

УДК 616.24-002.5-06:615.33

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

С. Б. Вольф, доцент, к.м.н.

Кафедра фтизиатрии с курсом профпатологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

При полихимиотерапии туберкулеза частота побочных реакций (ПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) составляет 32,5%. Среди них токсические реакции отмечены у 54% больных, аллергические – у 33,8% и токсико-аллергические у 12,3%. На частоту ПР влияли: число ПТП, сопутствующая патология, злоупотребление алкоголем. Эффективность лечения больных с ПР оказалась ниже, чем больных без ПР.

Ключевые слова: химиотерапия, туберкулез, противотуберкулезные препараты, побочные реакции.

During polychemotherapy of tuberculosis the frequency of side effects to antituberculous drugs makes up 32,5%. Of these, 54% were toxic reactions, 33,8% allergic reactions, and 12,3% toxic-allergic reactions. The frequency of side effects was influenced by a number of the antituberculous drugs, by an accompanying pathology, and by alcohol abuse. The efficiency of therapy in patients who had side effects appeared to be lower than in those without evidence of side effects.

Key words: chemotherapy, tuberculosis, antituberculous drugs, side effects.

Проблема эффективности противотуберкулезной терапии постоянно привлекает внимание фтизиатров. Это особенно актуально на современном этапе, когда отмечается рост заболеваемости туберкулезом, увеличение остро прогрессирующих и лекарственноустойчивых форм заболевания. При этом снижается эффективность лечения больных туберкулезом и увеличивается смертность от него. Базисом противотуберкулезной терапии являются антибактериальные (противотуберкулезные) препараты (ПТП), оказывающие бактериостатическое, а порой и бактериолитическое действие на микобактерию туберкулеза. По рекомендации ВОЗ в настоящее время для лечения туберкулеза применяются 4-5 ПТП. У больных туберкулезом применение антибактериальных препаратов требуется длительно, в течение многих месяцев и даже лет. В этих условиях длительного применения ПТП может создаться напряжение некоторых ферментативных систем, функций печени, почек и других органов [1, 6]. Это обуславливает развитие побочных реакций со стороны организма, ограничивает возможность врача в лечении больного. Ряд авторов свидетельствует о нарастании частоты побочных реакций (ПР) на противотуберкулезные препараты [3, 7, 8]. По данным различных авторов, частота ПР на ПТП колеблется в широких пределах – от 7 до 69% [12]. Следствием развития непереносимости того либо иного ПТП является необходимость его замены, а порой и вовсе изменения всей схемы химиотерапии. Развитие ПР на ПТП снижает репаративные возможности организма, отрицательно влияет на его иммунорезистентность, негативно влияя на результаты терапии [10].

Эффективность лечения больных туберкулезом с ПР на ПТП в 2,5-4,2 раза ниже, чем у больных с хорошей их переносимостью [9]. Появление побочных реакций при антибактериальной терапии туберкулеза зависит от ряда причин. С одной стороны, имеют значение вид препарата, доза, форма

введения, количество применяемых ПТП и длительность их введения. С другой стороны, играет роль состояние организма больного – возраст, функциональное состояние ряда внутренних органов и систем, характер индивидуальной реактивности и т. д. [4, 11].

Вопрос о побочном действии ПТП является частью общей проблемы активной терапии. Несмотря на большую актуальность данного вопроса, литературные сведения в этом отношении касаются главным образом применения 2 или 3 антибактериальных препаратов. В условиях современной стандартной полихимиотерапии (4-5 ПТП) сведения о частоте появлений ПР, их характере являются единичными [2, 5]. Туберкулез – инфекционно-аллергическое заболевание со своеобразной реактивностью; для успешной терапии требуется длительное и непрерывное комплексное применение целого ряда лекарственных средств, что делает актуальным вопрос о побочных явлениях при лечении больных туберкулезом. Негативные реакции у больных туберкулезом на противотуберкулезную терапию возникают как результаты токсического или аллергического влияния ПТП [10]. При изучении характера побочных реакций на ПТП мы придерживались общепринятой клинической классификации, где ПР разделяются на токсические, аллергические, токсико-аллергические и дисбактериоз. Изучение дисбактериоза как негативной реакции на химиотерапию не входило в круг планируемых задач.

