

Выявление и профилактика побочных реакций на противотуберкулезные препараты

Зав. кафедрой
фтизиопульмонологии

д.м.н. А.А.Шурыгин

Пермь 2014

Классификация побочных реакций на противотуберкулезные препараты (Мишин В.Ю., 2004)

I. Токсические реакции:

- а) токсико-метаболические (общие реакции организма);
- б) токсико-органные (поражение органов и тканей – печени, почек, нервной, сердечно-сосудистой и других систем);

II. Аллергические реакции:

- а) немедленного типа, связанные с образованием антител (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница);
- б) замедленного типа, связанные с цитотоксическими лимфоцитами (поражение кожи и слизистых – синдром Лайела, поражения внутренних органов – гепатит, нефрит и др., поражения нервной, кроветворной и др. систем);
- в) псевдо-аллергические.

III. Токсико-аллергические реакции.

IV. Дисбиотические нарушения кишечника (дисбактериоз).

А. Устранимые побочные реакции.

Б. Неустранимые побочные реакции.

Неустраняемые побочные реакции, требующие отмены противотуберкулезных препаратов

- Поражение органов слуха и вестибулярного аппарата (аминогликозиды и капреомицин)
- Поражения органов зрения (этамбутол)
- Острые тяжелые анафилактикоидные реакции (аминогликозиды, капреомицин, рифампицин, фторхинолоны)
- Агранулоцитарные и тромбоцитопенические сдвиги (рифампицин, изониазид, протионамид)
- Острые нарушения функции печени (рифампицин)
- Острые поражения почек (аминогликозиды, капреомицин)
- Острые психические расстройства (цикloserин, фторхинолоны)

Частота побочных реакций при лечении стандартными режимами ХТ

(В.Ю.Мишин, 2007)

Режим химио- терапии	Общее число побочных реакций	Из них:	
		устрани- мые	не- устрани- мые
I HRZE/S	17,3%	12,8%	4,3%
IIa HRZES	20,5%	14,5%	6,0%
IIб HRZEFqK	21,4%	15,6%	5,8%
IIб HRZEFqKPt	21,9%	16,1%	6,1%
III HRZE	16,3%	14,5%	4,0%

Частота побочных реакций при лечении ПТП II ряда (В.Ю.Мишин, 2007)

IV режим химиотерапии Pt+Cap[K]+Cs+Pas+Fq

- Побочные реакции – 72,8%
- На 1 препарат – 45,9%
- На 2-4 препарата – 54,1%

Токсические побочные реакции на ПТП

Токсическое действие может обусловить ухудшение общего состояния и самочувствия больного и на этом фоне чаще всего выявляются симптомы органной патологии, наиболее характерной для каждого препарата:

- **аминогликозиды и капреомицин** – могут вызывать поражения почек, органов слуха и вестибулярного аппарата;
- **изониазид, этамбутол, протионамид, циклосерин и фторхинолоны** – могут вызывать поражения центральной и периферической НС и психоневрологических расстройств;
- **рифампицин, пиразинамид, этионамид и ПАСК** – могут вызывать поражения печени;
- **аминогликозиды, капреомицин, циклосерин и фторхинолоны** – могут вызывать поражения ССС;
- **рифампицин, протионамид, ПАСК** – могут вызывать изменения в гемограмме – количества лейкоцитов (увеличение или уменьшение), моноцитоз, левый сдвиг, анемия, тромбоцитопения.

Аллергические побочные реакции на ПТП:

- обусловлены способностью, в основном, антибиотиков, вызывать образование специфических АТ, иммунных комплексов и сенсibilизированных лимфоцитов, способных вызывать выраженный цитотоксический эффект;
- эту способность ПТП приобретают в основном после того, как соединяются в организме больного с белками плазмы, превращаясь из полугаптенов и гаптенов в полные антигены, которые адсорбируясь на поверхности клеточных мембран, в основном базофилов и эозинофилов вызывают их апоптоз и цитолиз;
- возникновение побочных реакции не зависит от дозы лекарства, но выраженность, усиливается от ее повышения.

