

КОРРЕКЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

О. Н. Барканова, С. Г. Гагарина, А. А. Калуженина, Н. Л. Попкова

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
кафедра фтизиопульмонологии**

В статье представлены основные неблагоприятные побочные реакции, наблюдающиеся при химиотерапии туберкулеза. Описана методика коррекции неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, неблагоприятные побочные реакции.

Одной из сложностей, возникающих в процессе химиотерапии туберкулеза, особенно при лечении пациентов с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) по IV и V режимам химиотерапии, являются неблагоприятные побочные реакции применяемых химиотерапевтических средств.

Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, артралгия, гипокалиемия, гепатит, ототоксические и аллергические реакции.

Реже возникают гипотиреоз, нейропсихические расстройства и нефротоксические реакции.

Перед началом химиотерапии проводят следующее обследование:

- клинический анализ крови и мочи;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
- определение содержания глюкозы крови;
- определение уровня креатинина и калия крови, расчет клиренса креатинина (обязательно при повышенном уровне креатинина крови, у пожилых, пациентов с низким весом, больных сахарным диабетом);
- определение уровня тиреотропного гормона перед назначением ПАСК (парааминосалициловая кислота) и протионамида;
- ЭКГ;
- осмотр офтальмологом перед назначением этамбутола, линезолида;
- осмотр ЛОР-врачом и аудиограмма перед назначением аминогликозидов или полипептида;

- осмотр неврологом (скрининг периферической полинейропатии) перед назначением линезолида.

Перед началом лечения необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний, назначить консультацию соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например, сахарном диабете, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных и антибактериальных препаратов. Во время химиотерапии по IV и V режимам для предотвращения неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов:

- клинические анализы крови и мочи в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение уровня креатинина и мочевины, расчет клиренса креатинина ежемесячно;
- исследование мочевой кислоты ежемесячно;
- определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно;
- аудиограмма ежемесячно;
- ЭКГ (интервал QT) ежемесячно.

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции неблагоприятных побочных реакций химиотерапии при необходи-

мости привлекают консультантов-специалистов (окулиста, психиатра, нарколога, невролога, психолога, эндокринолога и др.) (см. табл.).

Коррекция неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Судороги	Циклосерин, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, линезолид, имипенем	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отмена всех препаратов, которые могли вызвать судороги. 2. Консультация невролога. 3. Противосудорожная терапия (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота) по рекомендации невролога (возможно в течение всего курса лечения пациента с МЛУ / ШЛУ МБТ); не рекомендуется одновременный прием карбамазепина и бедаквилина. 4. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 5. Возобновить прием препаратов по ступенчатой схеме (один за другим) с коррекцией дозы. 6. Не возобновлять прием наиболее вероятного виновника судорог (циклосерина), если это не повредит лечению
Периферическая нейропатия	Циклосерин, линезолид, изониазид, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить пиридоксин в дозе 100–200 мг в день. 2. Скорректировать уровень электролитов при его нарушении. 3. При болевом синдроме – назначить НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), при неэффективности – габапентин или прегабалин, малые дозы amitriptилина (25 мг/сут., кроме случаев одновременного приема линезолида), при неэффективности – карбамазепин. 4. Применить физиотерапевтические методы лечения. 5. При неэффективности перечисленных мероприятий снизить дозу соответствующего препарата, при сохранении / нарастании симптомов – отменить его; после купирования симптомов возможно повторное назначение в сниженной дозе (кроме линезолида). 6. При появлении любых симптомов полинейропатии на фоне приема линезолида – отменить препарат; при легких симптомах после их исчезновения возможно возобновление приема в сниженной дозе (300 мг/сут.), в остальных случаях линезолид не возобновляют
Головная боль, сонливость	Циклосерин, изониазид, бедаквилин, тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлорат (перхлозон)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Перенести прием соответствующего препарата на вечернее время (перед сном). 2. Назначить пиридоксин в дозе 100–200 мг в день. 3. Назначить НПВП (при применении перхлозона противопоказан метамизол натрия). 4. При неэффективности снизить дозу соответствующего препарата или отменить его (в случае выраженных симптомов с нарушением повседневной активности, не поддающихся консервативному лечению)
Гипертермия	Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	<ol style="list-style-type: none"> 1. НПВП (при применении перхлозона противопоказан метамизол натрия). 2. При отсутствии эффекта в течение первых суток – отмена препарата. 3. Через несколько дней после нормализации температуры – возможна попытка возобновления приема, с окончательной отменой при рецидиве гипертермии

