Побічні реакції на протитуберкульозні препарати у хворих на туберкульоз легень і шляхи їх усунення

М.М. Кужко¹, В.М. Мельник¹, М.І. Гуменюк¹, Т.В. Тлустова¹, Т.А. Спринсян²

- ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
- ГС «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE), м. Київ

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Представлено результати ретроспективного аналізу матеріалів медичної документації 2292 пацієнтів зі всіма формами туберкульозного процесу легень віком від 20 до 65 років, які перебували на лікуванні в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України у 2000-2018 роках, стосовно найчастіших побічних реакцій на протитуберкульозні препарати та впливу їх на ефективність лікування. Наведено практичні рекомендації щодо усунення побічних реакцій на протитуберкульозні препарати з метою підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ретроспективний аналіз, протитуберкульозні препарати, ефективність лікування, туберкульоз легень.

Adverse reactions to anti-tuberculous drugs in patients with pulmonary tuberculosis and ways to eliminate them

М.М. Kuzhko¹, V.M. Melnyk¹, M.I. Gumeniuk¹, T.V. Tlustova¹, T.A. Sprynsian²

- National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv
- Civic Union "Communicable Diseases Intensive Care Association", Kyiv

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Here we present the results of retrospective analysis of medical records of 2292 patients with all forms of pulmonary tuberculosis aged 20 to 65 years, who were treated at the National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine in 2000-2018. We analyzed the most common side effects of anti-tuberculous drugs and their impact on treatment effectiveness. Practical recommendations for the elimination of adverse reactions to anti-tuberculous drugs in order to increase the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis are given here.

KEY WORDS: retrospective analysis, anti-tuberculous drugs, effectiveness of treatment, pulmonary tuberculosis.

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и пути их устранения

М.М. Кужко¹, В.М. Мельник¹, Н.И. Гуменюк¹, Т.В. Тлустова¹, Т.А. Спринсян²

- ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
- ОС «Ассоциация по интенсивному лечению инфекционных заболеваний» (INCURE), г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты ретроспективного анализа материалов медицинской документации 2292 пациентов со всеми формами туберкулезного процесса легких в возрасте от 20 до 65 лет, которые находились на лечении в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины в 2000-2018 годах, касательно наиболее часто встречающихся побочных реакций на противотуберкулезные препараты и влияния их на эффективность лечения. Даны практические рекомендации по недопущению побочных реакций на противотуберкулезные препараты при лечении больных туберкулезом легких с целью повышения эффективности их лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ретроспективный анализ, противотуберкулезные препараты, эффективность лечения, туберкулез легких.

Вступ. Поряд із соціально-економічними проблемами наріжним каменем у лікуванні туберкульозу легень є побічні реакції на антимікобактеріальні препарати та їх ускладнення. Вони можуть бути дуже різноманітні: дисбіоз кишківника, ураження печінки, нейропсихічні розлади, кардіотоксичні реакції тощо [1-3]. Частота побічних реакцій у разі лікування чутливого туберкульозу, за даними деяких авторів, становить від 8 до 20 %, а при застосуванні препаратів 2-го ряду для лікування хіміо-резистентних форм – від 30 до 85 %. За умови нових випадків коінфекції туберкульоз/ВІЛ побічні реакції на антимікобактеріальну терапію виникають у 56-60 % хворих переважно через гепатотоксичну та диспептичну дії [4-6]. Як зазначено в українському стандарті надання медичної допомоги пацієнтам із туберкульозом легень (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 22.10.2008 № 600 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги на хіміорезистентний туберкульоз»), найчастіше спостерігаються шлунково-кишкові побічні реакції у вигляді нудоти, блювання (близько 30 % випадків), діареї (близько 20 %), болю в животі, анорексії, гастриту (близько 10 %), побічні реакції з боку нервової системи у вигляді запаморочення, головного болю, порушення сну (близько 10 %). Порушення слуху спостерігається у 12 % хворих, на частку решти побічних реакцій припадає менш ніж 8 % [7].

Мета. Визначити частоту й узагальнити дані щодо найвагоміших побічних дій антимікобактеріальних препаратів як причини неефективного лікування та розробити шляхи їх усунення.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 2292 пацієнтів зі всіма формами туберкульозного процесу віком від 20 до 65 років, які перебували на лікуванні в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України у 2000-2018 роках.

Результати та їх обговорення. Профілактика та своєчасне усунення побічних реакцій дають змогу запобігти неефективному лікуванню хворих на туберкульоз легень. Далі наведено основні побічні реакції та препарати, що найчастіше їх спричиняють, запропоновано принципи лікування.