- характеризуются стереотипностью;
- основные симптомы – сыпь, зуд, подъем температуры, эозинофилия в крови, ринит, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок;
- эти проявления могут быть самостоятельными или нередко сопровождаются недомоганием, сосудистыми реакциями (учащенное сердцебиение, головные боли, иногда типа мигрени, головокружение), ухудшением аппетита, ощущением тошноты и пр.

аллергические реакции

Легкие:

- дерматит без выраженной общей реакции организма;
- изменения крови типа эозинофилии (в пределах 10—15%) без клинических проявлений

Средние:

- дерматит с общей реакцией организма;
- лихорадка;
- изменения периферической крови (лейкопения до 2000, эозинофилия более 15 % или лейкоцитоз более 20000) с клиническими симптомами

Тяжелые:

- анафилактический шок;
- сывороточная болезнь;
- эксфолиативный дерматит;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопеническая пурпура;
- изменения во внутренних органах

Токсико-аллергические побочные реакции на ПТП:

- отличаются разнообразием и многосимптомностью – одновременно аллергические проявления и нарушения, характерные для фармакологических свойств препаратов;
- наиболее типичными клиническими вариантами являются – гепатит, нефрит, миокардит, различные невриты, гематологические сдвиги, диспепсии, сочетающиеся с аллергическими симптомами;
- побочное действие чаще приобретает затяжное течение и трудно поддается корригирующей терапии.

Лекарственный дерматит



Лекарственная лихорадка

- возможна при реакции массивного бактериолиза (Яриша-Гензгеймера), под влиянием цитотоксических средств, препаратов уменьшающих потоотделение - атропин, скопаламин, фенотиазины, ингибиторы МАО, ноксирон, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), фенамин
- на 2-й-3-й день после назначения антибиотика лихорадка снижается, а к 7-10-му дню появляется вновь постоянного или ремитирующего типа,

- лейкоцитоз до 20 тысяч и более в 1 мкл,
- в связи с диспротеинемией повышается СОЭ,
- эозинофилия,
- поможет пробная полная отмена лекарственных препаратов, что позволит снизить лихорадку уже через 2-3 дня.

Фотосенсибилизация фотодерматит



Мониторинг побочных реакций при химиотерапии ПТП

- Ранняя и своевременная диагностика побочных реакций на ПТП
- Комплексная патогенетическая терапия побочных реакций на ПТП
- Профилактика побочных реакций на ПТП

диагностика побочных реакций на ПТП

1. ведущее значение имеет клиническая картина

Лабораторная диагностика побочных реакций:

- гемограммы, красной крови, тромбоцитов, СОЭ;
- функционального состояния печени (трансаминоферазы, лактатдегидрогеназы и ее изоферментов, в частности ЛДГ5, щелочной фосфатазы, гаммаглутамил-транспептидазы, монофосфатаьдолазы, билирубина, холестерина в сыворотке крови;
- уробилина и желчных пигментов в моче;
- калия, кальция и магния в плазме крови;
- функционального состояния почек (белок, эритроциты, цилиндры в моче, показатели концентрационной и выделительной функции почек (остаточный азот в крови);
- функционального исследования щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона)

Методы инструментальной диагностики побочных реакций:

- У окулиста (остроты зрения, периметрии и цветового восприятия)
- ЛОР (аудиометрии)
- ЭКГ, функции внешнего дыхания
- энцефалографии;
- УЗИ внутренних органов

Лечение побочных реакций при химиотерапии ПТП

- Лечебное питание
- Медикаментозное лечение
 - дезинтоксикационные мероприятия,
 - метаболическая коррекция,
 - витаминотерапия,
 - гормоны,
 - десенсибилизирующие,
 - психотропные и др. средства патогенетического лечения
- Плазмоферез
- Физиотерапевтические методы лечения
 - УФО крови,
 - внутривенное лазерное облучение,
 - КВЧ-терапия