Коррекция неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Снижение слуха	Стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Провести аудиографию. 2. Назначить бетагистин, этилметилгидроксипиридина сукцинат. 3. При ранних симптомах (снижение порога звуковосприятия в пределах 25 дБ и более на двух смежных частотах при аудиометрии, ощущение преходящего шума / заложенности в ушах) заменить аминогликозиды на капреомицин (при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя) или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю). 4. При сохранении / нарастании нарушений отменить препарат. 5. Слухопротезирование при снижении слуха
Вестибуло-токсичность	Стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, изониазид, этионамид, линезолид	<ol style="list-style-type: none"> 1. При ранних симптомах (преходящее головокружение, ощущение «заложенности в ушах») снизить дозу препарата из группы аминогликозидов или полипептида или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю). 2. Назначить бетагистин, этилметилгидроксипиридина сукцинат. 3. При сохранении / нарастании нарушений отменить препарат
Психоз	Циклосерин, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, этионамид, протионамид	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить все препараты до устранения симптомов психоза. 2. Консультация психиатра. 3. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (с возможным продолжением на протяжении всего курса химиотерапии). 4. Назначить пиридоксин в дозе 100–200 мг/сут. 5. Возобновить прием препаратов под тщательным наблюдением (по одному); при отсутствии альтернативы возможно возобновление циклосерина в сниженной дозе. 6. При сохранении / рецидиве психических нарушений отменить препарат
Депрессия	Циклосерин, теризидон, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, этионамид, протионамид	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить уровни тиреотропного гормона и креатинина крови. 2. Консультация психиатра. 3. Групповая или индивидуальная психотерапия, антидепрессивная терапия по рекомендации психиатра (избегать назначения трициклических антидепрессантов на фоне приема линезолида). 4. Рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата – виновника депрессии. 5. При сохранении / нарастании симптомов депрессии, появлении суицидальных высказываний или попыток отменить препарат (-ы) – виновник (-и) депрессии
Гипотиреоз	Аминосалициловая кислота, этионамид, протионамид, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	<ol style="list-style-type: none"> 1. При повышении тиреотропного гормона назначить консультацию эндокринолога. 2. Назначить заместительную терапию по рекомендации эндокринолога (препарат L-тироксина 25–150 мг/сут. с подбором дозы в зависимости от степени нарушений, возраста, сердечно-сосудистой патологии). После достижения целевых значений тиреотропного гормона продолжать лечение до завершения приема препарата, вызвавшего гипотиреоз
Тошнота и рвота	Этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, изониазид, этамбутол, пиперазин, бедаквиллин, амоксициллин + клавулановая кислота, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить уровень ферментов печени (АЛТ, АСТ) и креатинина крови для исключения гепато- или нефротоксической реакции как причины тошноты и рвоты. 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений. 3. Перейти на парентеральный путь введения препарата или изменить режим приема: принимать на ночь (вместе с бензодиазепином), либо дробно в течение дня, с легким перекусом.

