МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии
Коммунального лечебно-профилактического учреждения
«Областная клиническая туберкулезная больница»

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ПРОФИЛАКТИКА, МОНИТОРИНГ, КУПИРОВАНИЕ)

Методические рекомендации

Остановим туберкулез в Украине

Донецк-2012

Составители:
1. Лепшина Светлана Михайловна – заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кандидат медицинских наук, доцент.
2. Тищенко Елена Васильевна – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.
3. Сердюк Оксана Викторовна – заведующая отделением №4 для больных с мультирезистентным туберкулезом Коммунального лечебно-профилактического учреждения «Областная клиническая туберкулезная больница».

Рецензенты:
1. Потейко Петр Иванович – заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук, доцент.

ВСТУПЛЕНИЕ

Основное место в лечении больных туберкулезом занимает химиотерапия. Краткосрочный курс химиотерапии предусматривает использование 4 противотуберкулезных препаратов I ряда в течение минимум 6 месяцев [1]. Однако, с появлением в 90-х годах XX столетия проблемы химиорезистентного туберкулеза, возникла необходимость в применении препаратов II ряда (резервных), в увеличении их количества и длительности использования (9-20 месяцев) [2]. Это привело к росту удельного веса побочных реакций на противотуберкулезные препараты. При проведении химиотерапии, включающей противотуберкулезные препараты I ряда, частота нежелательных реакций колеблется от 8 до 20%, при использовании резервных препаратов достигает 85% [4, 10].

Развитие побочных реакций на противотуберкулезные препараты создает угрозу для проведения полноценного курса химиотерапии. Перерывы в приеме противотуберкулезных препаратов приводят к снижению эффективности лечения больных туберкулезом, формированию мультирезистентного туберкулеза и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, а также к увеличению резервуара туберкулезной инфекции [6, 11].

Для решения данной проблемы необходима единая стратегия ведения случаев туберкулеза с осложнениями, вызванными химиотерапией.

В настоящее время информация о побочных реакциях на противотуберкулезные препараты разрознена и противоречива. В данных методических рекомендациях обобщен опыт ведения случаев мультирезистентного туберкулеза с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты в специализированном отделении Областной клинической туберкулезной больницы, являющейся клинической базой Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького. Помимо общих сведений о побочных реакциях, подробно освещены вопросы их предупреждения, мониторинга и купирования.

Методические рекомендации предназначены для фтизиатров. Издаются впервые.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – группа аминогликозидов
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ЛС – лекарственное средство
МБТ – микобактерия туберкулеза
МР ТБ – мультирезистентный туберкулез
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ПР – побочная реакция
ПТП – противотуберкулезный препарат
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТБ – туберкулез
ТТГ – тиреотропный гормон
ХР ТБ – химиорезистентный туберкулез
ХТ – химиотерапия
H – изониазид
R – рифампицин
E – этамбутол
Z – пиразинамид
S – стрептомицин
Km – канамицин
Am – амикацин
Cm – капреомицин
Ofx – офлоксацин
Lfx – левофлоксацин
Mfx – моксифлоксацин
Gfx – гатифлоксацин
Et – этионамид
Pt – протионамид
Cs – циклосерин
Trz – теризидон
PAS (или ПАСК) – парааминосалициловая кислота
Th – тиоацетазон
Cfz – клофазимин
Amx/Clv – амоксициллин /клавулановая кислота
Clr – кларитромицин
Lzd – линезолид
Q – препараты группы фторхинолонов

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

До середины 40-х годов XX столетия практическая медицина не имела лекарственных средств (ЛС), применение которых позволяло бы излечить больного туберкулезом (ТБ). Значительный рост показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза во времена социально-экономических потрясений послужил причиной интенсивных исследований, направленных на создание противотуберкулезных препаратов (ПТП). Первым из них был внедрен в клиническую практику стрептомицин (S), затем парааминосалициловая кислота (PAS), изониазид (H), пиразинамид (Z), циклосерин (Cs), протионамид (Pt), канамицин (Km), этамбутол (E), рифампицин (R), полусинтетические аминогликозиды (Am/Cm), фторхинолоны (Q). Характеристика наиболее часто используемых и доступных ПТП в Украине представлена в таблице 1.

В настоящее время химиотерапия занимает основное место в лечении ТБ, и ПТП используются широко. Среди них выделяют основные (I ряд), резервные (II ряд) и препараты с неуточненной противотуберкулезной активностью.

К **основным ПТП** относят изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E) и стрептомицин (S). ПТП I ряда более эффективны, чем другие и отличаются меньшей частотой нежелательных эффектов. H и R действуют бактерицидно на МБТ. Они используются для лечения впервые выявленных больных туберкулезом.

Группу **резервных препаратов** составляют канамицин/амикацин (Km/Am), капреомицин (Cm), протионамид/этионамид (Pt/Et), циклосерин/теризидон (Cs/Trz), парааминосалициловая кислота – ПАСК (PAS) и фторхинолоны (Q). Эти препараты менее эффективны и более токсичны. Показаниями для их назначения являются лекарственная устойчивость МБТ к основным ПТП или побочные реакции (ПР) на препараты I ряда.

Группа препаратов **с неуточненной противотуберкулезной активностью** состоит из кларитромицина (Clr), амоксициллин/клавулановой кислоты (Amx/Clv), клофазимина (Cfz), линезолида (Lzd), тиоацетазона (Th). Данная группа препаратов не рекомендована ВОЗ для рутинного использования при лечении МР ТБ, т.к. эффективность лечения ПТП лекарственно-устойчивого ТБ точно не доказана рандомизированными исследованиями in vivo. Назначаются они в случае формирования расширенной медикаментозной резистентности МБТ, когда невозможно обеспечить адекватный режим препаратами предыдущих групп.

Длительное применение ПТП обусловливает развитие побочных реакций, которые существенно влияют на эффективность лечения, снижая сроки прекращения бактериовыделения и частоту закрытия полостей распада, ухудшают качество жизни больных туберкулезом, повышают риск прерывания лечения.

Таблица 1. Характеристика противотуберкулезных препаратов [1,2,6,8-10].

ПТП	Группа препаратов / активность по отношению к МБТ	Механизм действия	Дозы препаратов на кг массы тела	Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Противопоказания
H	Гидразид изоникотиновой кислоты бактерицидный	Нарушает синтез жирных (миколевой) кислот в клеточной стенке микобактерии. Не действует на МБТ пока не окислится каталазой/пероксидазой	5 (4-6) мг/кг 1 раз в день, 10 (8-12) мг/кг 3 раза в неделю	Вмешивается в метаболизм пиридоксина. PAS замедляет скорость ацетилирования изониазида (способствует увеличению концентрации H в крови). При одновременном назначении H и S, их выведение с мочой замедляется. Антациды ухудшают всасывание H. Угнетает метаболизм барбитуратов и антидепрессантов, антиконвульсантов, седативных препаратов и антикоагулянтов, усиливая их действие на ЦНС.	Гиперчувствительность; эпилепсия и склонность к судорожным приступам; тяжелые психозы; токсичный гепатит в анамнезе, цирроз печени, острый гепатит; острая печеночная и/или почечная недостаточность; период беременности; бронхиальная астма; псориаз, экзема в фазе обострения, микседема, гипотиреоз (без коррекции).
R	Рифампицины бактерицидный	Подавляет синтез белков микобактерии туберкулеза путем ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы	10 (8-12) мг/кг	Увеличивает активность микросомальных ферментов печени, изменяя фармакокинетику глюкокортикоидов, барбитуратов, пероральных контрацептивов, гипогликемических средств, препаратов наперстянки, непрямых антикоагулянтов, снижает их эффективность. Сочетание с H, Z увеличивает гепатотоксичность. Несовместим с Cs. Алюминийсодержащие антациды, ко-тримоксазол повышает концентрацию R. Оксациллин является антагонистом R. R снижает уровень ингибиторов протеаз и ингибиторов ненуклеозидной обратной транскриптазы.	Гиперчувствительность; недавно перенесенный гепатит; выраженные нарушения функции почек; I и конец III триместра беременности.