Профилактика побочных реакций при лечении ПТП

1. Выбор режима химиотерапии должен основываться на изучении анамнеза, данных о лекарственной непереносимости в прошлом, с учетом возраста, массы тела, сопутствующих заболеваний и вредных привычек.
- 2 Химиотерапию следует начинать в условиях стационара, чтобы адаптация больного к лекарствам и выяснение переносимости ПТП происходили под постоянным контролем врача.
3. У больных с высоким риском развития побочных реакций, ПТП входящие в режим химиотерапии, назначают последовательно, начиная с малых доз и достигая терапевтических в течение 3-5 дней.
4. Больным, масса тела которых менее 50 кг и больным пожилого возраста, а также больным с нарушениями функции печени и почек дозы резервных ПТП должны быть назначены ниже средних оптимальных.

5. Необходимо выявление **сопутствующих заболеваний** и их целенаправленная терапия.
6. Необходимо учитывать **нерациональное сочетание ряда резервных ПТП** из-за общности и взаимного усиления их побочного действия, так, например, сочетанное применение фторхинолонов с протионамидом и циклосерином ведет к **повышенному риску развития побочных реакций** со стороны ЦНС и ССС, сочетание фторхинолонов с кортикостероидами увеличивает риск развития разрыва сухожилий и т.п.
7. Существенными мероприятиями по профилактике ПР в период химиотерапии ПТП являются: **правильный режим жизни, лечебное питание, достаточное пребывание на воздухе, лечебная физкультура, трудовая занятость, а также отказ от вредных привычек** (курения, употребление алкоголя и наркотиков).

Медикаментозный гепатит

- клинически выраженный, протекающий с желтухой или без нее, с увеличением печени, болью и тяжестью в правом подреберье, диспепсическими явлениями;
- клинически **инапперцептный**, протекающий только с резким, более чем в 3 раза, повышением в крови индикаторных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа), общего и прямого билирубина, тимоловой пробы.

Гепатит

■ СИМПТОМЫ:

- жалобы на тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, боли в правом подреберье
- желтушность кожных покровов, иктеричность склер.
- увеличение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы) или увеличение уровня прямого билирубина в 5 раз.

Гепатит

Причины:

- Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид, Этионамид
- Вирусный гепатит (А, В, С, D)
- Цитомегаловирусная инфекция
- Герпетическая инфекция
- Краснуха
- Алкогольная зависимость

Гепатит

Лечение:

- **Невысокое временное увеличение уровня трансаминаз** в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), наблюдающееся в течение первых месяцев терапии: никакого специфического лечения **не требуется**
- После установления диагноза прием всех противотуберкулезных и других препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом должен быть временно приостановлен. При восстановлении **нормального** уровня трансаминаз в крови, прием противотуберкулезных препаратов следует возобновить с последующим контролем уровня печеночных ферментов.

Проведен анализ больных, получавших лечение
в 8 т.о ГБУЗ ПК ПТД «Фтизиопульмонология» в
2013 г

туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией

- Из 126 больных побочные реакции развились у 22 (17,5%) средней и тяжелой степени
- Токсико-аллергического 15 (68,2%)
- Токсического характера 7 (31,8%)

