Побочные действия противотуберкулёзных препаратов

Климов, Г.В.

Нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты у детей с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания / К.В. Климов, Н.Г. Ершова, О.М. Алещенкова // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2018. - № 3. – С. 76 – 77.

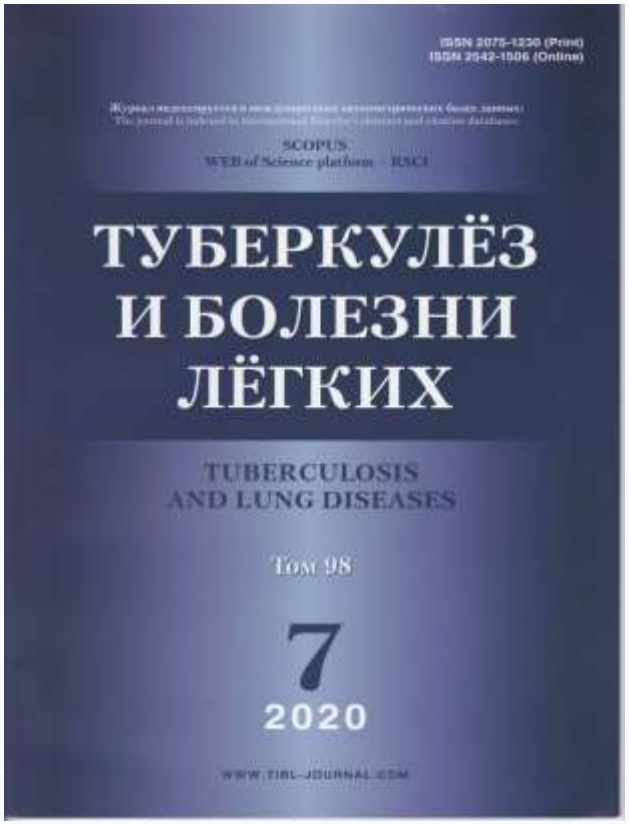
У детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания НПР развиваются у каждого третьего больного, преимущественно на первом месяце противотуберкулезной терапии, с преобладанием токсических и токсико-аллергических реакций, независимо от режима химиотерапии. Наличие сопутствующей патологии является фактором риска развития НПР. Для раннего прогнозирования риска развития НПР у данной категории больных целесообразно использовать метод определения типа ацетилирования.

Особенности гепатотоксических реакций, вызванных комплексом противотуберкулёзных препаратов первого ряда, у крыс с разным фенотипом ацетилирования / Г.Н. Можокина, А.В. Казаков, Ю.Р. Зюзя, Л.Ю. Петрова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. - № 7. – С. 51 – 54.

Цель исследования: изучение в эксперименте особенностей проявления гепатотоксических реакций на комплекс противотуберкулезных препаратов с включением изониазида и рифампицина у крыс с разным фенотипом ацетилирования.

Материал и методы. Моделировали поражение печени у крыс, старых самок, относящихся к фенотипу быстрого ацетилирования, и у половозрелых самцов, относящихся к фенотипу медленного ацетилирования, комплексом основных противотуберкулезных препаратов, которые вводили 14 дней. Оценивали гепатотоксические реакции по клиническим наблюдениям за крысами, биохимическим параметрам и морфологическим изменениям печени, которые сравнивали с интактными животными.

Результаты исследования: у крыс-самок (быстрых ацетиляторов изониазида) преобладали признаки цитолитического механизма повреждения печени (более значимое повышение активности АЛТ, выраженная длительность тиопенталового сна, выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов с наличием некроза гепатоцитов, венозное полнокровие и отек портальных трактов). У самцов (с фенотипом медленного ацетилирования изониазида) установлено значительное повышение содержания общего и прямого билирубина, активности АСТ и в меньшей степени АЛТ, т. е. признаки смешанного механизма повреждения печени (холестатического и цитолитического).