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

Периферична нейропатія (Cs, H, Et/Pt; S, Km, Am, Cm, Q): збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг на добу); замінити ін'єкційний аміноглікозид на капреоміцин, якщо до нього підтверджена чутливість мікобактерій туберкульозу; призначити трициклічні антидепресанти, наприклад амітриптилін, або нестероїдні протизапальні препарати, наприклад ацетамінофен, які можуть полегшити прояви; знизити дозу препарату, що може зумовлювати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, який спричинив цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

Зниження/втрата слуху (S, Km, Am, Cm, Clr): аудіометрія та порівняння її показників з аудіометрією при надходженні (якщо ці дані є); змінити ін'єкційний препарат на капреоміцин, якщо мікобактерії туберкульозу чутливі до капреоміцину; зменшити дозу чи кратність прийому препарату, якщо це не ставить під загрозу 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 тижні), доки психічні порушення не будуть узяті під контроль; призначити антипсихотичні препарати та піридоксин у дозі 100-200 мг на добу; знизити дозу препарату, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, який зумовив цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

Депресія (соціально-економічні обставини, хронічна хвороба, Cs, Q, H, Et/Pt): покращити соціально-економічні умови; проводити групові/індивідуальні консультації; розпочати терапію антидепресантами та піридоксином у дозі 100-200 мг на добу; знизити дозу препарату, що може спричинити цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, якщо це не ставить під загрозу 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; знизити дозу препарату, що може спричинити цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, який зумовив цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії (рідко).

Електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомагніємія, Cm, Km, Am, S): визначити рівень калію; якщо рівень калію низький, визначити рівень магнію (та кальцію, якщо підозрюють гіпокальціємію); за необхідності відновити рівень електролітів.

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

Артралгії (Z, фторхінолони): розпочати терапію нестероїдними протизапальними препаратами; знизити дозу препарату, що може спричинити цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, який зумовив цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

Гастрит (Eto/Pto, PAS): скасувати відповідні препарати на 1-7 днів; призначити H₂-блокатори, інгібітори протонної помпи та/або антациди (останні призначають за 4 години до чи через 4 години після прийому антимікобактеріальних препаратів); знизити дозу відповідного препарату; за неефективності продовженого лікування скасувати препарат.

Гепатит (Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, Fq, Bq): для запобігання токсичній дії на печінку з профілактичною метою варто застосовувати гепатопротектори; при підвищенні

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

рівня трансаміназ у 4,0 і більше разів припинити антимікобактеріальну терапію до вилікування гепатиту; виключити інші ймовірні причини гепатиту; провести дезінтоксикаційну та гепатопротекторну терапію; виключити найбільш гепатотоксичні препарати; відновити прийом інших антимікобактеріальних препаратів під суворим контролем функції печінки.

Нефротоксичність (S, Km, Am, Cm): скасувати відповідний препарат; вирішити питання про застосування капреоміцину, якщо раніше призначалися 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): скасувати етамбутол; призначити консультацію офтальмолога; при підтвердженні діагнозу виключити препарат зі схеми лікування.

Висновки

Ведення випадку неефективної терапії при побічних реакціях на антимікобактеріальні препарати потребує від медичних сестер і лікарів швидкої діагностики та лікування небажаних явищ; профілактики побічних реакцій; заміни препарату на інший, призначення патогенетичних засобів для зменшення або усунення побічних реакцій;

зменшення дози антимікобактеріальних препаратів; психологічної підтримки пацієнтів.

Крім цього, для запобігання та своєчасного виявлення побічних дій антимікобактеріальних препаратів у процесі лікування необхідно проводити такі дослідження: клінічні аналізи крові та сечі в інтенсивній фазі лікування не рідше ніж 1 раз на місяць, а у фазі продовження – 1 раз на 3 місяці; визначення вмісту білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази в крові, що проводиться в інтенсивній фазі лікування не рідше ніж 1 раз на місяць, а у фазі продовження – 1 раз на 3 місяці; визначення вмісту креатиніну сироватки крові щомісяця; визначення рівнів калію, кальцію, магнію сироватки крові щомісяця за призначення ін'єкційних препаратів і лінезоліду; визначення рівня тиреотропного гормону в разі призначення протіонаміду та/або парааміносаліцилової кислоти; визначення рівня сечової кислоти щомісяця; огляд оториноларинголога й аудіометрія щомісяця за призначення ін'єкційних препаратів резерву; огляд окуліста до початку лікування; огляд психіатра до початку лікування, а потім щомісяця в період інтенсивної фази лікування в разі призначення фторхінолонів, циклосерину, теризидону; електрокардіографія (визначення інтервалу QT) щомісяця. За появи побічних реакцій або непереносимості антимікобактеріальних препаратів лікування індивідуалізують.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Опанасенко М.С. Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. – К.: «Ліра-К», 2019. – 245 с.
2. Николаєва О.Д., Гріцова Н.А. Аналіз причини розвитку невдач лікування туберкульозу легень. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2016; № 26: с. 457-461.
3. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г., Юхимець В.А., Новожилова І.А., Линник М.І. Причини неефективного лікування хворих туберкульозом в Україні та шляхи його покращення. *Туберкульоз і хвороби легень*. 2011; т. 88, № 8: с. 27-30.
4. Мордик А.В., Пузырьова Л.В., Батищева Т.Л. Оцінка факторів, впливаючих на результат вперше виявленого інфільтративного туберкульозу легень. *Терапевтичний архів*. 2015; № 87 (11): с. 46-50.
5. Кисельова Ю.Ю., Васильєва І.А., Казений Б.Я. та ін. Актуальні питання лікування хворих туберкульозом у сучасних умовах і фактори, які впливають на ефективність хіміотерапії. *Туберкульоз і хвороби легень*. 2012; т. 89, № 9: с. 16-21.
6. Іванова Д.А., Борисов С.Є. Оцінка ризику і моніторинг гепатотоксичних реакцій у хворих туберкульозом. *Туберкульоз і хвороби легень*. 2017; т. 95, № 9: с. 40-48.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.10.2008 № 600 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз».

