Теоретична медицина

УДК 618.3-06:616.24-002.5-085.281.221:615.035.2

С.П.Польова, А.В.Гошовська, Т.І.Козар

РИЗИК ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої і підліткової гінекології (зав. – доц. С.П.Польова)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Найбільш безпечними в період гестації є призначення хіміопрепаратів І ряду (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід). Наведені побічні реакції ПТП та ускладнення у вагітних і новонароджених.

Ключові слова: вагітність, туберкульоз, лікування, протитуберкульозні препарати.

Основним методом лікування туберкульозу легень у вагітних є антимікобактеріальна терапія. Широке впровадження туберкулостатиків в акушерсько-гінекологічну практику в період значного поширення туберкульозу серед вагітних викликає питання можливого несприятливого впливу їх на плід. Погляди на безпечність призначення різноманітних ПТП нечисельні та неоднозначні [4, 8, 10]. Тому, незважаючи на сучасні досягнення клінічної фармакології, призначення протитуберкульозної терапії вагітним залишається однією з проблем для фтизіатрів і перинатологів.

Частота побічних дій у вагітних від ПТП становить 10-15% і залежить від низки причин: тривалого застосування, високої дози препарату, стану і ускладнень вагітності. Побічні реакції алергічного типу часто проявляються змінами в периферичній крові вагітних (еозинофілія, геморагічний синдром, що зумовлений тромбоцитопенією) [11, 14, 15].

Тривале застосування ПТП під час вагітності створює умови для усунення конкурентної мікрофлори та появи кандидозу слизових оболонок [12, 13].

Критичний період – 4-9-й тижні вагітності (період органогенезу) – один із найнебезпечніших для застосування ПТП. Упродовж цього терміну відбувається інтенсивне дроблення зародкових клітин, їх міграція і диференціювання. Так, до 10-го тижня вагітності всі основні органи і системи сформовані, за винятком центральної нервової системи, статевих органів і органів чуття, гістогенез яких триває до 150 днів. У цей період практично всі хіміопрепарати (ПТП) з крові матері переносяться до зародка, їх концентрація в крові матері і плода однакові. Проте клітинні структури плода більш чутливі до дії ПТП, ніж клітини матері. У кінцевому результаті це призводить до порушення нормального морфогенезу і формування уроджених вад розвитку [2, 3, 7].

Наступний критичний період розвитку плода – це фетальний період, під час якого здійснюється гістогенез і ріст плода, повною мірою функціонує сформована плацента. Вона виконує бар'єрну функцію. І за цих умов концентрація хіміотерапевтичних протитуберкульозних препаратів у плода здебільшого нижча, ніж в організмі вагітної. Негативна дія цих лікарських засобів, як правило, меншою мірою викликає грубі структурні та специфічні аномалії розвитку. Тут характерна затримка росту плода, виникають зміни плаценти. Проте залишається негативним вплив ПТП на розвиток нервової системи, органів чуття, зокрема, органа зору та слуху, виникають функціональні зрушення, формується гідроцефалія, порушуються процеси диференціювання метаболічних процесів у тканинах мозку та функціональних зв'язків нейронів. За цих умов можливі явища тератогенезу. Тому розпочинати хіміотерапію вагітним, хворим на туберкульоз (ТБ), необхідно лише після 12-го тижня вагітності [14, 15].

В експерименті науковці спостерігали можливість тератогенної дії високих доз ізоніазиду. Проте одночасне призначення вітаміну B_6 запобігало такому ефекту. Призначення експериментальним тваринам доз ізоніазиду, які в 60 раз перевищували терапевтичні, не призвело до затримки росту або збільшення частоти уроджених вад у потомства. C.I.Levene, M.J.Carrington (1998) спостерігали деміелінізацію в зародків курчат із призначенням ізоніазиду, проте цей процес блокується уведенням піридоксину (віт. B_6). У людей не відмічено тератогенної дії ізоніазиду на плід, тому його вважають одним із безпечних препаратів для лікування вагітних.

