

УДК 616-002.5-085.281.221-065-084

О.Є. Бєгоулев

ОТОТОКСИЧНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ВІД ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. Мета дослідження. Вивчення частоти ототоксичних реакцій в умовах тривалого застосування аміноглікозидів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та розробка методів їх профілактики і лікування.

Матеріал і методи. У дослідження включено 433 хворих на мультирезистентний туберкульоз, у схеми хіміотерапії яких входили аміноглікозиди або капреоміцин. Пацієнтів розподілили на три групи: 176 осіб, які отримували канаміцин (Km), 165 осіб, які отримували амікацин (Am), 92 особи, які отримували капреоміцин (Cm). Крім цих препаратів, до схеми лікування входили ще п'ять препаратів: піразинамід, етамбутол, левофлоксацин або моксифлоксацин, теризидон або циклосерин, парааміносаліцилова кислота. Інтенсивна фаза тривала вісім місяців. Нетяжкі прояви гострої сенсоневральної приглухуватості діагностували під час моніторингу функції слуху (аудиометрія).

Результати дослідження та їх обговорення. На тлі застосування лікування для запобігання ототоксич-

ним реакціям від аміноглікозидів/капреоміцину у хворих на мультирезистентний туберкульоз (вітамінів групи В у високих дозах, кальцію пантотенату, синтетичних плазмозамінників із підвищеною осмолярністю та комплексом електролітів) частота цих ускладнень становить 10,6 %, у тому числі з тяжкими проявами, які вимагають відміни препарату, у 5,1 % хворого.

Висновки. Амікацин і канаміцин вірогідно частіше викликали ототоксичні реакції порівняно із капреоміцином – відповідно у 13,3 % і 11,4% осіб проти 4,3 % осіб. У 100,0 % пацієнтів із нетяжкими проявами гострої сенсоневральної приглухуватості на тлі профілактичного лікування вдається досягти покращення слуху або запобігти прогресуванню ускладнення і завершити інтенсивну фазу хіміотерапії без відміни препарату.

Ключові слова: ототоксичні побічні реакції, аміноглікозиди, капреоміцин, гостра сенсоневральна приглухуватість, мультирезистентний туберкульоз.

Вступ. Провідним методом лікування туберкульозу є поліхіміотерапія, спрямована на знищення збудника туберкульозу [1-4]. На даний час розроблені стандартизовані схеми хіміотерапії для нових і повторних випадків захворювання, які передбачають одночасне застосування чотирьох протитуберкульозних препаратів I ряду в інтенсивну фазу протягом двох місяців з подальшим переходом на два препарати ще чотири місяці. Хворих на мультирезистентний туберкульоз лікують за стандартними або індивідуалізованими режимами хіміотерапії (згідно з профілем медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу) із застосуванням п'яти препаратів I і II ряду в інтенсивну фазу протягом восьми місяців із подальшим переходом на чотири препарати ще 12 місяців [4]. Особливістю інтенсивної фази для хворих на мультирезистентний туберкульоз є обов'язкове включення до схеми лікування препаратів з групи аміноглікозидів (стрептоміцин, канаміцин, амікацин) або поліпептидів (капреоміцин), незалежно від чутливості мікобактерій туберкульозу до них. Негативним аспектом поліхіміотерапії є побічні реакції від протитуберкульозних препаратів, які володіють нейро-, ото-, гепато-, а також нефротоксичними ефектами, що також позначається на ефективності лікування пацієнтів і може бути причиною функціональних і органічних порушень [5-8, 14].

Виділяють побічні реакції, які можуть бути усунені, та ті, що не усуваються [11]. Серед усіх побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів найбільш тяжкі наслідки мають ототоксичні реакції від застосування аміноглікозидів. У багатьох випадках ці реакції не усуваються і можуть призвести до повної втрати слуху [9, 12, 13].