ПТП	Группа препаратов / активность по отношению к МБТ	Механизм действия	Дозы препаратов на кг массы тела	Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Противопоказания
Z	Синтетический ПТП - амид пиразинкарбоновой кислоты бактериостатический	Ингибирует синтез жирных кислот с короткой цепью, которые являются предшественниками липидов клеточной стенки	25 (20-30) мг/кг 1 раз в день, 35 (35-40) мг/кг 3 раз в неделю (не более 2,5 г/сут.)	Потенцирует противотуберкулезное действие R и H. Усиливает бактерицидное действие фторхинолонов.	Гиперчувствительность; тяжелые заболевания печени; подагра.
E	Синтетический ПТП бактериостатический	Нарушает липидный обмен, связывает ионы магния и меди, нарушает синтез рибосом и белка микобактерий, ингибирует арабинозилтрансферазу клеточной стенки	15 (15-20) мг/кг 1 раз в день, 30 (25-35) мг/кг 3 раз в неделю	Ввиду фармакологического антагонизма с Et, их лучше назначать в разное время. Повышает АД при сочетании с фентоламином. Усиливает нейротоксичность аминогликозидов, аспаргиназы, ципрофлоксацина, метотрексата.	Повышенная чувствительность; неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия; воспалительные заболеваниях глаз; беременность.
S	Аминогликозиды бактерицидный	Нарушает процессы синтеза белка бактериальной клеткой и необратимо связывается со специфическими белками 3OS субъединицей рибосом	15-20 мг/кг до 1,0 в сутки	В сочетании с петлевыми диуретиками (буметадин, фуросемид, этакриновая к-та, торасемид) усиливается ото- и нефротоксичность. Усиливает действие миорелаксантов вплоть до подавления дыхания. Амфотерицин, фоскарнет, цидовир усиливают нефротоксичность. Нельзя смешивать с пенициллинами (инактивируют друг друга).	Гиперчувствительность; поражение слухового нерва, вестибулярные нарушения; облитерирующий эндартериит; тяжелая почечная недостаточность; беременность.
Cm	Полипептиды бактерицидный	Нарушает синтез белка на рибосомах	15-20 мг/кг до 1,0 в сутки	Избегать одновременного назначения с миорелаксантами (возможна нейромышечная блокада). Избегать применения других нефро- и ототоксичных препаратов.	Гиперчувствительность; почечная недостаточность.

ПТП	Группа препаратов / активность по отношению к МБТ	Механизм действия	Дозы препаратов на кг массы тела	Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Противопоказания
Km/ Am	Аминогликозиды бактерицидный	Подавляют синтез белка бактериальной клеткой, связывая до 30 сегментов рибосомной РНК	15-20 мг/кг до 1,0 в сутки	В сочетании с петлевыми диуретиками (буметадин, фуросемид, этакриновая к-та, торасемид) усиливается ото- и нефротоксичность аминогликозидов. Усиливает действие миорелаксантов вплоть до подавления дыхания. Амфотерицин, фоскарнет, цидовир усиливают нефротоксичность аминогликозидов. Нельзя смешивать с пенициллинами (инактивируют друг друга).	Гиперчувствительность; осторожность при назначении больным с патологией почек, болезнями печени, вестибулярными и слуховыми нарушениями; беременность.
Et/ Pt	Карботиамиды бактериостатический	Ингибируют синтез миколевой кислоты	15-20 мг/кг 500-1000 мг/сут.	Тиамиды потенцируют побочные действия других ПТП (HRZECs). При употреблении алкоголя возможны психотические реакцие. PASS усиливает гепатотоксическое действие Et/Pt, гипотиреоидизм.	Гиперчувствительность; тяжелые поражения печени.
PAS	Производное салициловой к-ты бактериостатический	Антагонист синтеза фолиевой кислоты, тормозит рост МБТ	1500 мг/кг/сут. 8-12 г в сутки	Снижает всасывания дигоксина. Et усиливает гепатотоксическое действие PAS, гипотериоз. Снижает ацетилирование H, что повышает его концентрацию. В сочетании с Cm усиливает электролитные нарушения. Предупреждает развитие устойчивости МБТ к другим ПТП. Инсулин усиливает действие ПАСК, эстрогены, барбитураты, сульфаниламиды ослабляют.	Гиперчувствительность; аллергия к аспирину, сульфаниламидам; тяжелые поражения почек.

ПТП	Группа препаратов / активность по отношению к МБТ	Механизм действия	Дозы препаратов на кг массы тела	Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Противопоказания
Cs/ Trz	Аналоги Д-аланина бактериостатический	Ингибируют ферменты, ответственные за синтез аланина в МБТ (ингибитор синтеза клеточной стенки)	10-15 мг/кг/сут. 500-1000 мг/сут.	Et, H, алкоголь – усиливают токсическое действие Cs/ Trz на ЦНС. Увеличивает концентрацию фенитоина в крови. B6 снижает влияние ПТП на ЦНС. Усиливает действие антикоагулянтов.	Гиперчувствительность; эпилепсия; депрессия, психоз; тяжелая почечная недостаточность; избыточное употребление алкоголя.
Q	Фторхинолоны бактерицидный	Ингибируют бактериальную ДНК-гиразу, необходимую для синтеза ДНК	Ofx 800 мг/сут., 15-20 мг/кг Lfx 750-1000 мг/сут., 7,5-10 мг/кг Mfx 400 мг/сут. Gfx 400 мг/сут.	Не следует одновременно назначать с антиаритмическими ЛС класса 1а (типа квинидина и прокаинамида) класса 3 (типа амиодарона и соталола) – удлиняют интервал QT. Сукралфаты снижают абсорбцию Q. Антациды, железо, цинк, диданозин (содержит алюминий и магний) связывают Q (разводить прием диданозина и Q во времени - за 6 часов до или через 2 часа после приема Q). Cs повышает риск нефротоксичности. Пробенецид препятствует канальцевой секреции и способствует повышению концентрации в сыворотке на 50%.	Непереносимость; беременность ; удлинение интервала QT.
Cfz	Производное феназина бактерицидный in vitro	Связывает ДНК МБТ, угнетая репродукцию и рост МБТ	100 мг/сут. максимум 200 мг/сут.	Снижение всасывания R. H повышает концертацию Clz в сыворотке и моче, снижая концентрацию в коже. Апельсиновый сок снижает биодоступность Clz. Дапсон, фенитоин снижают эффективность препарата.	Беременность; тяжелая почечная недостаточность; гиперчувствительность.
Lzd	Оксазолидиноны бактерицидный in vitro	Обратимый неселективный ингибитор МАО. Связывается с бактериальными рибосомами, нарушает синтез белка	600 мг/сут.	Не следует применять у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые подавляют моноаминоксидазу А и В (фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид) или на протяжении 2 недель после приема препаратов.	Гиперчувствительность.

КЛАССИФИКАЦИИ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

Побочная реакция (ПР) – это любая нежелательная реакция, которая возникает при использовании лекарственных средств в обычных дозах, рекомендованных для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или с целью изменения физиологических функций организма [3].

Побочные реакции на ПТП отличаются многообразием клинических проявлений, различными механизмами патогенеза, что послужило причиной создания многочисленных классификаций. На сегодняшний день основная классификация ПР на ЛС, применяемая большинством специалистов во всем мире, предполагает разделение их *по механизму развития* на 4 типа.

Тип А – предсказуемые, которые обусловлены фармакологическими свойствами и токсичностью ЛС или его метаболитами. Проявляются чрезмерным терапевтическим эффектом или усилением его действия. Зависят от дозы ЛС.