Ізоніазид може викликати ідіосинкразитичний гепатит. При тому в 15-20 % випадків спостерігають підвищення активності сироваткових трансаміназ. Факторами ризику у вагітних, хворих на туберкульоз, є голодування, вживання алкоголю, поєднане застосування препаратів прогестеронового ряду та індивідуальна схильність особи. Особливий ризик токсичного гепатиту виникає за умов комбінованого застосування ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду [9, 10, 11].

Рифампіцин проникає через плацентарний бар'єр, але співвідношення його концентрації в

© С.П.Польова, А.В.Гошовська, Т.І.Козар

крові плода і матері наприкінці III триместру становить 0,12-0,33. У високих дозах рифампіцин має тератогенну дію в дослідах на тваринах, проте при обстеженні 442 новонароджених, матері яких отримували цей препарат, у тому числі 109 жінок у I триместрі вагітності, такий ефект не підтверджений. Вважають, що його можна призначати вагітним у дозі 10 мг/кг.

Рифампіцин може викликати гепатит та анемію, порушення функції органів дихання і нирок. Вивчення дії рифампіцину на мишах під впливом доз, що перевищували у 2,5-10 разів людські дози, не виявило зростання уроджених аномалій розвитку. На противагу цьому дослідження S.M.Steen, D.M.Stainton-Ellis (1977) показали істотне збільшення частоти уроджених вад у дітей від 204 вагітних, що отримували рифампіцин; показник зріс із 1,8 % до 4,4 % [10] .

Гепатотоксична дія рифампіцину пов'язана з індукцією цитохрому Р-450. Дефіцит глутатіону в печінці зумовлює порушення реакції транссульфінації, зниження стійкості гепатоцитів пероксидного окиснення ліпідів, а також сприяє холестазу, зниженню функції транспортних білків і жовчних кислот.

Етамбутол вільно проникає через плаценту, відношення його концентрації в крові плода і матері складає 0,75. Уроджені вади розвитку описані у 2,2 % із 638 новонароджених, матері яких отримували етамбутол, у тому числі 320 у I триместрі. У 6 викиднів на 6-12-му тижнях гестації не виявлено патології органа зору в ембріонів. Цей препарат вважають безпечним для застосування у вагітних [16]. Розлади зору можуть проявлятися зниженням його гостроти, втратою здатності розрізняти зелений колір, що підтверджено експериментально загибеллю окремих волокон зорового нерва.

Піразинамід – препарат, що легко адсорбується з шлунково-кишкового тракту. У літературі мало відомостей щодо тератогенної дії препарату у тварин. Виключно рідкісним ускладненням при застосуванні піразинаміду є біль у суглобах за типом подагри. В американській літературі не рекомендують призначати вагітним піразинамід.

Неоднозначними є відомості про фізичний стан дітей, народжених хворими на туберкульоз матерями. Численні публікації свідчать, що діти народжуються здоровими, мають нормальну масу тіла і за умов повноцінного вигодовування розвиваються нормально. Проте непоодинокі випадки, коли діти, що народжуються в жінок, хворих на туберкульоз, мають значно меншу масу тіла, ніж народжені від здорових матерів. Маса тіла дітей від матерів, хворих на активний туберкульоз, ще менша за масу тіла дітей, народжених від матерів з неактивним туберкульозом [1, 3, 4].

У новонароджених від жінок, хворих на ТБ, спостерігаються порушення періоду адаптації, які супроводжуються змінами в ЦНС, значною першочерговою втратою маси тіла і пізнім її відновленням, розвитком синдрому дихальних розладів, формуванням дистрес-синдрому і зривом адаптації, які виникають на 1-3-ю добу після народження. Особливо виражені ці прояви в дітей з явищами гіпотрофії. Повільне відновлення початкової маси тіла слід пов'язувати з туберкульозною інтоксикацією матері, гіпотрофією при народженні, в'ялим актом ссання, недостатньою кількістю молока та акушерською патологією. М.М.Савула і співавт. (2004) причиною гіпотрофії новонароджених вважають відсутність адекватної антимікробної терапії та обтяжувальні чинники, що призводять до дисфункції плаценти.