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		<p>4. Назначить противорвотные препараты за 30 минут до приема препарата (метоклопрамид 10 мг); при неэффективности рассмотреть назначение ондансетрона 2–8 мг за 30 минут до приема препарата (при условии отсутствия в режиме химиотерапии бедаквилина).</p> <p>5. Снизить дозу препарата.</p> <p>6. При неэффективности всех мероприятий, при рвоте 6 раз в сутки и более, тошноте с невозможностью адекватного приема жидкости и пищи, при появлении ацидоза, боли в животе с повышением панкреатических ферментов – отменить препарат</p>
Острый гастрит	Этионамид, протионамид, аминсалициловая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, изониазид, этамбутол, пиперазин	<p>1. Назначить препараты парентерально (при наличии парентеральных форм).</p> <p>2. Пероральный прием препаратов – после легкого перекуса, с разделением дозы на 2–3 приема или приемом на ночь.</p> <p>3. Назначить щадящую диету, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (с интервалом 2 ч до или 3 ч после приема противотуберкулезных препаратов).</p> <p>4. Снизить дозу соответствующего препарата.</p> <p>5. При неэффективности всех мероприятий отменить препарат</p>
Диарея	Аминсалициловая кислота, этионамид, протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, амоксициллин + клавулановая кислота, линезолид, карбапенемы	<p>1. Рекомендовать щадящую диету с учетом тяжести диареи. По возможности перейти на парентеральный путь введения препарата.</p> <p>2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений.</p> <p>3. Назначение пробиотиков, вяжущих препаратов; назначение лоперамида возможно только при исключении клостридиальной или другой кишечной инфекции, отсутствии повышения температуры тела и крови в фекалиях.</p> <p>4. Культуральное исследование фекалий (по возможности).</p> <p>5. При водянистой диарее чаще 4 раз в сутки – анализ кала на токсины <i>Cl. difficile</i>. Внеплановый контроль клинического анализа крови, альбумина, креатинина.</p> <p>6. При обнаружении токсинов – лечение клостридиальной инфекции (ванкомицин, метронидазол); коррекция метаболических нарушений, хирургическое лечение по показаниям.</p> <p>7. Отмена препарата при наличии «симптомов тревоги» (лихорадка, лейкоцитоз, крови в стуле), при водянистой диарее 7 раз в сутки и более, подтверждении <i>Cl. difficile</i> – ассоциированного колита</p>
Гепатит	Пиперазин, изониазид, этионамид, протионамид, аминсалициловая кислота, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	<p>1. При повышении уровня трансаминаз $\geq 3N$ в сочетании с повышением общего билирубина $\geq 2N$ и/или симптомами гепатита, а также при любом повышении трансаминаз $\geq 5N$ прекратить химиотерапию до разрешения гепатита. Отменить препараты с известным гепатотоксическим действием, назначенные в составе терапии сопровождения.</p> <p>2. Исключить другие вероятные причины гепатита.</p> <p>3. Назначить базисную терапию (детоксикационную, симптоматическую), гепатопротекторы с учетом преобладания синдромов цитолиза или холестаза.</p> <p>4. При тяжелом гепатите с иммуноаллергическим компонентом рассмотреть возможность назначения короткого курса глюкокортикостероидов, применения эфферентных методов.</p> <p>5. При развитии желтухи, симптомах нарушения функции печени – ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с выполнением алгоритмов ведения синдрома острой печеночной недостаточности.</p>

Коррекция неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		6. После снижения уровня трансаминаз менее 2N возобновить прием противотуберкулезных препаратов кроме пиразинамида (по одному, начиная с наименее гепатотоксичных), под контролем лабораторных показателей функции печени. При невозможности прерывания химиотерапии по жизненным показаниям рассмотреть назначение альтернативного режима из препаратов с наименьшим риском гепатотоксичности независимо от уровня трансаминаз
Нефротоксичность	Стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить клиренс креатинина (расчетные методы, проба Реберга) и уровень электролитов. Исключить причины повреждения почек, не связанные с назначением инъекционных препаратов. 2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений. 3. Отменить инъекционный препарат. Рассмотреть его замену на препарат без нефротоксического действия, или возобновление терапии (с заменой аминогликозида на капреомицин при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя) в интермиттирующем режиме (2–3 раза в неделю в дозе 12–15 мг/кг) после восстановления / стабилизации функции почек. 4. Скорректировать дозы остальных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина. 5. При тяжелых нарушениях рассмотреть показания к гемодиализу
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Капреомицин, канамицин, амикацин, стрептомицин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить уровень калия в сыворотке крови. 2. При выявлении гипокалиемии исследовать уровень магния и кальция, креатинина, выполнить ЭКГ. 3. Оценить наличие дегидратации (у пациентов с гипокалиемией на фоне рвоты, диареи); начать пероральную или внутривенную регидратацию при необходимости. 4. Назначить диету, обогащенную калием. 5. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция (пероральный прием, при выраженных нарушениях – парентеральное введение препаратов). 6. При неэффективности, выраженной гипокалиемии (< 2,5 ммоль/л) дополнительно назначить спиронолактон 25–50 мг/сут. 7. При удлинении QT приостановить прием препаратов с потенциальным влиянием на данный интервал (фторхинолонов, бедаквилина и других) до нормализации уровня электролитов и длительности QT. 8. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль/л) немедленно отменить инъекционный препарат
Нарушение функции зрения	Этамбутол, линезолид, протионамид, этионамид, изониазид, стрептомицин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Немедленно отменить этамбутол, линезолид при любом снижении зрительной функции во время лечения. 2. Назначить консультацию офтальмолога. 3. При подтверждении оптической нейропатии полностью исключить препарат
Артралгия	Пиразинамил, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, бедаквилин, ПАСК	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить сывороточную концентрацию мочевой кислоты и креатинина. 2. Назначить препарат из группы НПВП. 3. При повышении уровня мочевой кислоты крови (600–900 мкмоль/л) снизить дозу пиразинамида (прием через день). 4. При некупируемых артралгиях, подагрическом артрите, гиперурикемии более 900 мкмоль/л отменить пиразинамид; при наличии признаков тендинита (отек и боль в проекции сухожилий) отменить препарат из группы фторхинолонов, исключить нагрузку на поврежденное сухожилие

