
Гастроэнтерологические побочные
реакции.
Лекарственные гепатиты.

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии
СибГМУ
г.Томск
2010г.

Развитие МЛУ МТБ привело к тому, что в схемах лечения туберкулёза наряду с основными ПТП стали использовать препараты резервного ряда, которые менее эффективны по воздействию на МБТ, но более токсичны, поэтому чаще вызывают развитие побочных эффектов.

(Карачунский М.А., 2001)

Побочные проявления препаратов

второго ряда на ЖКТ

- **ДИСПЕПСИЯ** (тошнота и рвота, изжога, отрыжка, метеоризм, чувство переполнения или тяжести в эпигастрии, диарея, запоры, неприятный вкус во рту – металлический, горький)
- **ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЖКТ** (гепатит, панкреатит, колит, язвенная болезнь)
- **НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ**
- **ДИСБАКТЕРИОЗ**

Препараты, влияющие на функцию ЖКТ

- Этионамид, протионамид
 - ПАСК
 - Пиразинамид
 - Этамбутол
 - Офлоксацин
-

Пиразинамид (Z)

- Гепатотоксические реакции пиразинамида не превышают 2 % и зависят от дозы препарата
 - Проявляются полнокровием органа, дискомплектацией печеночных балок, наличием зернистой и жировой дистрофии, многоядерных, интенсивно окрашенных клеток
-

Этамбутол (Е)

- Преходящие диспепсические расстройства отмечают в 9,5% случаев приема препарата
 - Могут проявляться металлическим привкусом во рту, тошнотой, рвотой
-

Протионамид (Pt), этионамид (Eth)

- Протионамид лучше переносится, чем этионамид (в 2 раза реже вызывает побочные реакции)
- частота побочных реакций от 14,5 до 65%
- диспептические явления: металлический привкус во рту, ухудшение аппетита, тошнота, жидкий стул, снижение массы тела из-за прямого раздражающего действия на желудок и кишечник
- при применении в свечах возможно раздражение прямой кишки
- нарушение обмена витаминов группы В и никотиновой кислоты
- гепатотоксичность у 5% пациентов (особенно в сочетании с пиразинамидом)

Офлоксацин (Ofl)

- побочные эффекты не превышают 8% случаев
 - чаще всего возникают тошнота, рвота и диарея
 - может вызвать транзиторное повышение активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, холестатическую желтуху, гепатиты
 - редко-печеночная недостаточность
-

Пара-аминосалициловая кислота – ПАСК (Pas)

- диспептические расстройства за счет раздражающего действия на ЖКТ: потеря аппетита, вплоть до полного отказа от пищи, горький привкус во рту, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, диарея
- может привести к вторичной гипокалиемии за счет тяжелой рвоты
- повышает перистальтику ЖКТ, что ведет к недостаточности витаминов В12 и К, фолиевой кислоты, железа и липидов, развитию язв и кровотечений

Методы лабораторной и инструментальной диагностики ПР предусматривают исследование:

- функционального состояния печени (трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, тимоловая проба в сыворотке крови)
 - уробилина и желчных пигментов в моче
 - маркеров ВИЧ и вирусных гепатитов
 - калия, кальция и магния в плазме крови

 - ультразвукового исследования внутренних органов
 - ФГДС
-

Тошнота и рвота (97-100%)

- PAS, Eth, E, Z
 - часто возникают на первых неделях лечения
 - прекращаются при проведении поддерживающей терапии и носят обратимый характер при отмене препарата
-

Тактика купирования

- Проверить электролиты (потеря с рвотой)
- Оценить степень потери жидкости
- Пересмотреть время и способ назначения медикаментов:
- ✓ Назначить протионамид по 250 мг × 3 раза в день после еды
- ✓ Назначать ПАСК через 1 час после приёма других ПТП
- ✓ Приём ПАСК с кислым соком, кефиром

Лечение

- метоклопрамид (церукал) 10 мг 3 раза в день за 30 мин. до приема препарата
- при сильной рвоте - церукал 2,0 в/м. При непереносимости церукала - назначается мотилиум 0,01 × 3 раза в день
- блокаторы H1-гистамин-рецепторов: пипольфен или димедрол 25 мг до приема ПТП (до 3 раз/сут)
- при рвоте ожидания (еще до приема ПАСКа) прием нейролептиков (сонапакс)
- при обезвоживании - солевые растворы, восполнение электролитов
- отмена/замена препарата, снижение его дозы, если это не нарушит схему

Диарея (30-40%)

- расстройство кишечной функции, которое проявляется в учащении стула (чаще 3-4 раз в день) с изменением его консистенции и качества
 - сопровождается активной потерей ионов (концентрация Na^+ , K^+ в сыворотке крови снижается)
 - часто возникает на первых неделях лечения
-

-
- PAS, Eth.
 - оценить характер стула, наличие патологических примесей (слизь, кровь)
 - исключить инфекции ЖКТ (дизентерия, сальмонеллёз и др.)– при положительных посевах проводить соответствующее лечение
 - консультация инфекциониста, гастроэнтеролога
 - лоперамид (имодиум) 4 мг сразу и по 2мг после каждого жидкого стула, но не более 10 мг/сут не более 3-4 дней
 - оценить объем потерянной жидкости
 - проверить уровень электролитов крови
 - поливитамины
-

Степени обезвоживания

- I. ЛЕГКАЯ** – потеря жидкости до **5%** от массы тела, есть жажда, нет объективных изменений.
- II. СРЕДНЯЯ** – сухие слизистые рта и язык, темная (концентрированная) моча, тахикардия.
Объем потери жидкости **7-9%** от массы тела.
- III. ТЯЖЕЛАЯ** – Все что выше + 1 из признаков (пониженное А/Д, тахипное, цианоз, нарушение сознания, кома, олигурия или анурия).
Объем потери жидкости **10%** от общей массы тела.

