
- *(Aithal GP, Wackins PB, Andrade RJ, 2003)*
- R = АЛТ, ЩФ- N.

# Гепатотоксические реакции

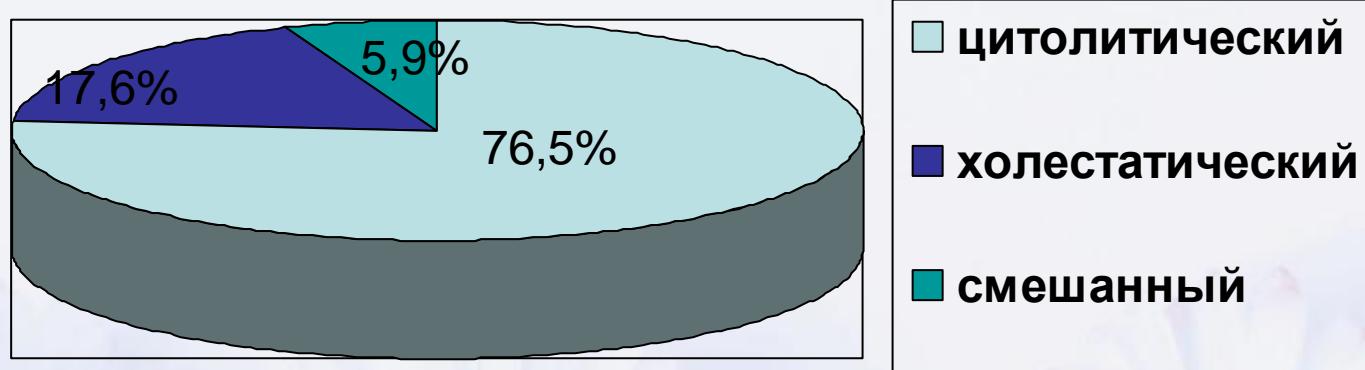
78.9%

- «Виновные» препараты:

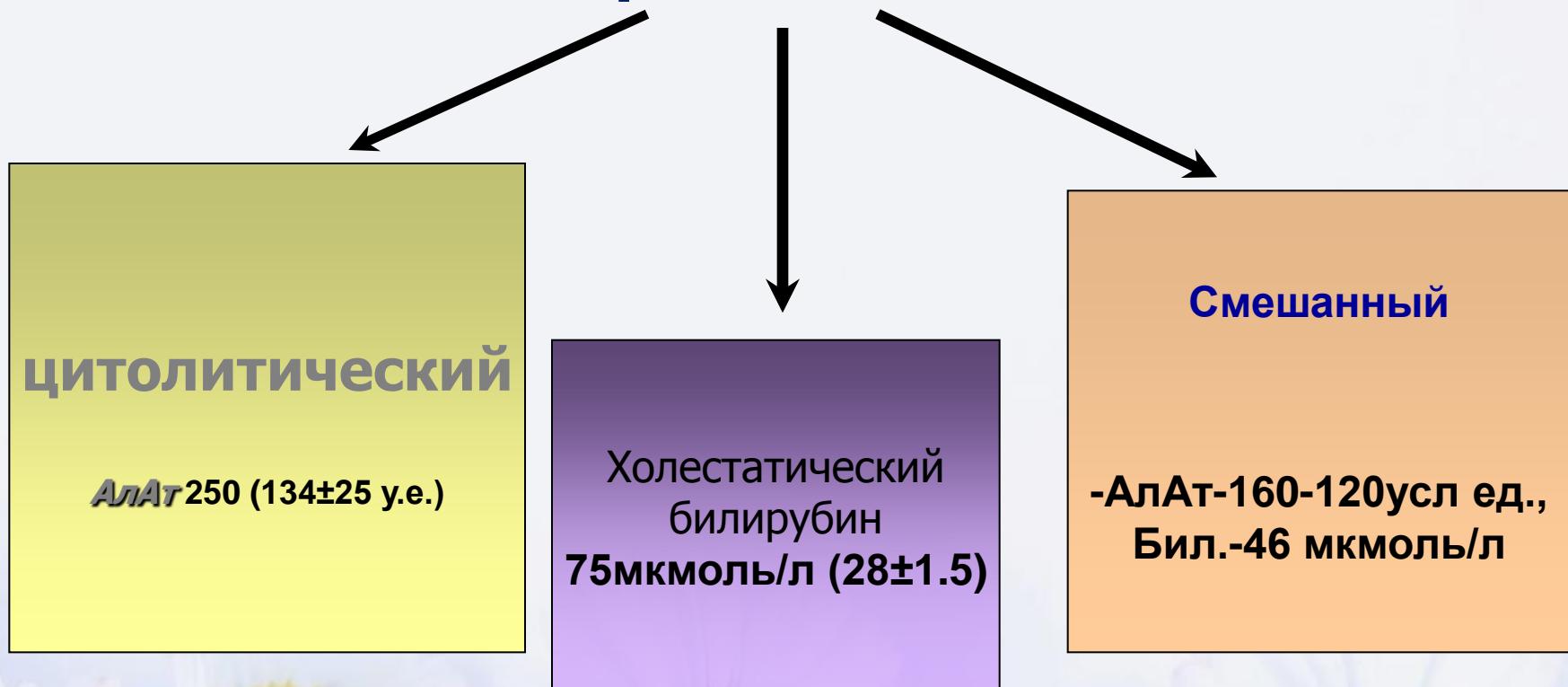
Z, Et, PAS, Prx

- Средние сроки появления: 2-3 месяца

# Типы лекарственных поражений печени



# Биохимические показатели при различных типах гепатотоксических реакций



# Лечение гепатотоксических реакций

Временная или постоянная отмена препаратов при увеличении  
АлАт>250у.е. или без отмены ПТП

Дезинтоксикиация

Гепатопротекторы :

**Ингибиторы ПОЛ (*тиоктовая кислота*)**

**Препараты, улучшающие печеночный метаболизм  
(адеметионин)**

**Эссенциальные фосфолипиды**

**Препараты растительного происхождения**

**Препараты желчных кислот (УДХК)**

# Реамберин

Натрия хлорида	6,00 г
Калия хлорида	0,30 г
Магния хлорида	0,12 г
N-(1-дезокси-D-глюцитол-1-ил-) – N-метиламмония натрия сукцината	15,00 г
Вода для инъекций	до 1 литра

## Ионный состав:

Ионы натрия	142,4 ммоль
Ионы калия	4,0 ммоль
Ионы магния	1,2 ммоль
Ионы хлора	109,0 ммоль
Ионы сукцината	44,7 ммоль
Ионы N-метилглюкаммония	44,7 ммоль