Ускладнення неонатального періоду однаково часто трапляються як при активному, так і неактивному туберкульозі в матері. До них відносять перинатальну енцефалопатію гіпоксичного генезу, перинатальну кардіопатію, кон'югаційну гіпербілірубінемію, аспіраційний синдром, недостатність мозкового кровообігу, геморагічний та набряковий синдроми тощо [1, 5, 6, 9].

Спостереження за 45 новонародженими від матерів, хворих на туберкульоз і оперованих з приводу останнього, показали, що середня маса новонароджених становила 3246,7±128,3 г (П.А.Ковганко, 2004). Переважна більшість дітей народилися з масою тіла 2901-3300 г (26,7 %) і 3301-3700 г (28,9 %). Це пояснюють значною часткою передчасних пологів, а також ускладненнями вагітності, які найчастіше трапляються в жінок, хворих на туберкульоз: анемія, що в 3,9 раза частіше виникає в даної категорії жінок, і синдром внутрішньоутробної затримки розвитку плода, що в 15,6 % вищий, ніж у здорових. Народження великого плода спостерігали в одному випадку (22, %), що в 6 разів менше, ніж частота народження великих дітей у здорових жінок. Дистрес плода в пологах траплявся в 3,4 раза частіше порівняно з контролем, причому в асфіксії легкого ступеня народилися 5 (11,1 %) немовлят, середнього – 6 (13,3 %) і тяжкого – 3 (6,7 %). Період адаптації новонароджених проходив із порушеннями: змінами функції ЦНС, значною втратою маси тіла і пізнім її відновленням, розвитком синдрому дихальних розладів. У 12 (26,7 %) із 45 новонароджених спостерігали ускладнення неонатального періоду: у 10 (22,2 %) – перинатальна енцефалопатія гіпоксичного характеру, у 2 (4,4 %) – кон'югаційна гіпербілірубінемія [6, 7, 8].

Значно вищий відсоток ускладнень вагітності та пологів у пацієнток, що перенесли оперативне втручання з приводу туберкульозу, пояснюють порушеннями компенсаторно-пристосувальних реакцій, зниженням потреби кисню, наявністю мікрокрововиливів в альвеоли, що в кінцевому результаті призводить до плацентарної дисфункції та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода. Таким чином, дослідження показали, що діти, народжені від матерів, хворих на туберкульоз, є групою підвищеного ризику щодо неонатальної патології.

На сьогодні є багато матеріалів про здатність туберкулостатиків проникати трансплацентарно від матері до плода. Ще З.А.Ваксман у 1946 р. довів можливість проникнення стрептоміцину через плацентарний бар'єр. Ці дані підтверджені

при обстеженні роділь, що лікувалися стрептоміцином із приводу туберкульозу. Дослідження крові пуповини, взятої в момент її перерізання, виявили стрептоміцин у всіх випадках, крім одного. Концентрація препарату в крові плода була у 2 рази нижчою, ніж у крові матері [10, 12].

Стрептоміцин швидко потрапляє у фетоплацентарну циркуляцію та амніотичну рідину. Єдиним негативним наслідком, як виявилося в дослідах на тваринах різних видів, є його ототоксичність. Уроджена глухота виявлялася в немовлят завдяки дії стрептоміцину. Проте в літературі відсутній послідовний зв'язок між ототоксичністю стрептоміцину та його тривалістю дії на плід (P.R.Donald, S.I.Sellers, 1981). Результати дослідження аудіограм у дітей показали розбіжність змін від незначної втрати слуху до патологічних станів вестибулярного апарату. Через те американські та англійські вчені радять запобігати використанню стрептоміцину під час вагітності [16].

Так, А.И.Лазаревич (1956) на підставі п'ятирічних спостережень за дітьми, матері яких під час вагітності лікувалися стрептоміцином, ПАСК і фтивазидом не виявив у новонароджених ознак побічної дії від цих препаратів або відхилень від норми розвитку дітей.