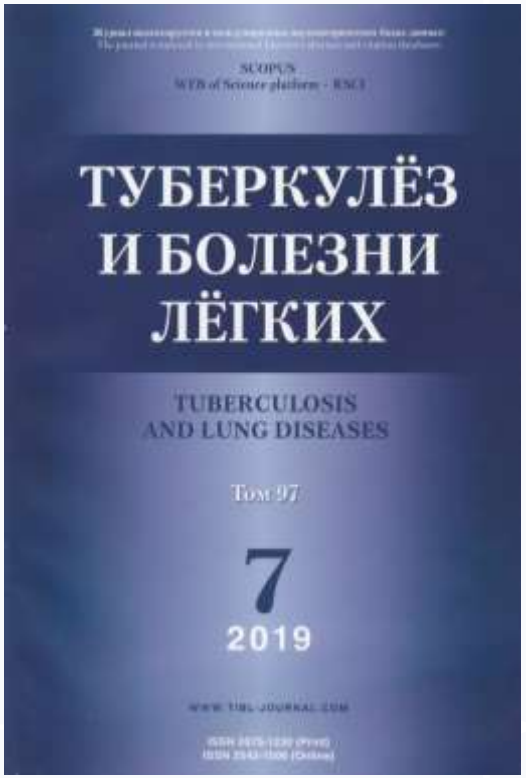


Оценка генотоксичности противотуберкулезного препарата «Перхлозон» / Л.М. Соседова, В.А. Вокина, Е.А. Капустина, Е.С. Богомолова // Бюллютень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. № 1. – С. 54 – 58.

Представлены результаты экспериментального изучения противотуберкулёзного препарата "Перхлозон", обладающего выраженным ингибирующим действием на жизнеспособность *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis.* Генотоксичность препарата "Перхлозон" исследовали методом ДНК-комет в ткани печени, лёгких и клетках крови после его ингаляционного введения крысам в течение 14 сут. Выявлено повышение повреждений ДНК в ткани лёгких при воздействии препарата в концентрации 102.6+13.7 мг/м^3, тогда как в клетках крови и печени таких признаков не обнаружено. Сделан вывод о наличии генотоксических свойств у противотуберкулёзного препарата "Перхлозон".

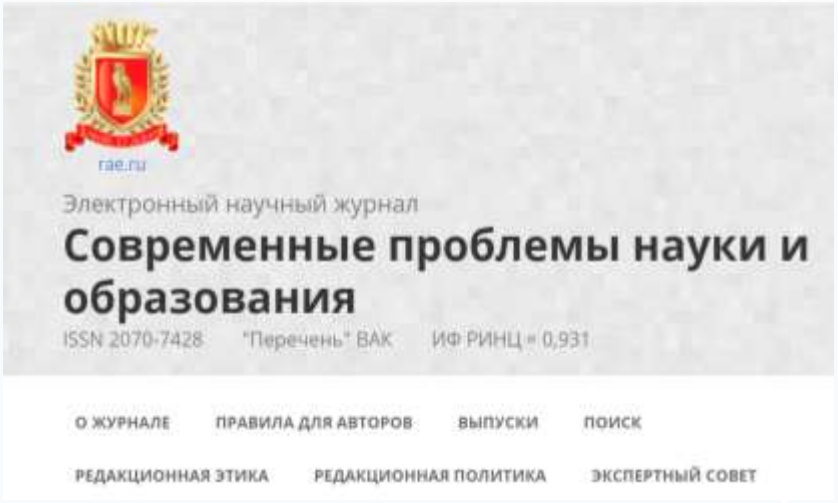
Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, Е.С. Чумакова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. - № 7. – С. 21 – 26.

Обследовано 216 впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 164 больных, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину. Лечение больных этой группы исходно проводилось по 4-му режиму химиотерапии (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, циклосерин/теризидо] протионамид, ПАСК). Во вторую группу включено 97 больных, которые до получения данных о МЛУ МБТ методом посева мокроты на плотные питательные среды (2-3 мес. лечения) лечились по 1-му стандартному режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол/стрептомицин), затем проводилась коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й режим химиотерапии. Установлено, что гепатотоксические реакции у больных без исходных нарушений функции печени при назначении 4-го режима химиотерапии возникали 31,3% случаев, при применении изначально 1-го режима с последующей коррекцией на 4-й режим - в 87,8% случаев ($p < 0,001$). В процессе лечения признаки повреждения печени у больных, изначально получавших 4-й режим химиотерапии, чаще возникали в первые 2 мес. лечения, тогда как у больных, лечившихся исходно по 1-му режиму с последующей коррекцией на 4-й режим, - на протяжении первых 4 мес. В подавляющем большинстве случаев гепатотоксические реакции были легкой степени выраженности как у больных, изначально получавших лечение по 4-му режиму химиотерапии, так и у больных при исходном назначении 1-го режима с последующей коррекцией на 4-й режим. Вместе с тем тяжелые гепатотоксические реакции чаще наблюдались у пациентов второй группы.