References

1. Feshchenko Yu.I., Melnyk V.M., Opanasenko M.S. Neefektyvne likuvannya khvorykh na tuberkuloz lehen i yoho poperedzhennia [Ineffective treatment of patients with pulmonary tuberculosis and its prevention]. – K.: "Lira-K", 2019. – 245 p. [in Ukrainian].
2. Nikolaieva O.D., Hritsova N.A. Analiz prychyny rozvytku nevdoch likuvannya tuberkulozu lehen [Analysis of the cause of failure of pulmonary tuberculosis treatment]. *Zb. nauk. prats spivrobit. NMAPO im. P.L. Shupyka*. 2016; № 26: p. 457-461 [in Ukrainian].
3. Feshchenko Yu.I., Melnyk V.M., Matushevych V.H., Yukhymets V.A., Novozhylova I.A., Lynnyk M.I. Prychyny neefektyvnoho likuvannya khvorykh tuberkulozom v Ukraini ta shliakhy yoho pokrashchennia [Reasons for ineffective treatment of TB patients in Ukraine and ways to improve it]. *Tuberkuloz i khvoroby lehen*. 2011; t. 88, № 8; p. 27-30 [in Ukrainian].
4. Mordyk A.V., Puzyrova L.V., Batyshcheva T.L. Otsinka faktoriv, vplyvaiuchykh na rezultat vpershe vyjavlenoho infiltratyvnoho tuberkulozu lehen [Assessment of factors influencing the outcome of newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Terapevtychnyi arkhiv*. 2015; № 87 (11): p. 46-50 [in Ukrainian].
5. Kyselova Yu.Iu., Vasyliieva I.A., Kazenyi B.Ia., et al. Aktualni pytannia likuvannya khvorykh tuberkulozom u suchasnykh umovakh i faktory, yaki vplyvaiut na efektyvnist khimioterapii [Current issues in the treatment of patients with tuberculosis in modern conditions and factors that affect the effectiveness of chemotherapy]. *Tuberkuloz i khvoroby lehen*. 2012; t. 89, № 9: p. 16-21 [in Ukrainian].
6. Ivanova D.A., Borysov S.Ie. Otsinka ryzyku i monitorynh hepatotoksichnykh reaktsii u khvorykh tuberkulozom [Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in patients with tuberculosis]. *Tuberkuloz i khvoroby lehen*. 2017; t. 95, № 9: p. 40-48 [in Ukrainian].
7. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 22.10.2008 № 600 "Pro zatverdzhennia standartu nadannia medychnoi dopomohy khvorym na khimiorезystentnyi tuberkuloz" ["About the statement of the standard of rendering of medical care to patients with chemoresistant tuberculosis"] [in Ukrainian].

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Кужко Михайло Михайлович

Провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6730-9238

Мельник Василь Михайлович

Заступник директора з науково-організаційної та науково-методичної роботи ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-1310-7195

Гуменюк Микола Іванович

Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Тлустова Тетяна Володимирівна

Завідувачка відділення діагностики хіміорезистентних форм туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7930-5832

Спринсян Тетяна

Віцепрезидентка ГС «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Kuzhko Mykhailo Mykhailovych

Leading Researcher, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6730-9238

Melnyk Vasyi Mykhailovych

Vice-Director on Scientific Organization and Scientific Methodology, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-1310-7195

Gumeniuk Mykola Ivanovych

Leading Researcher, Department of Technologies of Treatment of Nonspecific Lung Diseases, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Tlustova Tetiana Volodymyrivna

Head of the Department of Diagnostic of Chemically Resistant Forms of Tuberculosis, National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7930-5832

Sprynsian Tetiana

Vice President of the Civic Union "Communicable Diseases Intensive Care Association" (INCURE).

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Кужко Михайло Михайлович

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: kuzhko@ifp.kiev.ua

Тел.: +38 (044) 270 28 67

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-4-13-16