Тип В – непредсказуемые, наиболее часто обусловлены иммунологическими, прежде всего, аллергическими эффектами ЛС. Эти реакции не зависят от дозы. В основе патогенеза ПР лежит индивидуальная чувствительность человека.

Тип С – возникают **вследствие длительного применения ЛС** и являются дозозависимыми. Возможно развитие толерантности, синдрома отмены, лекарственной зависимости, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов.

Тип Д – отсроченные эффекты, которые возникают через месяцы или годы после лечения (тератогенные, мутагенные, канцерогенные). Диагностировать данные ПР очень сложно из-за длительного временного промежутка, отделяющего прием ЛС и развитие опухоли или хромосомных и геномных мутаций.

В клиническом и патогенетическом плане наиболее удобной является классификация И.С.Сергеева и А.В.Игнатовой (1973), где побочные реакции делят на токсические, аллергические, токсико-аллергические и дисбактериоз. Токсические и аллергические реакции подразделяют на легкие, средней тяжести (или умеренные) и тяжелые.

При легких ПР отсутствует необходимость в отмене препарата и в специальном лечении, клинические проявления исчезают самостоятельно с течением времени.

Умеренные ПР требуют временной отмены препарата и проведение специального лечения, увеличения сроков госпитализации.

Тяжелые ПР создают угрозу для жизни больного и высокий риск развития инвалидизации, увеличивают сроки госпитализации.

Значительную группу ПР составляют осложнения токсического характера, обусловленные как самим препаратом, так и продуктами его распада. **Токсические ПР** зависят от дозы и длительности применения препарата, характера его элиминации, особенностей взаимодействия с другими препаратами в организме, носят, как правило, органный характер, возникают вследствие раздражающего или некротизирующего влияния на внутренние органы и системы, либо при прямом фармакологическом действии на обменно-ферментативные процессы. Таким образом, токсические реакции подразделяют на т*оксико-метаболические* (общие реакции организма, связанные с нарушением обмена ферментов, микроэлементов, витаминов, гормонов и т. п.) и *токсико-органные* (поражение органов и тканей – печени, почек, нервной, сердечно-сосудистой и других систем) [10, 11].

Аллергические ПР являются индивидуальным ответом организма больного на антиген-препарат или продукты его катаболизма. Аллергическое состояние может развиться вслед за первым введением препарата, но, обычно, обусловливается постепенной сенсибилизацией при его повторных приемах. Возникновение ПР не зависит от дозы препарата, но степень их усиливается от повышения дозы. Аллергические реакции могут протекать как по немедленному типу – связанные с образованием антител (анафилактический шок, отек Квинке, крапив-

ница), так и по замедленному типу – связанные с цитотоксическими лимфоцитами (поражение кожи и слизистых оболочек – синдром Лайелла, поражение внутренних органов – гепатит, нефрит и др., поражение нервной, кроветворной и других систем) [10, 11].

К легким аллергическим реакциям отнесены дерматит без выраженной общей реакции организма, изменения крови типа эозинофилии (в пределах 10-15%) без клинических проявлений.

Аллергические реакции средней тяжести: дерматит с общей реакцией организма, лихорадка, изменения периферической крови (лейкопения до $2x10^9$/л, эозинофилия более 15% или лейкоцитоз более $2x10^9$/л) с клиническими симптомами.

К тяжелым аллергическим реакциям отнесены анафилактический шок, сывороточная болезнь, эксфолиативный дерматит, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, изменения во внутренних органах.

Дифференциальная диагностика токсических и аллергических ПР бывает весьма затруднена, поэтому отдельно выделяют **токсико-аллергические реакции**, которые отличаются разнообразием и многосимптомностью, чаще приобретают затяжное течение и труднее поддаются корригирующей терапии. Наиболее типичными клиническими вариантами таких осложнений являются гепатит, нефрит, миокардит, различные невриты, гематологические сдвиги, диспепсии, сочетающиеся с аллергическими симптомами.

Помимо этого, все ПР могут быть подразделены на **устранимые и неустранимые.** В случаях устранимых побочных реакций на ПТП рациональная патогенетическая терапия позволяет продолжать стандартный режим химиотерапии. При неустранимой лекарственной непереносимости необходима отмена лекарства, вызвавшего ПР или его замена. Если возникает угроза потери слуха, зрения, развития тяжелых гематологических или других осложнений, необходима немедленная отмена ПТП.

В приказе МОЗ Украины от 27.12.2006 №898 побочные реакции классифицируются по степени достоверности.

Вероятная ПР – неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменения лабораторных показателей, связанное по времени с приемом ЛС, но которое не имеет отношения к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и регрессирует после отмены ЛС. Ответ на повторное назначение лекарственного средства неизвестен.

Возможная ПР – неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменения лабораторных показателей, связанное по времени с приемом лекарственного средства, но которое можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или применением других лекарственных средств или химических веществ.

Сомнительная ПР – неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменения лабораторных показателей, возникающее при отсутствии четкой связи по времени с приемом лекарственного средства. Присутствуют другие факторы (лекарственные средства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной возникновения побочной реакции.

Условная ПР – неблагоприятное клиническое проявление, а также изменения лабораторных показателей, которые трудно оценить. Необходимо получить дополнительные данные для оценки или полученные данные в настоящее время анализируются.

ПР, которая не подлежит классификации – сообщения о побочной реакции нельзя оценить из-за недостаточности или противоречивости информации.

ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Накоплен определенный объем информации о частоте и характере ПР на ПТП. Частота ПР по данным разных авторов колеблется: на препараты I ряда от 8 до 20%, при применении резервных препаратов достигает 85%. Наиболее часто встречаются побочные действия ПТП на опорно-двигательный аппарат, желудочно-кишечный тракт, нервную систему и органы слуха. ПР возникают, как правило, в течение первых 1–2-х месяцев на ПТП I ряда, 3–4-х месяцев на ПТП II ряда. В дальнейшем частота нежелательных реакций снижается и составляет не более 10-15% случаев.

Данные о частоте встречаемости ПР представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характер и частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных мультирезистентным туберкулезом.

ПР	Частота возникновения			
	ВОЗ (2007)	г. Томск, (2003)	Украина	г. Донецк, ОКТБ (2011)
Психические нарушения:	9,6%	3-13%		4%
• депрессия	6,2%	-		3%
• психоз	3,4%	-		1%
Периферическая нейропатия	7,9%	до 1%		20%
Гипотиреоз	3,5%	23%		7%
Расстройства ЦНС (судороги)	4,0%	1,5-30%		3%
Потеря слуха	17,1%	4-25%		50%
Скелетно-мышечные расстройства (артралгия)	16,4%	до 70%		80%
Почечная недостаточность	1,2%	9-13%		6%
Расстройства ЖКТ:	32,8%	1,5-35%		14%
• гастрит	8,6%	-		7%
• гепатит	2,2%	0,5-30%		7%
Аллергические реакции	5,1%	-		5%
Электролитные нарушения	10,8%	-		30%

Проведение основного курса химиотерапии больным ТБ чаще осложняется при наличии сопутствующих заболеваний или других отягощающих факторов. При прогнозировании токсических реакций имеют значение такие факторы риска, как пожилой возраст, выраженная туберкулезная интоксикация, дефицит веса, алкоголизм, наркомания, хронические заболевания (сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистые заболевания, нервно-психические, онкологические, системные заболевания и др.), ВИЧ-инфекция. Вероятность возникновения ПР возрастает у лиц со склонностью к аллергическим реакциям, при передозировке ПТП или нерегулярном их приеме, назначении более 4-5 ЛС одновременно (полипрагмазия) и у беременных [1, 2, 4-6, 9-12].

ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

Преодоление побочных реакций вполне доступно даже при ограниченных ресурсах. Оно должно начинаться уже перед назначением терапии и заключаться, прежде всего, в соответствующих разъяснениях пациенту. На этом этапе больной должен быть подробно информирован о возможных побочных эффектах, вызываемых назначенными ему препаратами [12].

В процессе всего курса ХТ необходимо осуществлять клинический и лабораторный контроль неблагоприятных побочных реакций у всех больных ТБ, особенно при применении ПТП резервного ряда. При развитии симптомов, свидетельствующих о появлении лекарственной токсичности, следует провести тщательные лабораторные и клинические исследования. После этого, установив, к каким препаратам имеется непереносимость, провести коррекцию ХТ и соответствующее патогенетическое лечение [11].

Общие принципы профилактики побочного действия ПТП [11]:

1. Выбор режима ХТ перед началом лечения и в дальнейшем на всех этапах должен основываться на данных клинических и лабораторных исследований с учетом возраста, веса, сопутствующих заболеваний и вредных привычек.
2. Выявление сопутствующих заболеваний и их терапия.
3. Своевременная коррекция функциональных отклонений в общем состоянии и настроении больного.
4. Последовательное назначение ПТП у лиц с высоким риском развития ПР (потенциально токсичный препарат назначается последним, начиная с минимальной дозы, постепенно увеличивая до терапевтической).
5. Профилактическое назначение витаминов (Е, С, группы В, пантотената кальция) на 1-м, затем 3-4-м и 5-м месяцах ХТ [7].
6. Интермиттирующий прием ПТП в поддерживающей фазе лечения для больных 1-3 категорий (прерывистый прием не эффективен для профилактики ПР аллергической природы).
7. Правильный режим жизни, рациональное питание (исключение чрезмерного употребления углеводов, жиров, продуктов с повышенными аллергизирующими свойствами – яйца, мед, шоколад и др.), достаточное пребывание на воздухе, лечебная физкультура, трудовая занятость.

   Указанные мероприятия позволяют устранить нежелательные эффекты ХТ и продолжить лечение, не меняя комбинации назначенных ПТП.

Общие принципы устранения побочного действия ПТП [11]:

1. Максимально ранняя диагностика лекарственных реакций, оценка их тяжести, выяснение генеза.
2. При начальных и умеренных проявлениях ПР (отсутствие клинических симптомов, лабораторные сдвиги несколько превышают верхнюю границу нормальных показателей) в большинстве случаев достаточно назначения корригирующих и симптоматических средств. Показано тщательное наблюдение и лабораторный контроль дальнейшего течения возникших расстройств.
3. При затяжном характере умеренных лекарственных осложнений или остром развитии выраженных ПР (ухудшение общего состояния, органная симптоматика, сдвиги лабораторных показателей с 2-3-х кратным их превышением) необходима временная отмена всех ПТП или того препарата, который ответственен за токсическое действие. Обязательно назначение корригирующих и симптоматических средств. Возобновление лечения возможно после нормализации клинического состояния и лабораторных данных путем последовательного включения каждого ПТП. Особая осторожность требуется при решении вопроса о возможности возобновления рифампицина, учитывая особенности его иммуноаллергического влияния на организм.

4. При рецидивирующем течении лекарственных осложнений неаллергического характера целесообразен интермиттирующий режим приема ПТП у больных 1-3 категорий.
5. При неустранимости лекарственных осложнений указанными методами или при развитии острых тяжелых расстройств типа анафилактоидных реакций, острых нарушений функций печени и почек, агранулоцитарных и тромбоцитопенических сдвигов, психоневрологических нарушений прием препаратов немедленно прекращается. В дальнейшем применение лекарств, вызвавших у больного такие осложнения, противопоказано, необходим подбор других, более щадящих сочетаний препаратов.

В таблице 3 представлен перечень побочных реакций на ПТП, их мониторинг и коррекция/профилактика.

Таблица 3. Противотуберкулезные препараты: побочные реакции, мониторинг и предупреждение [1,2, 6, 8-10].

ПТП	Побочные реакции	Мониторинг	Предупреждение побочных реакций
H	Аллергические реакции (эозинофилия, дерматит); нарушение функции печени, гепатит; периферическая невропатия, парестезии; слабые расстройства ЦНС (головокружение, головная боль, нарушение сна и настроения, психозы, в редких случаях психозы); энцефалопатия; мышечные подергивания; сердцебиение, боль в сердце.	Осмотр и опрос больного в динамике. Ежемесячно: контроль лабораторных показателей функции печени; общий анализ крови.	Риск гепатита возрастает с возрастом и в случае употребления алкоголя – назначение гепатопротекторов, витаминов (B_{12}, фолиевая кислота, никотинамид, рибофлавин). Пиродиксин (витамин B_6) может предотвратить периферическую невропатию и расстройства ЦНС (20-40 мг/сут.). При парестезиях - витамин B_1.
R	Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в животе, анорексия, диарея); гепатотоксические реакции; медикаментозная лихорадка; при прерывистом лечении встречается 6 синдромов: гриппоподобный (повышение температуры, ринит, миалгия, артралгия), респираторный (обструктивные нарушения), абдоминальный, гематологический (тромбоцитопеническая пурпура, кровотечения), анафилактический шок, почечная недостаточность возникает одновременно с печеночной патологией; скарлатиноподобная сыпь; острая почечная недостаточность; миалгия, артралгия; окрашивает биологические жидкости в оранжевый или красный цвет.	Осмотр и опрос больного в динамике. Ежемесячно: исследование биохимических показателей функции печени, почек; общий анализ крови (количество тромбоцитов).	Значительное взаимодействие со многими препаратами: повышает печеночный клиренс гормонов, контролирующих рождаемость, антиретровиральных, сердечных и диабетических препаратов. Для профилактики побочных реакций - желчегонные средства, витамины (B_1, B_6, B_{12}, фолиевая кислота).

ПТП	Побочные реакции	Мониторинг	Предупреждение побочных реакций
Z	Гепатит; аллергические реакции (эозинофилия, сыпь); желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея); боли в суставах (особенно плечевого), мышцах; гиперурикемия; редко: лихорадка.	Осмотр и опрос больного в динамике. Ежемесячно: обследование биохимических показателей функции печени; общий анализ крови (количество эозинофилов); исследования уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.	Коррекция гиперурикемии, только если есть симптомы.
E	Неврит зрительного нерва (ухудшение остроты зрения); редко: парестезии, головокружение, головная боль, диспептические расстройства, кожные высыпания, затрудненное отхождение мокроты, повышение ее вязкости.	Осмотр и опрос больного в динамике. Каждые 3 месяца осмотр офтальмолога: тестирование остроты зрения, цветовосприятия, периметрия, осмотр невропатолога.	При возникновении ретробульбарного неврита - полная отмена этамбутола.
S	Ототоксичность (потеря слуха, шум, звон в ушах); вестибулярные дисфункции (головокружение, нистагм, шаткость при ходьбе, неустойчивость в позе Ромберга); парестезии; почечная токсичность; повышение артериального давления; аллергические реакции (сыпь, лихорадка, анафилактический шок, крапивница, отек Квинке и т.д.); боль в месте инъекций.	Осмотр и опрос больного в динамике. В начале лечения, затем ежемесячно: определение уровня креатинина и азота мочевины крови; общий анализ крови, мочи; ЭКГ. Аудиометрия в начале лечения, затем каждые 3 месяца.	Физиотерапия и согревающие компрессы к местам уколов уменьшают боль. Не назначать или назначать уменьшенные дозы больным старше 60 лет.
Cm	Нефротоксическое действие (микрогематурия, микропротеинурия, снижение СКФ, канальцевой реабсорбции); канальцевый некроз; нарушение электролитного состава (снижение уровня K^+, Mg^{++} и Ca^{++}); ототоксичность; аллергические реакции; боль в месте инъекций.	Осмотр и опрос больного в динамике. В начале лечения, а затем ежемесячно: общий анализ мочи, определение уровня азота мочевины, креатинина крови, электролитов (K^+, Mg^{++}), клиренса креатинина (проба Реберга) и канальцевой реабсорбции. Оценка вестибулярной функции. Аудиометрия в начале лечения, затем каждые 3 месяца.	Физиотерапия и согревающие компрессы к местам уколов уменьшают боль. Не назначать или назначать уменьшенные дозы больным старше 60 лет. Интермиттирующий прием больным с высоким риском нефротоксической реакции.