До груп ризику, у яких можуть спостерігатися побічні реакції на протитуберкульозні препарати, належать хворі літнього віку, пацієнти зі зниженою масою тіла, ті, що зловживають алкоголем, вагітні або ті, що годують немовлят груддю, пацієнти з хронічною нирковою або печінковою недостатністю, ВІЛ-інфіковані, хворі з алергійними захворюваннями, анемією, цукровим діабетом [10].

На сьогодні не розроблено загальноприйнятих підходів до лікування ототоксичних побічних реакцій на різних етапах проведення протитуберкульозної хіміотерапії. Розробка стандартних схем профілактики та лікування гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу хіміотерапії, які б стали загальноприйнятими, є актуальною.

Мета дослідження. Вивчити частоту ототоксичних реакцій в умовах тривалого застосування аміноглікозидів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та розробити методи їх профілактики і лікування.

Матеріал і методи. У дослідження включено 433 хворих на мультирезистентний туберкульоз, до схеми хіміотерапії яких входили аміноглікозиди або капреоміцин. Усі пацієнти лікувалися в 2-му терапевтичному відділенні ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України" з 2007 по 2012 роки.

1.Згідно з визначенням реєстраційних груп, відповідно до анамнезу попереднього лікування, пацієнти розподілені наступним чином: "новий випадок" – 79 осіб; 354 особи мали повторне лікування, із них "лікування після невдачі 1-го кур-

су хіміотерапії” – 96 пацієнтів, “лікування після перерви” – 40 осіб, “рецидив” – 95 осіб, відповідно; хронічний туберкульоз (неефективне лікування протягом двох років та більше) мали 123 пацієнти. Туберкульозний процес був поширеним у 355 (82,0 %) осіб з ураженням однієї та обох легень. Клінічні прояви туберкульозу у вигляді симптомів бронхолегеневого та інтоксикаційного синдромів визначали у 337 (77,8 %) пацієнтів, лише бронхолегеневого – у 96 (22,2 %) осіб. Вік хворих становив (34,1±0,6) років, переважали чоловіки – 278 (64,2 %).

Пацієнтів розподілили на три групи: 176 осіб, які отримували канаміцин (Km), 165 осіб, які отримували амікацин (Am), 92 особи, які отримували капреоміцин (Сm). Крім цих препаратів, до схеми лікування входили ще п’ять препаратів: піразинамід, етамбутол, левофлоксацин або моксифлоксацин, теризидон або циклосерин, парааміносаліцилова кислота. Інтенсивна фаза тривала вісім місяців.

Ми розробили схему профілактики ототоксичних побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів. Протягом інтенсивної фази хіміотерапії, коли застосовували аміноглікозиди або капреоміцин, виникненню нейротоксичним побічним реакціям запобігали призначенням АТФ та вітамінів групи В: В₁, В₆, В₁₂ по 2,0 мл внутрішньом’язово (2 міс.), а далі – у таблетованих фор-

мах (нейровітан, нейрорубін, мільгама) до кінця інтенсивної фази. Для усунення проявів медикаментозної інтоксикації і корекції реологічних властивостей крові ми застосовували синтетичні плазмозамінники з підвищеними осмолярними властивостями і комплексом електролітів один раз на тиждень протягом інтенсивної фази хіміотерапії [2, 3]. При виникненні гострої сенсоневральної приглухуватості до цих препаратів приєднували кальцій пантотенат до завершення застосування аміноглікозидів/капреоміцину. У разі тяжких проявів ототоксичних реакцій (клінічні симптоми гострої сенсоневральної приглухуватості – запаморочення, шум у вухах, зниження слуху) аміноглікозиди відмінялись і зазначене лікування застосовували ще протягом чотирьох тижнів. У цих випадках через тиждень приєднували судинні препарати [2, 3]. Нетяжкі прояви гострої сенсоневральної приглухуватості діагностували під час моніторингу функції слуху (аудиометрії). Частоту і тяжкість ототоксичних реакцій вивчали окремо для кожного препарату, якому притаманний цей ефект. Робота виконана за кошти державного бюджету.