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Удлинение интервала QT	Бедаквилин, моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проверить и при необходимости скорректировать уровень электролитов (K, Ca, Mg), определить тиреотропный гормон. 2. Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QT (кроме противотуберкулезных). 3. Моксифлоксацин или спарфлоксацин заменить на левофлоксацин. 4. Проводить контроль ЭКГ не реже 1 раза в неделю до нормализации интервала. 5. При удлинении интервала QT ≥ 500 мс, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QT – немедленно отменить все препараты, удлиняющие интервал QT; тщательный контроль ЭКГ; после нормализации длительности интервала при необходимости рассмотреть возобновление Bq под контролем ЭКГ
Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромбоцитопения)	Линезолид, рифабутин, изониазид	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исключить другие причины анемии, тромбоцитопении, нейтропении. 2. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г/л, тромбоциты более 50×10^9/л (при отсутствии геморрагического синдрома), лейкоциты более $2,0 \times 10^9$/л, нейтрофилы более $1,0 \times 10^9$/л) при условии еженедельного контроля общего анализа крови. 3. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 50×10^9/л (или развитии геморрагического синдрома на фоне любого снижения тромбоцитов), лейкоцитов менее $2,0 \times 10^9$/л, нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$/л. 4. Рассмотреть применение эритропозтина при снижении гемоглобина менее 95 г/л, колониестимулирующих факторов при нейтропении менее $0,5 \times 10^9$/л; гемотрансфузий при уровне гемоглобина менее 65 г/л, тромбоцитов менее 20×10^9/л, преднизолона при высокой вероятности иммуно-аллергического генеза цитопении. 5. При нормализации показателей можно возобновить прием линезолида в сниженной дозе (300 мг/сут.) под контролем общего анализа крови. 6. Отменить препарат при повторном возникновении симптомов
Аллергическая реакция	Любой	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неотложная помощь при анафилактическом шоке, отеке Квинке, бронхоспазме с немедленной отменой вызвавшего их препарата. 2. При других тяжелых аллергических реакциях (крапивница или иная аллергическая сыпь >30 % поверхности тела, высыпания на слизистых оболочках, сыпь с признаками некроза кожи, отслойкой эпидермиса, выраженный распространенный кожный зуд, эозинофилия крови ≥ 20 %, лихорадка 38 °C и выше при исключении инфекционной причины, системная аллергическая реакция с поражением внутренних органов) – отмена препарата без последующих попыток десенситизации, назначение глюкокортикостероидов, использование эфферентных методов. 3. При аллергических реакциях легкой и средней степени тяжести (локальная сыпь без признаков эксфолиации и вовлечения слизистых оболочек, локальный кожный зуд, эозинофилия менее 20 %) рассмотреть продолжение приема препарата на фоне десенсибилизирующей терапии – назначения антигистаминных препаратов и/или глюкокортикостероидов (преднизолон 10–20 мг/сут.), в том числе местно при зуде и кожных поражениях; при прогрессировании симптомов отменить препарат. Возможна попытка десенситизации после полного купирования симптомов (назначения препарата в минимальной стартовой дозе с постепенным наращиванием, на фоне десенсибилизирующей терапии под контролем аллерголога). 4. Исключить воздействие других аллергенов

Необходимо помнить, что:

- ✓ некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать;
- ✓ если неблагоприятные побочные реакции не купируются, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении;
- ✓ большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии;
- ✓ т. к. пациенты получают химиотерапию в комбинации, иногда сложно определить какой препарат вызвал реакцию;
- ✓ неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой;
- ✓ во всех случаях неблагоприятных побочных реакций в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

Для коррекции неблагоприятных побочных реакций используется следующий алгоритм:

- ✓ непосредственное устранение неблагоприятных реакций по стандартным схемам;
- ✓ уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной неблагоприятных реакций;
- ✓ отмена препарата (в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций, угрожающих жизни пациента, отмена препарата проводится незамедлительно).

ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – Москва, 2020. – 121 с. – Текст : непосредственный.
2. Фтизиатрия: национальное руководство / В. А. Аксенова, А. С. Апт, В. С. Баринов [и др.] / под ред. М. И. Перельмана. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с. – Текст : непосредственный.
3. Фтизиатрия: учебник / Д. Б. Гиллер, В. Ю. Мишин [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 576 с. – Текст : непосредственный.