ПТП	Побочные реакции	Мониторинг	Предупреждение побочных реакций
Km/ Am	Вестибулярные расстройства (нистагм, атаксия, головокружение); поражение слухового нерва (более выражено у Am); нервно-мышечная блокада; нефротоксическое действие (микрогематурия, микропротеинурия, снижение СКФ, канальцевой реабсорбции); электролитные нарушения; аллергические реакции (сыпь, зуд, ихтиоз, лихорадка); нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы (боль в сердце, тахикардия, повышение АД); периферическая полинейропатия, парестезии; дисбактериоз; боль в месте инъекций.	Как для Cm. Дополнительно ежемесячно: общий анализ крови; ЭКГ.	Как для Cm.
Et/Pt	Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, анорексия, потеря массы тела, металлический привкус); нарушает обмен витаминов группы В, может вызвать явления пеллагры (пигментация и шелушение кожи, выпадение волос, изменения со стороны ЦНС); гепатотоксичность; ортостатическая гипотония; нейротоксичность (головная боль, головокружение, изменение психики, бессонница, возбуждение, раздражительность, астенодепрессивный синдром, ухудшение зрения); эндокринные нарушения: гипотиреоидное состояние (особенно вместе с PAS), acne vulgaris у молодых людей, гипогликемия; реже аллергические реакции, головная боль, невралгия.	Осмотр и опрос больного в динамике. В начале лечения, затем ежемесячно: определение активности печеночных ферментов, глюкозы крови, фракций билирубина. Определение уровня ТТГ каждые 6 месяцев. Осмотр офтальмолога каждые 6 месцев.	Начинать прием с небольшой дозы и увеличивать по мере привыкания. Дробный прием (по 1 таблетке 3 раза в день). С профилактической целью: назначение витаминов группы В, никотиновой кислоты, витамина Е, фолиевой кислоты.
PAS	Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, горький вкус во рту, диарея или запор, анорексия, метеоризм, боль в эпигастральной области); тяжелая рвота/диарея могут привести к вторичной гипокалиемии; печеночная и почечная токсичность; гематологические изменения (гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз); сердечно-сосудистая недостаточность; аллергичесие реакции (сыпь, конъюнктивит); эндокринные нарушения (гипотиреоидизм, гипогликемия).	Осмотр и опрос больного в динамике. В начале лечения и затем ежемесячно: определение активности печеночных ферментов, глюкозы крови, электролитов (K+); измерение массы тела. Определение уровня ТТГ каждые 6 месяцев.	Начинать прием с небольшой дозы и увеличивать постепенно для улучшения переносимости. Принимать дробно (2 раза в день) после еды, запивать молоком, апельсиновым соком, щелочной водой (по инструкции к PAS).

ПТП	Побочные реакции	Мониторинг	Предупреждение побочных реакций
Cs/ Trz	Расстройства ЦНС (психоз, конвульсии, депрессия, головная боль, нарушение сна, раздражительность, тревожность, ухудшение памяти, сбивчивая речь); редко тяжелые нарушения (чувство страха, двигательное возбуждение, галлюцинации, судороги, потеря сознания); сыпь. Побочные реакции более выражены при почечной недостаточности.	Осмотр и опрос больного в динамике. Консультация психиатра при необходимости.	Начинать прием с небольшой дозы и увеличивать по мере привыкания. Пиродиксин (по 50 мг на каждые 250 мг Cs) может снизить токсическое действие на ЦНС.
Q	Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, анорексия); расстройство ЦНС (головокружение, головная боль, перепады настроения, судороги, галлюцинации, психозы, редко конвульсии); миалгии, артралгии, тендиниты (ахиллиты), вплоть до разрыва ахиллова сухожилья после долгого постельного режима; дисбактериоз; фотодерматозы; удлинение интервала QT, аритмии, тахикардия, транзиторная гипотензия; эндокринные нарушения (дисгликемия – Gfx, гипогликемия – Lfx)	Осмотр и опрос больного в динамике. Ежемесячно: определение уровня глюкозы крови, электролитов (K+), ЭКГ.	Избегать прямого солнечного света. Не назначать одновременно: с антиаритмическими препаратами класса 1а (типа квинидина и прокаинамида) класса 3 (типа амиодарона и соталола); а также за 6 часов до или через 2 часа после приема Q не назначать: диданозин, антациды, железо, цинк, сукралфат, салицилаты висмута.
Cfz	Желудочно-кишечные расстройства (боли в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота); изменение цвета кожи, сухость кожи; сильные боли в животе вследствие отложения в слизистой кристаллов.	Осмотр и опрос больного в динамике.	Принимать во время еды.
Lzd	Желудочно-кишечные расстройства (боль, вздутие, тошнота, рвота, понос); кандидоз; нарушения со стороны нервной системы (головная боль, нарушение вкуса, судороги, нейропатия периферическая); анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения; нарушения со стороны зрения: нейропатия до потери зрения; анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь; синдром Стивенса-Джонса; лактатный ацидоз.	Осмотр и опрос больного в динамике. Ежемесячно: биохимический анализ крови (протеинограмма, азот мочевины, креатинин, лактатдегидрогеназа); общий анализ крови; кетоновые тала в моче, электролиты Na^+, K^+, Cl^-. Осмотр окулиста, невропатолога.	

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ [1, 2, 4-6, 8-13]

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЦНС

Симптомы: головная боль, головокружение, бессонница, сонливость днем, эмоциональная лабильность, эпилептиформные приступы, зрительные галлюцинации, психоз, депрессия.

Головная боль (H, Cs, Q, Pt). Локальная и разлитая головная боль часто возникает во время первых месяцев терапии, но ее взаимосвязь с лечением неясна. Психосоциальные раздражители часто способствуют усилению головной боли. Для предотвращения головной боли, головокружений, а также нарушений сна, появляющихся в начале лечения, прием циклосерина начинают с более низких доз, порядка 250-500 мг, постепенно увеличивая, в течение одной, двух недель до полной терапевтической дозировки.

Тактика:

- НПВС (ибупрофен), парацетамол;
- при неэффективности НПВС помогают малые дозы трициклических антидепрессантов или противовоспалительных препаратов с добавлением кодеина.

Эпилептиформные приступы (H, Cs, Q) возникают вследствие патологической электрической активности головного мозга. Диагноз можно установить по клиническим данным, без снятия электроэнцефалограммы.

Клиническая картина включает ауру, потерю сознания, непроизвольные сокращения или вялость мышц, недержание мочи и кала, нарушение сознания или сонливость после приступа. Причинами судорожного синдрома могут быть также инфекции (в том числе туберкулезное поражение ЦНС), гипогликемия, нарушения электролитного баланса, гипоксия, синдром алкогольной абстиненции, применение других лекарственных средств (пенициллина, трициклических препаратов), уремия и нарушения функции печени.

Тактика при эпиприступе [23]:

- 25% раствор магния сульфат 10 мл внутривенно;
- раствор фуросемида 2 мл внутривенно;
- витамин В6 от 100 до 200 мг внутримышечно;
- сибазон 5-10 мг.