Целью исследования явилось определение частоты и характера побочных реакций на противотуберкулезные препараты, их разновидностей и клинических проявлений у больных туберкулезом.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 228 больных туберкулезом органов дыхания, лечившихся в Гродненском областном противотуберкулезном диспансере. Все больные были в возрасте от 20

до 65 лет, лечившиеся стандартными комбинациями основных ПТП: изониазида (H), рифампицина (R), пиразинамида (Z), этамбутола (E) и стрептомицина (S). Среди обследованных было 193 мужчины и 35 женщин. Впервые туберкулезный процесс выявлен у 76,3% заболевших, в 14% случаев отмечался рецидив заболевания и у 9,7% больных туберкулез приобрел хроническое течение. Наиболее часто выявлялся инфильтративный туберкулез. Он встречался у каждого второго больного (50,4%), реже заболевание носило очаговый (20,1%) и диссеминированный характер (15,9%). У 16 заболевших (7%) был установлен фиброзно-кавернозный туберкулез, у 7 (3%) – туберкуломы, у 5 (2,3%) – казеозная пневмония и у 3 (1,3%) – цирротический туберкулез. При рентгенологическом обследовании у 55,7% больных в легких обнаружены полости распада, а у 129 пациентов (56,6%) в мокроте различными методами выявлены микобактерии туберкулеза. Из 228 больных туберкулезом легких 50 (21,9%) пациентов получали стандартную схему химиотерапии, состоящую из трех основных препаратов: HRZ. 140 (61,4%) больных туберкулезом лечились четырьмя ПТП: HRZT или HRZS, а у 38 (16,7%) пациентов, имеющих распространенные формы туберкулеза с деструкциями и обильным бактериовыделением, схема антибактериального лечения состояла из комбинации пяти основных ПТП: HRZES. Сроки стандартных схем химиотерапии составляли от 3 до 5 месяцев с последующим снижением антибактериальной нагрузки до 2-3 ПТП.

Наряду с общепринятыми клиническими, рентгенологическими, бактериологическими и биохимическими исследованиями использовалась синдромальная характеристика медикаментозных осложнений с учетом лабораторных тестов, биохимических и иммунологических сдвигов.

Математическую и статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью MS Excel и программного пакета STATISTICA 5.0 с учетом критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Побочные реакции различной степени выраженности возникли у 74 человек из 228 (32,5%). 77% больных, у которых развились негативные реакции, были в возрасте 30-60 лет. При анализе влияния возраста и пола пациента, наличия лекарственной устойчивости и деструктивных изменений в легких на развитие ПР мы не выявили достоверных различий. Отмечено, что ПР наиболее часто развиваются у больных с диссеминированным (36,1%) и фиброзно-кавернозным туберкулезом (37,5%), реже с распространенным инфильтративным процессом (31,3%). У впервые выявленных больных различий по частоте возникновения ПР на ПТП в сравнении с лицами, имеющими рецидив заболевания или хроническое течение, не обнаружено. Отрицательные реакции встречаются у 28,2% больных с впервые выявленным туберкулезным процессом, у 40% пациентов имеющих рецидив болезни и у 31,8% обследуемых, у которых туберкулез