Частота развития гепатотоксических реакций при лечении больных туберкулёзом с применением гепатопротективной терапии по результатам генетического исследования / А.В. Казаков, В.А. Аксенова, С.В. Смердин {и др.] // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2020. - № 4. - https://science-education.ru/ru/article/view?id=30077

Цель исследования: оценить частоту развития гепатотоксических реакций при проведении гепатопротективной терапии по результатам генетического исследования SNPs rs1799931, rs1799930 и rs1041983 гена N-ацетилтрансферазы2 (*NAT2*). В исследовании приняли участие 147 пациентов в возрасте от 5 до 60 лет. В основной группе у 71 пациента проводили профилактику гепатотоксических реакций с учетом генетического исследования, а 76 пациентов (у которых профилактика гепатотоксических реакций проводилась без учета генетического обследования) составили контрольную группу. Основой схемы лечения у пациентов обеих групп были препараты изониазид в дозе 10 мг/кг/сут и рифампицин в дозе 10 мг/кг/сут. В качестве предикторов нежелательных побочных реакций (НПР) по гепатотоксическому типу, которые могут возникнуть при применении указанных противотуберкулезных препаратов первого ряда у больных туберкулезом, мы рассматривали наличие SNPs (олигонуклеотидных последовательностей) AA rs1799931 и SNPs AA и AG rs1799930, которые представляют ген *NAT2*, а также TT или CT SNPs rs1041983 гена *NAT2*. Пациентам, имеющим указанные типы мутаций в генах *NAT2*, в качестве профилактики назначались гепатопротекторы (урсодезоксихолиевая кислота) в дозе 10 мг/кг/сут (максимальная суточная доза – 750 мг). При проведении противотуберкулезной терапии впервые выявленных больных туберкулезом с применением противотуберкулезных препаратов первого ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид) могут возникать НПР по гепатотоксическому типу, что часто требует отмены рифампицина и (или) изониазида. Использование в качестве предикторов НПР по гепатотоксическому типу наличия SNPs AA rs1799931 и SNPs AA и AG rs1799930, а также присутствие SNPs TT или CT rs1041983, определяющих активность фермента *NAT2*, статистически значимо снижает частоту развития НПР по гепатотоксическому типу при приеме противотуберкулезных препаратов.



Можокина, Г.Н.

Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулёзных препаратов / Г.Н. Можокина, А.Г. Самойлова // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. - № 5-6. – С. 78 – 82.

Проанализированы данные литературы о частоте и проявлениях нейротоксического действия на центральную и периферическую нервную систему ряда антимикробных препаратов. Выделены предрасполагающие факторы к развитию нейротоксичности и группы риска. Описаны механизмы нейротоксического действия фторхинолонов, аминогликозидов, оксазолидинонов и ряда противотуберкулёзных препаратов. Особое внимание уделено противотуберкулёзным препаратам в связи с необходимостью комплексного применения нескольких препаратов со сходным профилем безопасности. Обоснована необходимость раннего выявления нейротоксичности лекарственных средств и комплексных схем для минимизации побочных эффектов, своевременной коррекции и полноценного лечения пациентов.

Иванова, Д.А.

Аллергические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Вестник ЦНИИТ. – 2019. - № 1. – С. 59 – 67.

В проспективное исследование частоты, спектра и факторов риска аллергических реакций на противотуберкулезную химиотерапию включены 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Частота аллергических реакций в течение интенсивной фазы химиотерапии составила 50,6% (95% ДИ 45,9-55,2%), в спектре преобладала изолированная эозинофилия (43,1%). Частота аллергических реакций 3-4 степени тяжести составила 17,9% (95% ДИ 13,8-20,8%). Независимыми факторами риска аллергических реакций являлись эозинофилия крови более 0,3 х 10^9/л до лечения (ОШ 3,51, 95% ДИ 1,69-7,29), микоз любой локализации (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,28-3,40), включение в схему терапии аминогликозидов или капреомицина (ОШ 2,34, 95% ДИ 1,56-3,52). Эффективность длительного приема антигистаминных препаратов в отношении профилактики аллергических реакций, в том числе в группах риска, не подтверждена.