Тактика после купировании эпиприступа:

- в течение 3-х дней мочегонные препараты (диакарб 1 таблетка утром);
- таблетированные антиконвульсанты (финлепсин от 400мг до 600 мг/сут.);
- отмена ПТП, вызвавшего приступ, и назначение другого препарата. Если отмена препарата невозможна, его прием можно возобновить после того, как на фоне противоэпилептического лечения будет достигнута стабилизация состояния больного.

Психические нарушения. Перед началом лечения МР ТБ целесообразно провести обследование пациента у психиатра. Такая исходная оценка позволяет фиксировать все имеющиеся на момент начала лечения психические заболевания и обеспечивает основу для последующего сравнения на случай, если в ходе лечения появляются какие-либо новые психиатрические симптомы. Очень часто у больных МР ТБ депрессия и чувство беспокойства наблюдабтся еще до начала лечения. Зачастую это обусловлено хроническим характером заболевания и связанными с ним социально-экономическими трудностями. Психические нарушения, связанные с ХТ, как правило, обратимы после завершения курса лечения или отмены препарата.

Депрессия (H, Cs, Q, Pt, E, Amx/Clv). Клинически депрессия проявляется рядом симптомов: подавленное настроение, потеря интереса к любимым занятиям, упадок сил, снижение психомоторных реакций (замедление речи, мышления, движений), нарушения сна и аппетита, чувство вины, беспомощности или безнадежности, утрата способности сосредоточиться. Воз-

можны мысли о самоубийстве. Причинами депрессий могут явиться также психосоциальные раздражители (в том числе нищета, социальное отчуждение, насилие в семье), гипотиреоз, алкогольная или наркотическая зависимость (включая прием бензодиазепинов).

Тактика при депрессии [21]:

- интенсивная психотерапия, эмоциональная поддержка;
- увеличить дозу пиридоксина до 200 мг/сут.;
- при нарастании симптомов депрессии консультация психиатра;
- назначение антидепрессантов (амитриптилин 25 мг 3 раза в день);
- для дифференциальной диагностики с другими психическими заболеваниями проведение ЭЭГ, КТ головного мозга;
- препарат может быть приостановлен, после купирования депрессии – восстановлен;
- снижение дозировки, замена или отмена препарата, вызвавшего депрессию.

Психозы (H, Cs, Q, Pt). Зрительные или слуховые галлюцинации, паранойя, кататония, бред и нарушения поведения являются основными проявлениями психозов. В начальной стадии заболевания психозы легче поддаются лечению. Этиологическими факторами могут также стать психосоциальные раздражители, депрессия, гипотиреоз, а также побочное действие некоторых медикаментов (бензодиазепины и некоторые антидепрессанты), прием наркотиков и злоупотребление алкоголем.

Тактика при психозах [22]:

- отменить препарат, вызвавший психоз, на срок 1-4 нед.;
- увеличить дозу пиридоксина до 200 мг/сут.;
- консультация психиатра:

o назначение 0,5% раствора галоперидола 0,5-2 мл внутривенно в зависимости от состояния. Интервалы между следующим введением не менее 10 минут;

o галоперидол можно сочетать с введением 2,5% раствора аминазина 2–4 мл внутримышечно под контролем АД;

o при беспокойстве назначить диазепам 2–10 мг внутривенно или внутримышечно;

- для дифференциальной диагностики с другими психическими заболеваниями проведение ЭЭГ, КТ головного мозга;
- при ухудшении состояния прием препарата может быть приостановлен, после купирования психоза – восстановлен;
- решение вопроса о снижении дозировки, замене или отмене препарата, вызвавшего психоз.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ (Cs, H, Et/Pt, S, Km, Am, Cm, Q, E, Lzd)

Симптомы: мышечная слабость, онемение, покалывание, жжение в стопах, вплоть до острой боли и трудности при ходьбе, потеря сухожильных рефлексов, типично симметричное поражение мышц стоп и голеней с последующим вовлечением кистей и рук.

Причинами периферической нейропатии могут также быть сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, алкоголизм, гипотиреоз, прием других лекарств (диданозина, ставудина, дифенина, амиодарона, дапсона и некоторых противораковых препаратов, высокие дозы витамина B6), а также витаминная недостаточность (B1, B6, B12, E, фолиевой кислоты). В большинстве случаев явления периферической нейропатии являются необратимыми. В 10% случаев при завершении противотуберкулезного лечения пациентам необходимо дальнейшее лечение периферической нейропатии.

Тактика [24]:

- консультация невропатолога;
- витамин B6 до 200 мг/сут.;
- НПВС (ибупрофен) или парацетамол;

- гель 5% лидокаина (Лидодерм) местно;
- при сильных болях – амитриптилин по 12,5–25 мг на ночь, повышая дозу через 3–5 дней или 7 дней при необходимости, максимальная суточная доза 75 мг;
- если боли продолжаются – финлепсин 200 мг на ночь (максимальная суточная доза 600 мг) или диазепам 0,2-0,4 мг/кг – 5-30 мг/кг внутривенно.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике.

НАРУШЕНИЕ ЗРЕНИЯ – РЕТРОБУЛЬБАРНЫЙ НЕВРИТ (E, H, Pt, Lzd)

Симптомы: уменьшение центрального и периферического полей зрения, снижение остроты зрения и нарушение цветовосприятия (в основном зеленого и красного цветов). Изменения на ранней стадии обратимы, но может произойти полная потеря зрения, если немедленно не прекратить прием препарата.

Тактика: отмена препарата, консультация офтальмолога.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике, осмотр окулиста в начале лечения, затем каждые 3 месяца.

ВЕСТИБУЛООТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ (S, Am, Km, Cm, Clr)

Симптомы: шум, звон в ушах, слуховые галлюцинации, снижение слуха вплоть до глухоты, головокружение, нистагм, атаксия, потеря равновесии. Чаще встречается у больных, ранее получавших лечение. Нарушение слуха может быть необратимым. Петлевые диуретики усиливают ототоксический эффект аминогликозидов.

Тактика:
- консультация ЛОР-врача, сурдолога;
- витамин В6 до 200 мг/сут., раствор винпоцетина 10 мл внутривенно 10 инъекций, затем в таблетках 3-4 недели;
- снизить частоту приема и/или дозу препарата;
- прекратить прием препарата, вызвавшего ПР, при прогрессирующем снижении слуха.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике, аудиограмма в начале лечения, далее каждые 3 месяца.

НАРУШЕНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТАВА (Cm, Km, Am, S, PAS)

Симптомы: в результате снижения уровня электролитов в крови (Na+, K+, Ca++) возникают мышечная слабость, боли в мышцах, суставах, костях, тонические судороги, парестезии, нарушение моторики кишечника, аритмия, гипотония. Рвота и диарея усиливают потерю электролитов. Электролитные нарушения всегда обратимы после отмены препарата.

Тактика при восполнении недостатка калия:
- специальная диета, богатая минералами (бананы, апельсины, томаты, сок грейпфрута, печеный картофель с кожурой, компот из сухофруктов, гороховые каша и суп, творог);
- аспаркам (панангин) по 2 таблетки 3 раза в день;
- при выраженной рвоте, диарее – пероральные препараты, содержащие соли калия (регидрон);
- иногда применяется верошпирон (25мг). Калийсберегающие диуретики можно использовать при значительных потерях калия. Необходимо соблюдать большую осторожность при одновременном их введении с препаратами калия, так как это может привести к гиперкалиемии.

Внутривенная заместительная электролитная терапия показана пациентам с желудочно-кишечными расстройствами или при значительном дефиците калия. При заместительной терапии имеется риск резкого подъема концентрации электролитов в крови. Чтобы избежать этого, предпочтителен пероральный путь восполнения потерь электролитов. Если избран внутривенный путь, то необходимо разделить суточную дозу на несколько приемов и вводить

электролиты как можно медленнее, под контролем артериального давления, пульса и сердечного ритма.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике, ежемесячный контроль электролитов (К+, Mg++), ЭКГ.