приобрел хроническое течение. Среди побочных реакций наиболее часто встречались реакции токсического характера. Они наблюдались у 40 пациентов, что составило 54% от общего числа ПР. Реже отмечались аллергические реакции, которые были выявлены у 25 заболевших (33,8%). В 9 случаях негативное действие ПТП носило смешанный токсико-аллергический характер. Из 74 пациентов с ПР, лишь у 49 (66,2%) больных побочные реакции имели клинические проявления различного характера. У остальных 25 больных нежелательные реакции на ПТП были выявлены в ходе комплексного лабораторного и биохимического обследования. Наиболее часто они проявлялись в виде стойкой эозинофилии и повышения уровня билирубина, трансаминаз в крови. Клинические проявления ПР встречались в виде нарушений со стороны различных органов. Чаше других отмечались гепатотоксические проявления: снижение аппетита, горечь во рту, метеоризм, диарея, боли или чувство тяжести в правом подреберье, гепатомегалия, повышение в крови уровня АЛТ и АСТ, увеличение билирубина и нарастание тимоловой пробы. В абсолютном большинстве она возникали у больных, получавших сочетание рифампицин + тубазид или рифампицин + пиразинамид. Такие изменения различной степени выраженности выявлены у 19 лиц с ПР. У такого же количества пациентов обнаружены негативные проявления химиотерапии в виде зуда, крапивницы, угревой, реже геморрагической сыпи. В 11 случаях ПР характеризовались диспептическими расстройствами: снижение аппетита, боли в области живота, метеоризм, диарея, тошнота, иногда рвота. У 3 заболевших развился отек Квинке, во всех трех случаях причиной явился стрептомицин. Нередко ПР проявлялись поражением периферической и ЦНС. Из них у 2 пострадавших отмечено снижение слуха (стрептомицин), а у одного паралич нижних конечностей (изониазид). В других случаях нейротоксический характер ПР проявлялся в виде сонливости, головных болей, повышения АД, болей в области сердца, головокружений и т. д. Негативное влияние химиотерапии сказалось и на мочеполовой системе. У 9 больных отмечены появление болей в поясничной области, микрогематурии, протеинурии, цилиндрурии.

Выраженность ПР у больных была различной. У 18 (24,3%) больных негативные реакции имели легкую степень тяжести, не влияли на функцию органов и систем, легко устранялись и не требовали замены лекарственного препарата, вызвавшего реакции. ПР средней степени тяжести встречались чаще других и отмечены у 50% заболевших. Применение комплексного лечения помогло их устранить, лишь у 6 больных требовалась замена противотуберкулезного препарата, виновного в появлении реакции. В 19 (25,7%) случаях развились тяжелые негативные реакции (токсические гепатиты, отеки Квинке, паралич нижних конечностей, лейкомоидная реакция и т. д.) с нарушением функции органа, что требовало проведения комплекс-

ного патогенетического лечения и изменения схемы химиотерапии.

В подавляющем большинстве отрицательные эффекты на ПТП развивались в первый месяц лечения. Лишь у 4 пациентов они развились в более поздние сроки: на втором месяце у 3 человек и у 1 на третьем. При сравнении различных схем стандартной химиотерапии установлена разная частота развития ПР. Так, при использовании в схеме лечения 3 ПТП, частота развития ПР составила 22%, при использовании – 4 ПТП, ПР встречались уже у 33,5%, в случае применения 5 ПТП частота появления ПР возросла до 42,1%. Различия в частоте ПР при использовании 3 ПТП и 5 ПТП достоверны ($p < 0,05$).

Наиболее часто ПР аллергического характера возникали на применение стрептомицина, реже на изониазид и рифампицин. В то же время ПР токсического характера чаще встречались с применением изониазида и рифампицина, особенно при их сочетании. Реже виновниками негативных реакций становились пиперазид и этамбутол. Важным фактором развития ПР на ПТП является исходное состояние органов и систем организма. Наличие сопутствующей патологии не только усугубляет течение туберкулезного процесса, но и способствует развитию нежелательных реакций на химиотерапию. Так, в группе больных с ПР на ПТП, сопутствующая патология отмечена у 64 пациентов (86,4%), в группе пациентов без ПР лишь у 81 больного (52,5%) $p < 0,05$.

Среди сопутствующей патологии у больных, имевших негативные эффекты от химиотерапии, наиболее часто встречались: НХЗОД выявлены у 27% заболевших, болезни ЖКТ и печени – у 25,6%, аллергические реакции – у 10%, сахарный диабет и болезни почек у 9,4% и 8,1% соответственно. Значительную часть этой категории больных составляли лица, страдающие алкогольной зависимостью (43,3%).

Для анализа влияния непереносимости ПТП на эффективность химиотерапии нами были отобраны пациенты, у которых в процессе лечения развились ПР (56 больных) и без развития таковых (56 больных). Сформированные группы достоверно не различались по возрастному-половому составу, клиническому течению заболевания, наличию лекарственной устойчивости и схеме химиотерапии. При обработке получены следующие результаты. Ликвидация интоксикационного синдрома в срок до 1 месяца наблюдалась у 46,8% больных без ПР и лишь у 23,5% больных с ПР на ПТП ($p < 0,05$). Прекращение бактериовыделения в течении 2-х месяцев отмечено у 15 (48,5%) заболевших из группы больных без ПР и лишь у 7 (24,1%) с ПР, $p < 0,05$. К 4-ом месяцу эта разница уменьшается и составляет 67,7% и 58,6% соответственно. В дальнейшем она сохраняется и к моменту выписки составляет 74,2% и 65,5% $p > 0,05$.