Результати дослідження та їх обговорення. Побічні реакції від комплексної поліхіміотерапії спостерігали з перших днів лікування (алергічні, диспепсичні, гепатотоксичні). Ототоксичні реакції розвивались, як правило, після чотирьох тиж-

Таблиця 1

Переносимість комбінованої поліхіміотерапії, яка включала аміноглікозиди або капреоміцин при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз в інтенсивну фазу хіміотерапії

Режим хіміотерапії включав:	Всього хворих	Побічні реакції (ПР)					
		Усього ПР		Ототоксичні ПР		У т.ч., ототоксичні ПР з тяжкими проявами	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. Число	%
Km	176	63	35,8	20	11,4	9	5,1
Am	165	59	35,7	22	13,3	11	6,8
Сm	92	33	35,9	4	4,3*	2	2,1*
Разом	433	155	35,8	46	10,6	22	5,1

Примітка. * – значення показника вірогідно відрізняється від показників інших варіантів комплексної хіміотерапії, $p < 0,05$

Таблиця 2

Результати лікування гострої сенсоневральної приглухуватості як наслідку побічних реакцій

Групи хворих	Всього	Результат лікування сенсоневральної приглухуватості							
		Повне відновлення слуху		Покращання		Без змін		Погіршення	
Аміноглікозиди/капреоміцин відмінено	22	0	0,0	20	91,1	2	8,9	0	0,0
Продовжують прийом аміноглікозидів/капреоміцину	24	0	0,0	7	29,2*	17	70,8*	0	0,0

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$

нів від початку лікування. У переважній більшості випадків вони виникали через три-шість місяців застосування аміноглікозидів. У таблиці 1 наведена частота побічних реакцій від комбінованої поліхіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Частота побічних реакцій від комплексної хіміотерапії виявлена у 35,8 % осіб, незалежно від застосування різних препаратів із групи аміноглікозидів або капреоміцину. Ототоксичні реакції виникли в 11,4 % осіб, які отримували канаміцин, у тому числі з тяжкими проявами, які потребували відміни препарату, у 5,1 % пацієнтів. Амікацин викликав дещо більше ототоксичних реакцій, у тому числі з тяжкими проявами, проте значення показників вірогідно не відрізнялось ($p > 0,05$). Вірогідно менше ототоксичних реакцій було від капреоміцину, у тому числі з тяжкими проявами. Серед 46 пацієнтів, в яких були ототоксичні реакції, 36 (78,3 %) осіб вже раніше лікувались із застосуванням аміноглікозидів.

Таким чином, зважаючи на суттєво кращу переносимість капреоміцину порівняно із канаміцином і амікацином, доцільно перед початком лікування визначати чинники ризику розвитку ототоксичних побічних реакцій, насамперед попереднє лікування із застосуванням препаратів цієї групи. Цим пацієнтам доцільно зразу призначати капреоміцин.

Ми спостерігали відносно невисоку частоту ототоксичних побічних реакцій порівняно з даними літератури. За даними проспективних досліджень, частота тяжких ототоксичних побічних реакцій коливалась від 18,7 % до 41,8 % (у середньому 25 %) [5, 8, 11], що вірогідно нижче ніж у нашому спостереженні, та свідчить про ефективність застосованої методики профілактики цих ускладнень.

Зазначену методику лікування ми застосували у всіх хворих з ототоксичними реакціями і завдяки цьому в половині випадків вдалося завершити інтенсивну фазу хіміотерапії із застосуванням аміноглікозидів або капреоміцину. Результати лікування гострої сенсоневральної приглухуватості, як наслідку побічних реакцій від аміноглікозидів, наведено в таблиці 2.

Серед пацієнтів, яким відмінили аміноглікозиди/капреоміцин, на тлі комплексної патогенетичної терапії в переважній більшості випадків спостерігали покращення слуху, зникнення/зменшення шуму у вухах. На жаль, за час перебування у стаціонарі (8-12 місяців) ми не спостерігали повного відновлення слуху. У 8,9 % пацієнтів ускладнення були стійкими.