АРТРОПАТИЯ (Z, Q)

Симптомы: боли, хруст в суставах, отечность, ограничение движений одного или нескольких суставов. Могут появляться в первые месяцы лечения, обычно уменьшаются со временем без дополнительных вмешательств.

Тактика [18-20]:

- НПВС (мовалис 7, 5-15 мг/сутки);
- при подагроподобных болях – аллопуринол 0, 2-0, 4 г/сутки (максимальная суточная дозировка – 0, 8 г);
- регулярная физическая активность;
- физиотерапия на суставы;
- рентгенография суставов, исследование острофазовых реакций, консультация ортопеда для исключения другой патологии.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике, ежемесячный контроль уровня мочевой кислоты в крови.

НЕФРОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ (Cm, Km, Am, S)

Симптомы: клинические проявления, как правило, отсутствуют, может наблюдаться слабость, отеки. Изменения определяются лабораторно и проявляются повышением уровня креатинина, мочевины крови, протеинурией, цилиндрурией, микрогематурией, уменьшением скорости клубочковой фильтрации (клиренс креатинина), канальцевой реабсорбции.

Диагностика:

- общий анализ мочи (протеинурия, микрогематурия);
- биохимический анализ крови (белковые фракции, мочевина, креатинин);
- проба Реберга (норма скорости клубочковой фильтрации для женщин 90-135 мл/мин., для мужчин 95-140 мл/мин., канальцевой реабсорбции 98-99%);
- УЗИ почек;
- биопсия почек с гистологическим исследованием ткани при наличии показаний;
- консультации уролога, нефролога.

Тактика:

- отменить все ПТП;
- диета, стол № 7;
- нефропротекторная терапия: трентал 1 таблетка 3 раза в день, аскорутин 1 таблетка 3 раза в день, витамин Е 10% 1 ч.л. в день, бифи–форм 1 капсула 2 раза в день;
- атоксил 1 саше 3 раза в день;
- при развитии анемии – сорбифер 1 таблетка 2 раза в день;
- в остром периоде ежедневно контроль суточного диуреза, суточного потребления жидкости, веса;
- еженедельно контроль мочевины, креатинина;
- при стабилизации состояния постепенно вернуть ПТП. В зависимости от выраженности нефротоксической реакции, отменить или уменьшить дозу, режим приема аминогликозидов.

Мониторинг: ежемесячно общий анализ мочи, контроль уровня мочевины, креатинина, проба Реберга.

ГИПОТИРЕОЗ (H, Pt, PAS)

Симптомы: вялость, медлительность, снижение работоспособности, быстрая утомляе-

мость, сонливость, снижение памяти, сухость кожи, ломкость волос, ногтей, одутловатость лица и отечность конечностей, грубый голос, увеличение массы тела, ощущение зябкости, парестезии, запоры, а также, в отдельных случаях, депрессии и психозы.

К числу других причин развития гипотиреоза относят дефицит йода, прием некоторых лекарств (препараты лития, амиодарон), проведенное ранее лечение изотопами йода, дисфункцию щитовидной железы в период беременности, болезнь Хашимото.

Диагноз гипотиреоза подтверждается при повышенном уровне ТТГ в сыворотке крови.

Тактика:

- консультация эндокринолога;
- назначение L-тироксина 25 мг/сут. (доза может быть увеличена в зависимости от выраженности признаков гипотиреоза).

Гипотиреоз, связанный с приемом ПТП, хорошо контролируется и не требует обязательного отказа от тиамидов (Et, Pt) или PAS. Дисфункция щитовидной железы исчезает по окончании курса лечения, следовательно, гормонозамещающую терапию можно прекратить через несколько месяцев после окончании лечения.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике, контроль ТТГ 1 раз в 6 месяцев, при возникновении гипотиреоза – 1 раз в месяц.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, неприятный привкус во рту, анорексия, потеря массы тела. Указанные симптомы, как правило, является следствием поражения органов ЖКТ, в результате развития гепатита, гастрита, язвенной болезни, панкреатита, дисбактериоза.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ГЕПАТИТ (H, R, Z, Pt, PAS, Q)

Симптомы: отсутствие аппетита, тошнота и рвота, нарастающая желтуха, геморрагические явления (точечные кровоизлияния на коже, реже – кровотечения).

Лабораторная диагностика (обязательная):

- общий анализ крови (ускорение СОЭ, эозинофилия);
- общий белок (в пределах нормальных значений);
- белковые фракции (увеличение уровня альфа-2, γ-глобулинов);
- билирубин и его фракции в сыворотке крови (повышение уровня общего билирубина; повышение активности трансаминаз);
- снижение протромбинового индекса;
- отсутствие маркеров вирусных гепатитов B, C, D;
- консультация гастроэнтеролога.

Инструментальные методы исследования (обязательные): УЗИ брюшной полости позволяет выявить гепатомегалию, увеличение органов акустической плотности паренхимы, спленомегалию.

При наличии показаний: биопсия печени с гистологическим исследованием ткани печени (воспалительная инфильтрация стромы, некроз гепатоцитов III или I зоны ацинусов).

Тактика [17]:

- отменить все ПТП;
- диета, стол № 5;
- гепатопротекторы;
- витамины группы B, витамины C, E;
- дезинтоксикационная терапия, включая энтеросорбенты;
- еженедельный контроль фракций билирубина, активности трансаминаз в остром периоде;

- при течении гепатита по типу аутоиммунного, назначить кортикостероиды по стандартным схемам, постепенно снижая дозы;
- при наличии холестаза – урсодезоксихолевая кислота, при зуде кожи – холестирамин;
- при нормализации клинических и лабораторных показателей – возвращать ПТП от менее гепатотоксичных к более гепатотоксичным.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике, ежемесячно биохимический анализ крови (фракции билирубина, уровень трансаминаз).

ГАСТРИТ, ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (PAS, Et/Pt)

Симптомы: ощущение давления и распирания в эпигастральной области после еды, изжога, тошнота, иногда тупая боль, снижение аппетита, неприятный привкус во рту.

Тактика:
- отменить все ПТП;
- диета, стол № 5п 5-7 дней, затем стол №5;
- консультация гастроэнтеролога:
- анализ крови на H. pylori;
- ФГДС при абациллировании;
- исследование секреторной функции желудка;
- эрадикационная терапия при обнаружении H. pylori в течение 7 дней (барол или орнистат);
- по окончании эрадикационной терапии – ранитидин по 300 мг в 19:00-20:00 в течение 4 недель, постепенно возвращая ПТП;
- на протяжении всего курса лечения продолжать прием ранитидина по 150 мг.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике.

ПАНКРЕАТИТ (PAS, Et/Pt)

Симптомы: боли в верхней части живота, часто опоясывающего характера, рвота, вздутие живота, частый жидкий стул, тошнота, отсутствие аппетита.

Диагностика:
- исследование амилазы крови;
- УЗИ поджелудочной железы;
- консультация гастроэнтеролога.

Тактика:
- отменить все ПТП;
- диета, стол № 5 п;
- панкреатин 20 000 ед. 2 раза в день;
- альмагель по 1 мерной ложке 3 раза в день;
- спазмолитики;
- контроль уровня амилазы крови 1 раз в неделю.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике.

ДИСБАКТЕРИОЗ (вызывают все ПТП, чаще антибиотики)

Симптомы: боль, распирание, урчание в животе, диарея, ухудшение аппетита, слабость, недомогание, снижение работоспособности.

Тактика:
- пре- и пробиотики;
- ферментные препараты;
- сорбенты;
- регидратация.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике, анализ кала на дисбактериоз.

КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА (Q, Cfz, Pt)

Симптомы: угревая сыпь (Pt), фотодерматоз (Q), ихтиоз (Cfz), потемнение кожи и видимых слизистых (Cfz).