Закрытие полостей распада в 4-месячный срок отмечается в 1,5 раза чаще у больных со спокойным течением химиотерапии, в сравнении с пациентами, у которых развились отрицательные реак-

ции на ПТП. Снижение эффективности химиотерапии в интенсивную фазу лечения у больных с наличием ПР на ПТП привело к увеличению продолжительности общего стационарного этапа лечения на 32%.

Таким образом, при лечении больных туберкулезом побочные реакции от ПТП развиваются у 32,5% пациентов. Среди них преобладают реакции токсического характера, которые развиваются в основном в первые 2 месяца лечения. При использовании в схеме лечения 5 ПТП побочные реакции развиваются достоверно чаще, чем при лечении 3 ПТП. Чаще ПР развивались и у больных с сопутствующей патологией печени и ЖКТ, органов дыхания и почек. Значительная часть этих больных страдала алкогольной зависимостью.

Эффективность лечения больных туберкулезом с ПР на ПТП оказалось гораздо ниже, чем у больных без ПР на ПТП.

Литература

- Игнатова А. В. Побочные явления при антибактериальной терапии у больных с активным туберкулезом легких // Автореф. дис. ... к. м. н. - Москва, 1967. - 16 с.
- Казаков К. С., Захарова Р. И., Абсадыкова Ф. Т. Клинико-лабораторная диагностика побочных реакций на противотуберкулезные препараты при их различной комбинации у детей // Проблемы туберкулеза. - 1990. - № 9. - С. 40-42.
- Курманова Н. К. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты у детей с первичным внутригрудным туберкулезом // Проблемы туберкулеза. - 1988. - № 6. - С. 33-36.
- Мамолат А. С., Чернушенко Е. Ф. Побочные реакции при антибактериальной терапии больных туберкулезом. - Киев, 1975. - 136 с.
- Мишин В. Ю., Васильева И. А., Макиева В. Г. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами // Проблемы туберкулеза. - 2003. - № 7. - С. 24-29.
- Панова Л. В., Овсянкина Е. С. Частота развития и виды побочных реакций на химиотерапию у подростков, больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. - 2003. - № 1. - С. 28-30.
- Пухлик Б. М., Мзайек В., Зайков С. В. Проблема лекарственной аллергии у больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. - 1990. - № 11. - С. 29-30.
- Ташпулатова Ф. К. Профилактика побочных реакций противотуберкулезных препаратов при туберкулезе легких у больных с различным генетическим фоном // Проблемы туберкулеза. - 2003. - № 6. - С. 17-21.
- Фирсова В. А., Орлова Л. С., Ульмова В. М., Тимашева Е. Д. Побочные реакции антибактериальных препаратов при лечении туберкулеза у подростков и их диагностика // Проблемы туберкулеза. - 1984. - № 11. - С. 33-36.
- Фирсова Л. П. Классификация, распознавание и терапевтическая тактика при побочном действии туберкулостатических препаратов у больных туберкулезом легких / Методические указания. - Минск, 1971. - 20 с.
- Шуцкая Е. И., Прехина В. Н., Колпакова Т. А. Хемиллюминетрия мочи и сыворотки крови при побочном действии лекарств у больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. - 1989. - № 1. - С. 55-58.
- Юхименко Н. В. Побочные реакции у детей при укороченных курсах химиотерапии внутригрудного туберкулеза // Проблемы туберкулеза. - 2002. - № 2. - С. 24-27.

Resume

ADVERSE REACTIONS TO POLYCHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS S.B. Volf

Grodno State Medical University

The incidence of adverse reactions to chemotherapy is 32,4%. Of these toxic reactions occur in 54% of cases, allergic - in 33,8% and toxicallergic - in 12,2%.

The development of adverse reactions influences negatively the effectiveness of treatment of patients with tuberculosis.