З.Н.Федотова (1969) обстежила 123 новонароджених від матерів, хворих на активний туберкульоз легень, які під час вагітності й у післяпологовому періоді отримували тривалу (від 6 до 18 місяців) антибактеріальну терапію (стрептоміцин, ПАСК, фтивазид або ізоніазид). Тератогенної дії хіміопрепаратів у жодної дитини не відмічено, а за своїм фізичним розвитком новонароджені мали значно кращий стан, ніж діти матерів, які не отримували протитуберкульозного лікування, що підтверджено в працях багатьох авторів. У подальших публікаціях Ю.В.Кулачковский (1988) не рекомендує призначати стрептоміцин і інші аміноглікозиди (канаміцин, флориміцин) у I триместрі вагітності, враховуючи можливість їх ототоксичної дії на плід і загрозу народження глухої дитини.

Пошкодження восьмої пари черепно-мозкових нервів при застосуванні ПТП пов'язано з порушеннями нуклеїно-протеїнового обміну (стрептоміцин, капреоміцин), ураження вестибулярної гілки призводить до розладів рівноваги, ністагму, атаксії. Ураження кохлеарної гілки – зниження слуху (переважно високих звуків), глухоти, паристезій, шуму у вухах і запаморочення [10].

У пізніших працях акцентована небезпека тератогенної дії етіонаміду. У процесі обстеження 23 дітей від 22 матерів, що приймали під час вагітності цей препарат, у семи виявлено вади розвитку, із них у чотирьох відразу після пологів, у трьох – пізніше при контролі. Інші автори не відмітили жодного випадку уроджених вад серед 38 новонароджених, а за узагальненими даними при використанні етіонаміду в 1100 вагітних спостерігали дефекти центральної нервової системи в чотирьох із п'яти новонароджених від матерів, яким цей препарат призначали в I триместрі вагітності. Тому рекомендують уникати призначення етіонаміду, як і його аналога протіонаміду, під час вагітності [5, 9].

Науковці припускають, що рифампіцин і ізоніазид можуть бути причиною геморагічних ускладнень у новонародженого і рекомендують із метою профілактики в останні місяці вагітності призначати жінкам одночасно вітамін К.

У США вагітним не рекомендують призначати піразинамід, хоча немає достовірних даних про тератогенний його ефект як в експерименті на тваринах, так і в клініці. В інших країнах піразинамід застосовують у вагітних, зокрема при мультирезистентоному туберкульозі. Вважають, що всі препарати II ряду не бажано призначати під час вагітності через їх можливий токсичний вплив на плід. Тому при мультирезистентному туберкульозі бажано планувати вагітність, а за її наявності – розглянути питання про доцільність переривання останньої.

Всі аміноглікозиди (стрептоміцин, капреоміцин, канаміцин, амікацин, етіонамід і протіонамід), а також фторхінолони (офлоксацин, ципрофлоксацин та ін.), які пошкоджують розвиток хрящової тканини, не рекомендують призначати вагітним [12, 14].

У рекомендаціях Британської Торакальної Спілки зазначено, що жоден з протитуберкульозних препаратів першого ряду не викликає тератогенної дії у людини, але необхідно уникати застосування етіонаміду та протіонаміду.

Вважають за доцільне обмежити призначення вагітним нових макролідів (кларитроміцин, азитроміцин), які в наш час використовують для лікування мультирезистентного туберкульозу.

Таким чином, найбільш безпечним з точки зору можливого впливу на плід є ізоніазид, рифампіцин і етамбутол. Протитуберкульозну терапію необхідно доповнювати призначенням вітаміну B_6, тоді немає загрози уроджених вад плода [12, 13, 15].

Гістологічним і ембріологічним аналізом абортивного матеріалу чітко доведено, що таким протитуберкульозним препаратам, як ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід (Z), ринтоміцин (S), етамбутол (E) властива загальнотоксична дія на ембріон.

П.А.Ковганко и соавт. (2003) проаналізували частоту уроджених вад у 370 дітей, що народжені хворими на туберкульоз легень матерями (із них 166 хворі на активний туберкульоз). У дітей від матерів, хворих на туберкульоз – у 46 (12,2 %) або в 7,3 раза частіше виявляли вади розвитку. Із уроджених вад найчастіше траплялися грижі (13), вади серця (9), гідроцефалія (7), вивихи кульшового суглоба (4). По 1-2 випадки спостерігали кривошию, гіпоспадію, олігодактилію, атрезію піхви, гіпертрофію клітора, розщеплення статевого члена.