Тактика:

- косметический уход за кожей;
- избегать воздействия прямых солнечных лучей.

Мониторинг: клинический осмотр в динамике.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ (вызывают все ПТП, чаще антибиотики)

Симптомы: сыпь, зуд, эозинофилия, ринит, бронхоспазм, тошнота, рвота, судороги и диарея, иногда лихорадка, артралгия и миалгия.

Тактика при легких аллергических реакциях [26]:

- продолжать прием ПТП;
- перорально антигистаминные препараты – блокаторы Н1-гистаминновых рецепторов (лоратадин 10 мг/сут., цитрин 10 мг/сут., телфаст 180 мг/сут. в течение 5-7 дней);
- антигистаминные препараты инъекционно – блокаторы Н1-гистаминновых рецепторов (тавигил 0,1% раствор 2 мл внутримышечно или внутривенно на физиологическом растворе, супрастин 2,5% раствор 1-2 мл в течение 5-7 дней).

Тактика при аллергических реакциях средней и тяжелой степени тяжести [26]: (распространенный дерматит, отек Квинке, астмоидные состояния, аллергическая пневмония, высокая эозинофилия, токсико-аллергические поражения почек, печени, миокарда):

- немедленное прекращение всех ПТП;
- антигистаминные препараты – блокаторы Н1-гистаминновых рецепторов парантерально (тавигил 0,1% раствор 2 мл внутримышечно или внутривенно на физиологическом растворе, супрастин 2,5% раствор 1-2 мл в течение 5-7 дней);
- при неэффективности блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов назначить системные глюкокортикоиды: дексаметазон 4-8 мг/сут. внутримышечно или внутривенно, преднизолон 30-60 мг/сут. внутримышечно или внутривенно или гидрокортизона ацетат 125-250 мг/сут. внутривенно капельно в течение 2-3 дней, по показаниям до 5 дней;
- энтеросорбенты: активированный уголь (1 таблетка на 10 кг массы тела 3 раза в день), энтеросгель по 15 г (1 столовая ложка) 3 раза в день в 30 мл воды в течение 2-5 дней, по показаниям до 7-10 дней;
- на 3-7-й дни приема глюкокортикоидов последовательно возвращать препараты;
- при бронхоспазмах – бронхолитики (теофидрин, сальбутамол, беродуал и др.).

Тактика при анафилактическом шоке [27]:

- немедленное прекращение приема всех ПТП;
- обколоть место ведения препарата 0,1% раствором адреналина по 0,1-0,2 мл в 3-5 местах (не больше 0,5 мл адреналина);
- однократное введение 0,1% раствора адреналина 0,5-1,0 мл в 5-10 мл физиологического раствора внутривенно, максимальная доза не должна превышать 2,0 мл;
- системные глюкокортикоиды однократно: преднизолон 90-120 мг или дексаметазон 8-16 мг внутривенно струйно в 20 мл физиологического раствора;
- инфузионные растворы: 5% раствор глюкозы или 0,9% раствор натрия хлорида по 500 мл, максимально до 2000 мл внутривенно капельно до восстановления систолического давления до 100 мм ртутного столбца;
- при наличии бронхоспазма: аминофиллин (или эуфиллин) 2,4% раствор 4-6 мг/кг внутривенно в течение 15-20 минут на физиологическом растворе;
- ингаляции кислорода со скоростью 5-10 л/мин. при помощи маски или носового катетера до уменьшения явлений цианоза;
- после улучшения состояния больного ПТП можно возобновить, последовательно добав-

ляя препараты с постепенным увеличением их дозировок, причем первым назначают наиболее вероятный аллерген (так называемая «провокационная проба»).

Мониторинг: клинический осмотр в динамике, ежемесячно общий анализ крови.

ДРУГИЕ ПР:

- гипертермия (PAS, R);
- отечный синдром (PAS);
- гипогликемия (PAS, Pt, Q - дисгликемия);
- анемия (PAS, Lzd, Trz,);
- аритмия (Q, Lzd, Amox/Clv, Cfz);
- гинекомастия (H,Pt);
- дисменорея (H,Pt);
- снижение потенции (H, Pt).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов редко бывают опасными для жизни, но могут существенно ухудшать самочувствие пациента. Неполноценное ведение больных с побочными эффектами повышает риск прекращения лечения или нерегулярного приема ПТП, что является причиной длительного течения заболевания, низкой эффективности лечения. Поэтому раннее выявление и устранение побочных эффектов помогают обеспечить проведение полного курса лечения. Полностью прекращать химиотерапию приходится лишь в редких случаях. В большинстве случаев побочные эффекты удается преодолеть с помощью сравнительно простых и недорогих мер, не изменяя схем химиотерапии. Медицинские работники должны знать наиболее часто встречаемые побочные реакции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Наказ МОЗ України від 22.10.2008 № 600 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз».
2. Наказ МОЗ України від 09.06.2006 р. № 384 «Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз».
3. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування».
4. Фещенко Ю.І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні / Ю.І.Фещенко, В.М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2007. – 664 с.
5. Фещенко Ю.І. Контроль за туберкульозом в умовах Адаптованої ДОТС-стратегії / Ю.І.Фещенко, В.М. Мельник. – К.: Медицина, 2007. – 480с.
6. Фещенко Ю.І. Хіміорезистентний туберкульоз / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, А.В. Коблянська – К.: Здоров'я, 2003. – 136 с.
7. Фещенко Ю.И. Фармако-терапевтический справочник пульмонолога и фтизиатра / Ю.И. Фещенко, В.М. Мельник – К.: Здоров'я, 2004. – 200 с.
8. Протокол внедрения программы «Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью» в Донецкой области. – 2006. - 98 с.
9. ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза // WHO/HTM/TB. 2006. – 208 с.
10. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 248 с.
11. Лекции по фтизиопульмонологии / В.Ю. Мишин, А.К. Стрелис, В.И. Чуканов и др. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 560 с.
12. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А. Пасечников, М.Л. Рич. – 2003. - 173 с.
13. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний гастрит. Додаток до наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005р.
14. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на диспепсію. Додаток до наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005р.
15. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або дванадцятипатолої кишки. Додаток до наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005р.
16. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит. Додаток до наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005р.
17. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити. Додаток до наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005р.
18. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на подагру. Додаток до наказу МОЗ України №676 від 12.10.2006р.
19. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на реактивні артрити. Додаток до наказу МОЗ України №676 від 12.10.2006р.
20. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на остеоартроз. Додаток до наказу МОЗ України №676 від 12.10.2006р.
21. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на депресивний епізод та рекурентну депресію. Додаток до наказу МОЗ України №59 від 05.02.2007р.
22. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на первинний психотичний епізод, панічний, генералізований тривожний, соматизований розлад, неврастенію. Додаток до наказу МОЗ України №59 від 05.02.2007р.
23. Протокол лікування епілепсії, епілептичних синдромів. Наказ МОЗ України350 від 13.07.2005р.

24. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною полінейропатією. Додаток до наказу МОЗ України №356 від 22.05.2005р.
25. Протокол надання медичної допомоги хворим з хронічної нирковою недостатністю. Додаток до наказу МОЗ України №593 від 02.12.2004р.
26. Нормативи надання медичної допомоги при ідеопатичній кропив'янці. Додаток до наказу МОЗ Украйни №507 від 28.12.2002
27. Нормативи надання медичної допомоги при анафілактичному шоці. Додаток до наказу МОЗ Украйни №507 від 28.12.2002

Фонд Рината Ахметова
Развитие Украины

Остановим
туберкулез
в Украине

Программа «Остановим туберкулез в Украине» при финансовой поддержке Глобального Фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, которую выполняет Фонд Рината Ахметова «Развитие Украины» и партнеры.