- чаще в 80% на H,R или H,Rb
- При индивидуальном режиме в 20%

Классификация гепатотропных средств

1. Препараты **растительного происхождения**
 - 1.1. Препараты, содержащие извлечения из **расторопши** (легалон, карсил, силимар, гепабене, сибектан, гепафор и др.)
 - 1.2 Препараты, содержащие **извлечения из других растений** (лив-52, хофитол, тыквеол, дипана, бонджигар)
2. Препараты **животного происхождения**
(гепатосан, прогепар, лаеннек)
3. Препараты, содержащие **эссенциальные фосфолипиды**
(эссенциале, резалют, **фосфоглив**, эсливер, эслидин, ливолин, фосфонциале)
4. Препараты с преимущественным **детоксицирующим** действием
 - 4.1 Препараты с преимущественным **прямым детоксицирующим действием**
(гепамерц, глутаргин)
 - 4.2 Препараты с преимущественным **непрямым детоксицирующим действием**
 - 4.2.1 Препараты, **уменьшающие образование эндогенных токсикантов**
(дюфалак, экспортал)
 - 4.2.2 Препараты, **активирующие образование эндогенных детоксикантов**
(адеметионин, **ремаксол**)
 - 4.2.3 Препараты, **ускоряющие метаболизм токсикантов**
(бензобарбитал, метадоксил)
5. Препараты **разных групп** (липоевая, урсодезоксихолевая кислота, гепадиф и др.)



РЕМАКСОЛ® -

инновационный гепатопротектор - препарат с избирательным воздействием на печень, действие которого направлено на:



Восстановление гомеостаза в печени



Повышение устойчивости органа к действию патогенов

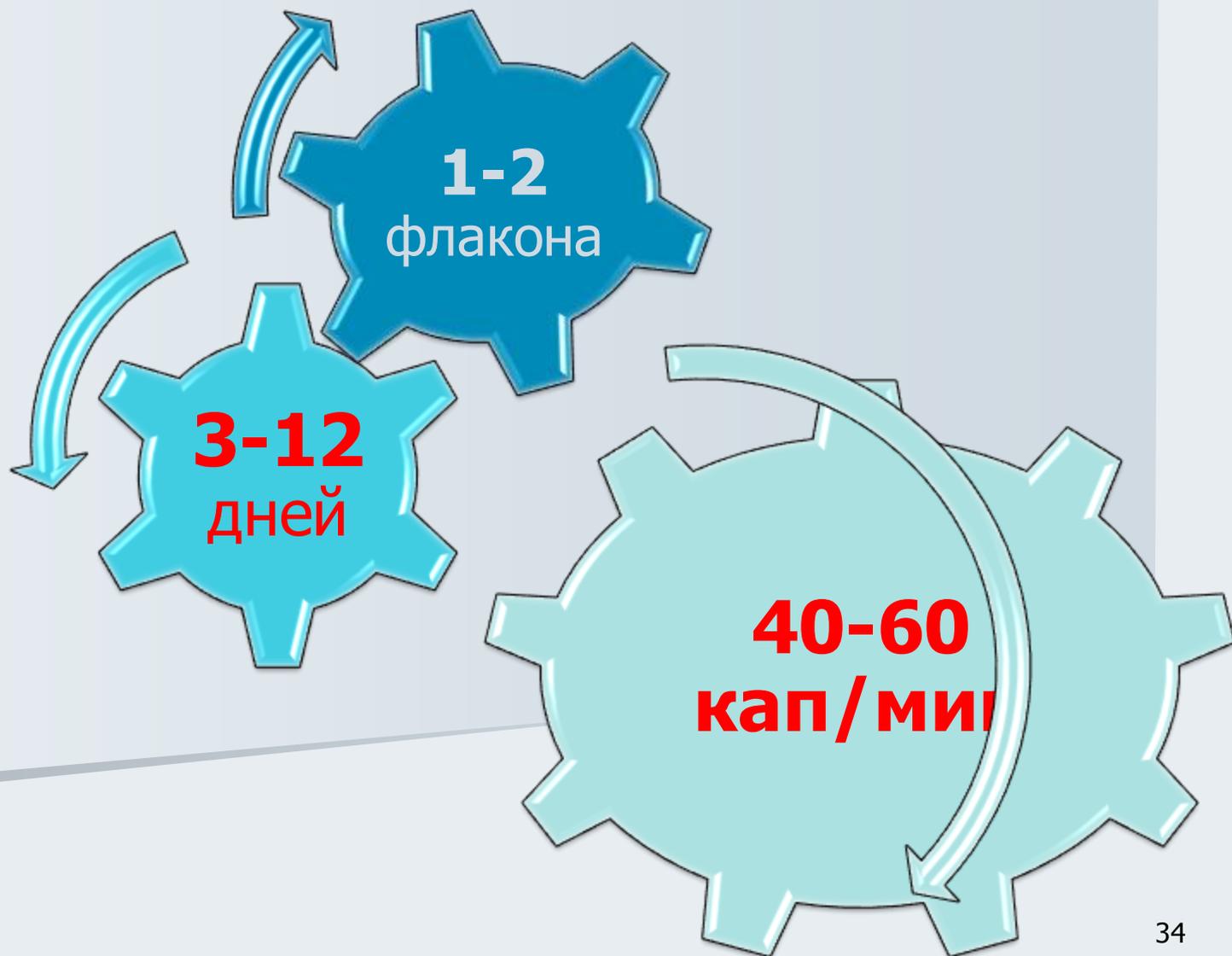


Нормализацию функции печени



Стимуляцию репаративно - регенерационных процессов в печени

РЕМАКСОЛ®: схема лечения



РЕМАКСОЛ®: новые данные

- «Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом ОД с ЛПП»

180 пациентов

- НИИ Фтизиопульмонологии,

Санкт-Петербург

- Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова

Дизайн: рандомизированное, сравнительное

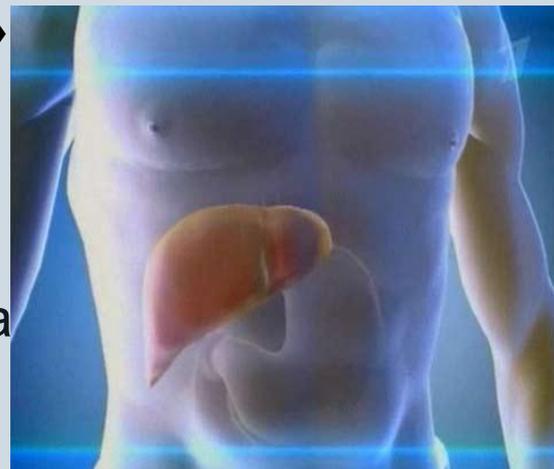
Результаты:

Реамберин, ремаксол и адеметионин эффективны при включении в состав комплексной терапии больных туберкулезом ОД с ЛПП.

Наибольшая эффективность выявлена при применении

ремаксола по показателям:

- **Наибольшее снижение индекса тяжести поражения печени**
- **Расчета стоимости затрат и количества больных, получивших терапию**



РЕМАКСОЛ®: новые данные

- «Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера»

- 71 пациент

- НИИ Фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург
- Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова

Результаты:

Введение ремаксолола:

- 1. Уменьшает проявления цитолитического и холестатического синдромов**
- 2. У больных с сопутствующим гепатитом С эффекты ремаксолола более выражены**
- 3. Повышает антиоксидантный потенциал крови**



Уровни АЛаТ и АСаТ в венозной крови до и после терапии ремаксолом



АЛаТ-1=1,98 0,62 ммоль/л, АЛаТ-2=0,60 0,48 ммоль/л, $p=0,05$;
АСаТ-1=0,72 0,16 ммоль/л, АСаТ-2=0,33 0,21 ммоль/л, $p=0,15$



Минимизирует побочные
эффекты химиотерапии без
отмены основных ЛС

Быстро купирует
клинические
проявления ЛПП

Ремаксол

Снижает
маркеры
поражения
печени

Безопасен и хорошо
переносится больными

заключение

У больных туберкулезом практически всем должна назначаться детоксицирующая терапия, а ассоциированных с вирусными гепатитами, необходима гепатопротективная терапия



Спасибо за внимание