# Состав препарата Ремаксол

## Действующие вещества:

Метионин – 0,75 г

Янтарная кислота – 5,280 г

Инозин – 2,0 г

Никотинамид – 0,25 г

## Вспомогательные вещества:

N-метилглюкамин – 8,725 г

Натрия хлорид – 6,0 г

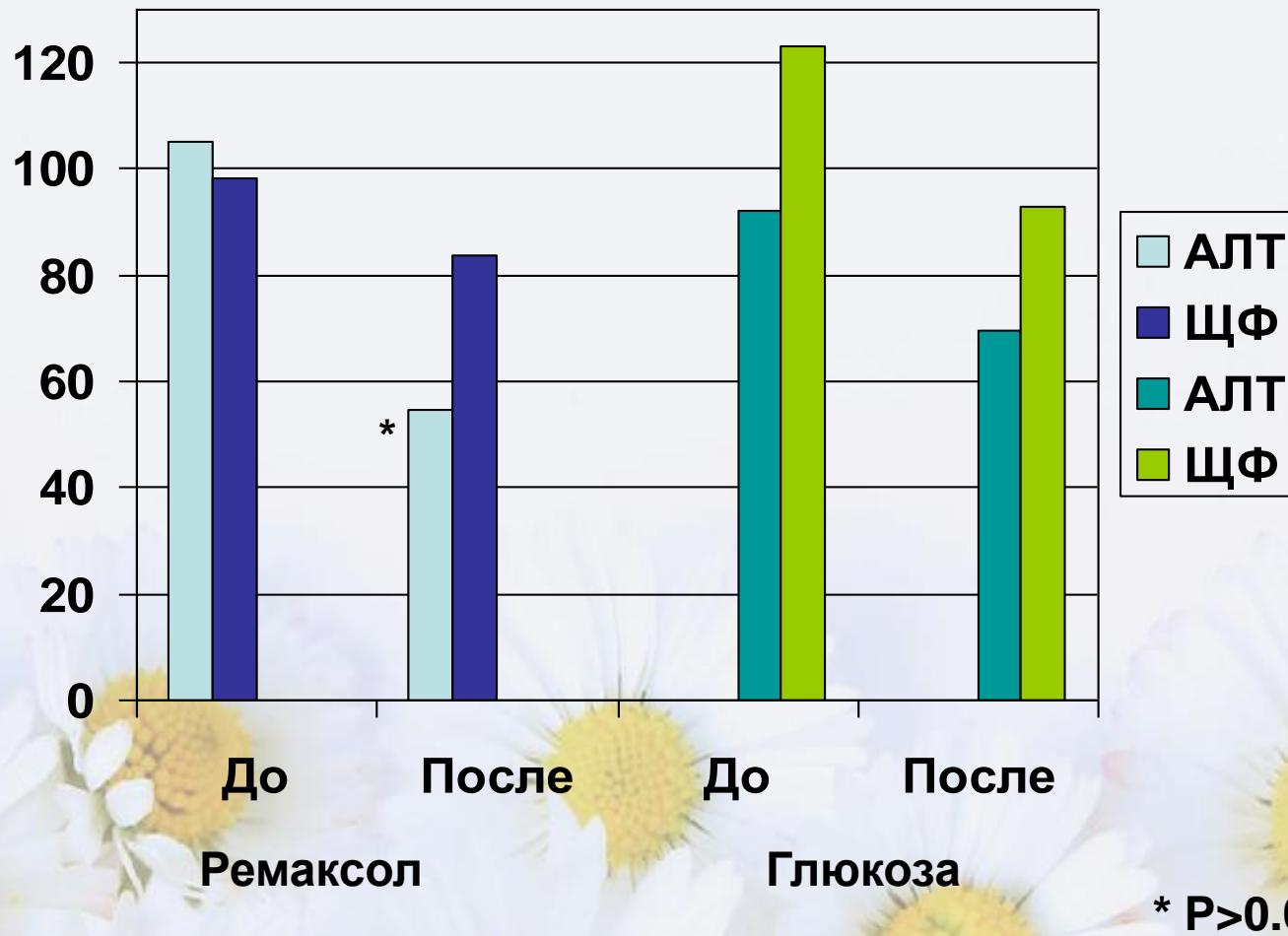
Калия хлорид – 0,3 г

Магния хлорид – 0,12 г

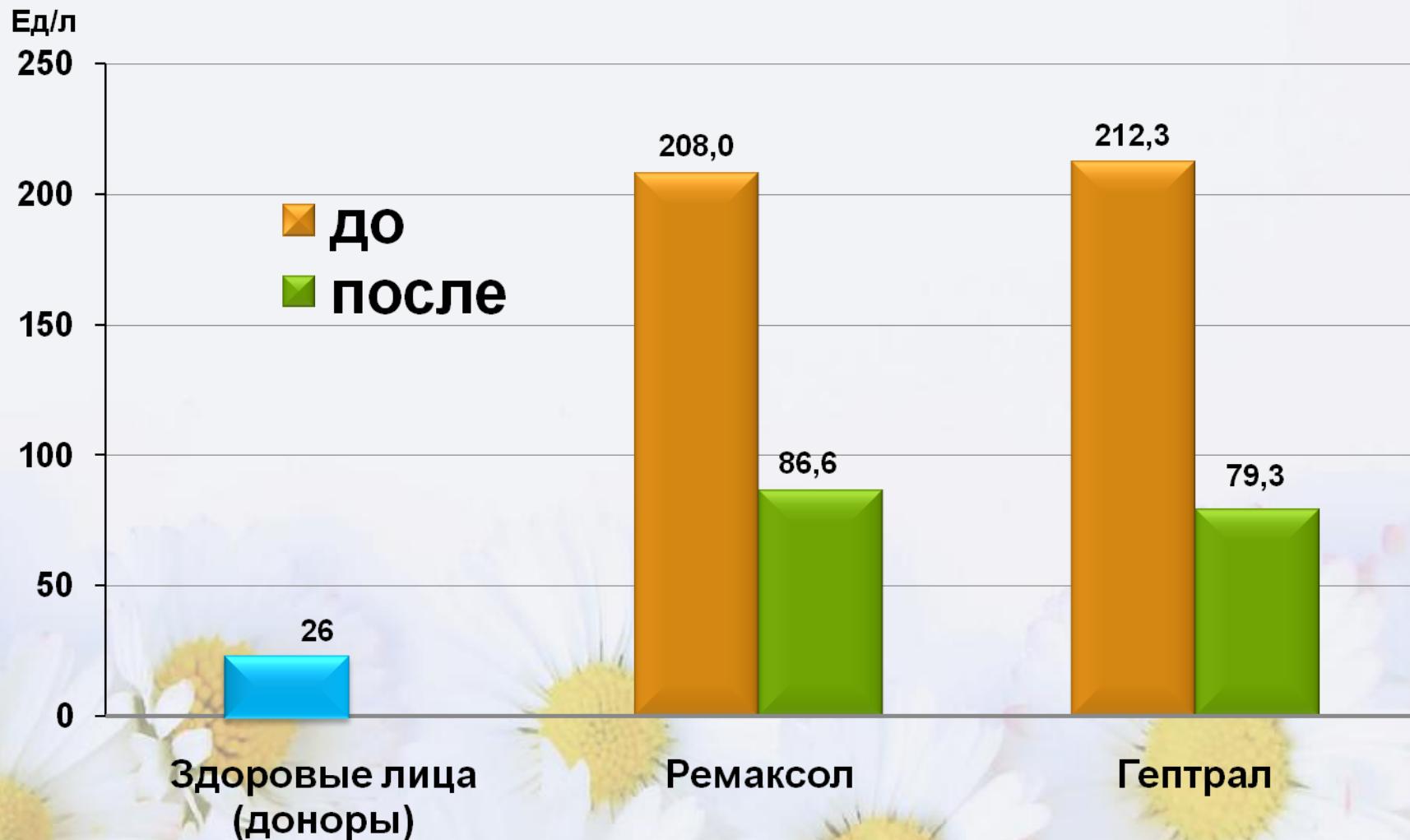
Натрия гидроксид – 1,788 г

Вода д/инъекций до 1 л

# Уровень активности АлАТ у больных на фоне применения Ремаксола (0Г) и глюкозы (Гк)



# Уровень активности АлАТ у больных ТБ на фоне применения Ремаксола и Гептрала



# **Эффективность терапии**

Снижение индикаторных ферментов цитолиза  
у пациентов ОГ:

АлАТ – в 3, 4 раза, AcАТ- в 2,5 раза

Снижение индикаторных ферментов цитолиза  
у пациентов ГС:

АлАТ – в 1,7 раза, AcАТ- в 1,6 раза

# Эффективность терапии

Нормализация активности ферментов у пациентов ОГ:

АлАТ- у 67,4%, АсАТ- 58,8%

Нормализация активности ферментов у пациентов ГС:

АлАТ- 40,0%, АсАТ- 33%

# **Клиническая эффективность ремаксола (по данным КИ)**

- Наиболее заметное действие он оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что позволяет его использовать в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.
- Ремаксол обладает мягким антидепрессивным и антиастеническим эффектом.

# Неврологические побочные эффекты

- Головокружение
- Головная боль
- Сонливость, бессонница

- «Виновный» препарат:
  - Н, Cs, Fq

- Лечение
  - НПВП
  - Витамин В<sub>6</sub>
  - амитриптилин

# Факторы риска возникновения периферической нейропатии

- Сахарный диабет
- ВИЧ
- Алкоголизм
- Гипотиреоз
- Недостаток витаминов  
(B12, фолиевой кислоты, тиамина)
- Пожилой возраст

# Периферическая нейропатия

- Нарушение чувствительности, боли, жжение, онемение в области кистей рук, стоп