У групі пацієнтів, які продовжували прийом аміноглікозидів на тлі лікування (без судинних препаратів), у 100,0 % випадків не спостерігали подальшого зниження слуху.

Отже, запропонована терапія із застосуванням АТФ, вітамінів групи В у високих дозах, кальцію пантотенату, синтетичних плазмозамінників із підвищеною осмолярністю та комплексом

вітамінів дозволяють, у більшості випадків гострої сенсоневральної приглухуватості, завершити інтенсивну фазу із застосуванням аміноглікозидів без втрати ефективності лікування.

Висновки

1. На тлі патогенетичного лікування для запобігання ототоксичним реакціям від аміноглікозидів у хворих на мультирезистентний туберкульоз частота цих ускладнень становить 10,6 %, у тому числі з тяжкими проявами, які вимагають відміни препарату, у 5,1 % хворого.

2. Амікацин і канаміцин вірогідно частіше викликали ототоксичні реакції порівняно із капреоміцином – відповідно у 13,3 % і 11,4 % осіб проти 4,3 % осіб.

3. У 100,0 % хворих з нетяжкими проявами гострої сенсоневральної приглухуватості (зниження слуху реєстрували при проведенні моніторингової аудіометрії) на тлі профілактичного лікування вдається досягти покращення слуху або запобігти прогресуванню ускладнення і завершити інтенсивну фазу хіміотерапії без відміни препарату.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним є вивчення питання щодо частоти побічних дій інших протитуберкульозних препаратів та їх корекції.

Література

1. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В.М. Мельник // Укр. пульмонолог. ж. – 2012. – № 1. – С. 5-7.
2. Ефективність реосорбілакту в комплексному лікуванні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень протягом фази інтенсивної хіміотерапії за даними технічних засобів контролю / В.І. Ігнат'єва, М.І. Гуменюк, Л.П. Линник, В.А. Святненко // Укр. пульмонолог. ж. – 2012. – № 1-2. – С. 69-74.
3. Ігнат'єва В.І. Профілактика та лікування гострої нейросенсорної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень / В.І. Ігнат'єва, М.І. Гуменюк // Укр. пульмонолог. ж. – 2010. – № 2. – С. 47-52.
4. Фещенко Ю.І. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006 – 2010 роки / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонолог. ж. – 2011. – № 4. – С. 5-10.
5. Фещенко Ю.І. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонолог. ж. – 2008. – № 4. – С. 8-13.
6. Чуканов В.И. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких / В.И. Чуканов, Г.О. Каминская, Э. Ливчане // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 10. – С. 6-10.
7. Adverse effects of multidrug-resistant tuberculosis treatment with a standardized regimen: a report from Iran / P. Baghaei, P. de Jager, R. van Altena [et al.] // Am. J. Ther. – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 29-34.
8. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis / P. de Jager, R. van Altena, T. Torun [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2002. – Vol. 6. – P. 622-627.
9. Duggal P. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up / P. Duggal, M. Sarkar // BMC Ear, Nose and Throat Dis. – 2007. – Vol. 7, № 5. – P. 1472-1477.

10. Moore R.D. Risk factors for development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides / R.D. Moore, C.R. Smith, P.S. Lietman // J. Infect. Dis. – 1984. – Vol. 149. – P. 23-30.
11. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis / J.J. Furin, L. Ramma, T. S. Ibekwe [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – Vol. 5. – P. 648-655.
12. Ramma L. Cochleo-vestibular clinical findings among drug resistant tuberculosis patients on therapy-a pilot study / L. Ramma, T. S. Ibekwe // Int. Arch. Med. – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 1755-1762.
13. Side effects associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis / T. Torun, P. de Jager, R. van Altena [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9, № 12. – P. 1373-1377.
14. Todoriko L.D. Ieremenchuk I.V. Malabsorption syndrome as a manifestation of systemic effects in advanced forms of pulmonary tuberculosis / L.D. Todoriko // Бук. мед. вісник. – 2014. – Т. 18, № 3 (71). – С. 154-156.

ОТОТОКСИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ОТ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

О.Е. Бегоулев

Резюме. Цель исследования. Изучение частоты ототоксических реакций в условиях длительного применения аминогликозидов у больных мультирезистентным туберкулезом и разработка методов их профилактики и лечения.

Материал и методы. В исследование включено 433 больных с мультирезистентным туберкулезом, в схемы химиотерапии которых входили аминогликозиды или капреомицин. Больных разделили на три группы: 176 больных, получавших канамицин (Km), 165 больных, получавших амикацин (Am), 92 больных, получавших капреомицин (Cm). Кроме этих препаратов в схему лечения входили еще пять препаратов: пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин или моксифлоксацин, циклосерин, парааминосалициловая кислота. Интенсивная фаза длилась восемь месяцев. Проявления острой сенсоневральной тугоухости диагностировали во время мониторинга функции слуха (аудиометрии).

Результаты исследования и их обсуждение. На фоне применения патогенетических препаратов для предупреждения ототоксических реакций от аминогликозидов у больных мультирезистентным туберкулезом частота этих осложнений составляет 10,6 %, в том числе с тяжелыми проявлениями, которые требуют отмены препарата, у 5,1 % больного.

Выводы. Амикацин и канамицин достоверно чаще вызывали ототоксические реакции по сравнению с капреомицином – соответственно у 13,3 % и 11,4 % больных против 4,3 % больных. У 100,0 % больных с нетяжелыми проявлениями острой сенсоневральной тугоухости (снижение слуха регистрировали при проведении мониторинговой аудиометрии) на фоне профилактического лечения удается достичь улучшения слуха или предупредить прогрессирование осложнения и завершить интенсивную фазу химиотерапии без отмены препарата.

Ключевые слова: ототоксические побочные реакции, аминогликозиды, капреомицин, острая сенсоневральная тугоухость, мультирезистентный туберкулез.

OTOTOXIC SIDE EFFECTS OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS AND METHODS OF THEIR PREVENTION AND TREATMENT

O.E. Begoulev

Abstract. Objective. To study the frequency of ototoxic reactions in conditions of prolonged use of aminoglycosides in patients with multi-resistant TB and development of methods for their prevention and treatment.

Materials and methods. The study included 433 patients with MDR TB, in regimens which included aminoglycosides or capreomycin. Patients were divided into 3 groups: 176 patients were treated with kanamycin (Km), 165 patients were treated with amikacin (Am), 92 patients receiving capreomycin (Cm). In addition to these drugs the treatment regimen consisted of additional 5 drugs: pyrazinamide, ethambutol, levofloxacin or moxifloxacin, cycloserine, p-aminosalicylic acid. The intensive phase lasted 8 months. Manifestations of acute sensorineural hearing loss was diagnosed during the monitoring function of hearing (audiometry).

Results. The incidence of ototoxicity in patients with multi-drug resistant tuberculosis receiving aminoglycosides or capreomycin and pathogenic agents for the prevention of side effects were observed in 10,6 % of cases, including severe adverse effects in 5,1 % of patients.

Conclusions. Auditory toxicity was observed most frequently in patients receiving amikacin and kanamycin compared with capreomycin – in 13,3 % and 11,4 % of patients respectively versus 4,3 % of patients. The intensive phase of chemotherapy was completed with aminoglycosides or capreomycin in all patients with non-severe manifestations of acute sensorineural hearing loss (hearing loss recorded during the monitoring audiometry) receiving ototoxicity prophylactic treatment. Any cases of the auditory complications progression were observed.

Key words: ototoxic side effects, aminoglycosides, capreomycin, acute sensorineural hearing loss, multidrug-resistant tuberculosis.

O.O. Bohomolets National Medical University (Kyiv)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 15-18

Надійшла до редакції 09.11.2015 року