Література

1. Адаптаційні можливості новонароджених від жінок, хворих на туберкульоз / С.П.Польова, С.Г.Приймак, В.І.Сливка [та ін.] // Перинатальна охорона плода: діагностика і фармакокорекція: Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 1-2 лист. 2007 р.: тези доповідей. – Чернівці, 2007. – С. 150-153.
2. Запорожан В.М. Репродуктивне здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / В.М.Запорожан, С.П.Польова, Ю.І.Бажора // Ж. Акад. мед. наук України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 734-742.
3. Ковганко П.А. Исходы беременности и родов у женщин с выполненным по поводу туберкулезного процесса оперативным вмешательством на легких / П.А.Ковганко // Рос. вестн. акушер-гинеколога. – 2004. – № 2. – С. 45-47.
4. Ковганко П.А. Исходы беременности и родов у женщин, больных туберкулезом / П.А.Ковганко // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2003. – № 6. – С. 60.
5. Ковганко П.А. К проблеме туберкулеза и материнства / П.А.Ковганко // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 4. – С. 46-48.
6. Ковганко П.А. Клиническая характеристика новорожденных детей от матерей, больных туберкулезом легких / П.А.Ковганко, С.В.Степанова // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 32-35.
7. Ковганко П.А. Клинические особенности течения беременности и родов у женщин с различной локализацией внелегочного туберкулеза / П.А.Ковганко // Рос. вестн. акушер-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 31-32.
8. Ковганко П.А. Новый подход к профилактике и лечению перинатальных осложенений у беременных с активным туберкулезом легких / П.А.Ковганко, С.В.Евстигнеев, В.А.Петрухин // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – № 1. – С. 62-65.
9. Ковганко П.А. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с внелегочным туберкулезом / П.А.Ковганко // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 2. – С. 38-44.
10. Лукьянчук В.Д. Противотуберкулезные средства: побочные реакции и осложнения фармакотерапии / В.Д.Лукьянчук, М.А.Внукова // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 205-207.
11. Польова С.П. Перебіг і наслідки вагітності у жінок, хворих на туберкульоз / С.П.Польова // Вісн. наук. досліджень. – 2005. – № 4. – С. 106-107.
12. Польова С.П. Принципи і методи сучасного лікування туберкульозу жіночих статевих органів / С.П.Польова // Клін. та эксперим. патологія. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 52-55.
13. Польова С.П. Порушення мікробіоценозу піхви у жінок репродуктивного віку, що хворіють на туберкульоз / С.П.Польова // Клін. та эксперим. патологія. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 73-74.
14. Польова С.П. Проблеми лікування туберкульозу у вагітних жінок / С.П.Польова, Ю.І.Бажора // Одес. мед. ж. – 2007. – № 2 (100). – С. 58-61.
15. Польова С.П. Комплексне лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних, інфікованих мікобактеріями туберкульозу / С.П.Польова, І.С.Давиденко // Клін. та эксперим. патологія. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 92-95.
16. Lazarus A. Management of tuberculosis; choosing an effective regimen and ensuring compliance / A.Lazarus, J.Sanders // Postgrad. Med. – 2000. – № 2. – P. 71-84.

РИСК НАЗНАЧЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.П.Полевая, А.В.Гошовская, Т.И.Козар

Резюме. В гестационный период наиболее безопасными являются назначения химиопрепаратов I ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид). Приведены побочные действия ПТП и осложнения у беременных и новорожденных.

Ключевые слова: беременность, туберкулез, лечение, противотуберкулезные препараты.

THE RISK OF USING ANTITUBERCULOUS DRUGS IN GRAVIDAS AFFLICTED WITH PULMONARY TUBERCULOSIS (BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

S.P.Poliova, A.V.Hoshovs'ka, T.I.Kozar

Abstract. The prescription of chemical agents of the first order (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pirazinamid) turn out to be the safest ones during gestation. The side-effects of ATD and complications in gravidas and newborns are presented.

Key words: pregnancy, tuberculosis, treatment, antituberculous drags.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. В.І.Сливка

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P.90-93

Надійшла до редакції 24.03.2009 року

© С.П.Польова, А.В.Гошовська, Т.І.Козар