- Боли, судороги икроножных мышц

- «Виновный» препарат:

- Н, аминогликозиды, Cap, Cs, Fq, E, Et

- риск увеличивается при злоупотреблении алкоголем, сахарном диабете, ХПН, ВИЧ-инфекции, дефиците массы тела, анемии

- **Лечение**

- Сопутствующей патологии
  - Витамин В<sub>6</sub> до 300 мг/сутки
  - Поливитамины, микроэлементы
  - Лечебная гимнастика, массаж
  - НПВП
  - Ноотропил
  - Амитриптилин 25-100мг на ночь
  - Карбамазепин, финлепсин 400-600мг/сутки

# Психические нарушения

- Депрессия
- Психоз
- Эпилептоидные припадки

- «Виновный» препарат:
  - **Cs, H, Fq**
  - Выраженная нейротропность Cs, H
  - Малая терапевтическая широта Cs
  - Чаще при злоупотреблении алкоголем, ХПН, черепно-мозговые травмы в анамнезе, при употреблении наркотиков

- Лечение:
  - Снизить дозу или отменить препарат
  - Витамин В6 150-300мг/сутки
  - Антидепрессанты, бензодиазепины
  - Консультация психиатра

# Эпилептоидные припадки

- Защитить от ушибов
- Освободить дыхательные пути
- Противосудорожные препараты
  - Бензобарбитал (бензонал)
    - Внутрь
    - Для взрослых — по 0,1–0,2 г 3 раза в сутки после еды. Высшая разовая доза — 0,3 г, высшая суточная доза — 1 г
  - Вальпроевая кислота
    - Внутрь, во время или сразу после еды
    - Суточная доза для взрослых в начале лечения составляет 0,3–0,6 г, в течение 1–2 нед ее постепенно повышают до 0,9–1,5 г, разовая доза для взрослых — 0,3–0,45 г
  - Фенитоин
    - Внутрь, во время или после еды
    - Взрослым — по 1/2–1 табл. 2–3 раза в сутки, при необходимости суточную дозу увеличивают до 3–4 табл., максимальная суточная доза — 8 табл.
- Снижение дозы или отмена препарата

Благодарим за внимание!