Регидратация при обезвоживании

Регидратация – основная терапия при диарее любой этиологии.

Пероральная р-ром ВОЗ: натрий 90, калий 20, хлор 80
(ммоль/л) цитрат 30, глюкоза 20.

В домашних условиях: на 1 литр воды + 3,5г соли + 2,5г соды,
20г глюкозы (или 40г сахара). Если
возможно 1,5г калия хлорида замещают
80мл апельсинового сока.

ЭТАПЫ РЕГИДРАТАЦИИ

- I. Полностью восполнить дефицит жидкости в организме - длится 4 часа. Необходимое кол-во жидкости определяется с учетом степени обезвоживания.
- II. Поддерживающаяся фаза – принимать как минимум 1,5 л/сутки (физиологическая N) или более по желанию пациента.
- III. Продолжается во время патологической потери жидкости – 10мл/кг после каждой рвоты или поноса.

Лечение диареи

ФАЗА I.

- Регидратация + электролитный баланс
- Не прекращать приём пищи

ФАЗА II. - Средства от поноса

- Loperamide (Immodium)
4 мг + 2 мг после каждого жидкого стула
(макс. суточная доза 16 мг). Не более 4 дней.

ФАЗА III. - При дисбактериозе

T. Nistatini 50000 ЕД × 4 раза, Флюкостат 150 мг
однократно

Cap. Bactisubtili 1 капс. × 4 раза

ФАЗА IV. Если нет выздоровления – дальнейшее обследование

Диарея: купирование

- Регидратация
 - Восполнение потерянных электролитов
 - Лечение любых энтерических заболеваний
 - Воздействие диетой (напр. рис, бананы, с низким содержанием жиров, без содержания молочных продуктов)
 - Назначение препаратов для укрепления стула
 - Назначение препаратов-ингибиторов моторики ЖКТ
-

Дисбактериоз

- это нарушение состава микрофлоры кишечника, в норме заселяющей его, и размножение микробов, в норме отсутствующих
- при применении ПТП идет снижение количества микробов, чувствительных к препаратам и размножение резистентных штаммов (чаще это *Clostridium difficile*), усиливающих секрецию ионов и воды
- слизистая оболочка толстой кишки чаще не повреждена
- в тяжелых случаях при эндоскопии выявляются: катаральные изменения, эрозивно-геморрагические или псевдо-мембранозные поражения
- грибки рода *Candida* поражают слизистые оболочки и кожу- кандидоз

лечение

- бифиформ по 1-2 капсулы два раза в день в течение двух недель
 - хилак-форте по 60 капель 3 раза в день в течение недели, затем 30 капель 3 раза в день 1-2 недели
 - линекс по 2 капсулы 5 раз в сутки в течение 1-2 месяцев
 - для лечения кандидоза используют противогрибковые препараты (флюконазол)
-

Гастрит

(2-35%)

- Eth, PAS, E, Z
 - Появляется почти у всех пациентов на начальном этапе терапии
 - Легкие формы проявляются в виде тошноты, рвоты, болей в животе
 - Тяжелые формы могут проявляться жгучими болями в эпигастрии, изжогой и сопровождаться кровотечением: рвота с примесью крови, мелена
 - Может привести к снижению аппетита и потере веса
-

лечение

- ПТП принимать сразу после еды
- нитрат висмута - 0,25 г 3-4 раза в день за 15 мин до еды или викалин - 1-2 таблетки 3 раза в день после еды.
- антацидные препараты за 2 часа до или через 2 часа после приема ПТП
- H₂-блокаторы (циметидин, ранитидин)
- ингибиторы протонной помпы (омепрозол)
- следует точно выбирать время для приема антацидов, чтобы не помешать всасыванию ПТП (прием фторхинолонов через 3 часа)

Изжога

- лечение: ранитидин 150 мг × 2 раза в день (утром и вечером)
 - при отсутствии эффекта через 3 дня - омепразол 20 мг утром
-

Метеоризм

- избыточное образование газа или нарушение его выведения, которое может возникать в верхних отделах ЖКТ, но чаще в кишечнике.
 - чаще лечения не требует
 - возможен прием эспумизана
-

Гепатит (1-30%)

- Z, Eth, PAS
 - возникает чаще на 3 месяце лечения
 - гепатотоксичность ПТП связана с тем, что метаболизм большинства из них происходит в печени
-

- При туберкулезе нарушения функционирования печени развиваются в результате разных причин
- Имеют значение предшествующие или сопутствующие заболевания (вирусный хронический гепатит, носительство HBs-антигена, алкогольное поражение, наркомания, сахарный диабет и др.)
- Туберкулезная интоксикация, особенно длительная, угнетает ферментативную активность печени и гликогенообразование, что может привести к жировой дистрофии и амилоидозу
- Связанная с интоксикацией гипоксия и нарушения в антиоксидантной системе непосредственно изменяют работу гепатоцита
- В ряде случаев причиной функционального дефицита становится туберкулез печени

-
- При всех формах лекарственного поражения печени определяются двуядерные печеночные клетки и клетки с крупными гиперхромными ядрами
 - При наиболее тяжелых формах процесса выявлены изменения со стороны микроциркуляторного русла в виде набухания и отека эндотелиальных клеток синусоидов с элементами деструкции внутриклеточных структур
 - Характерные признаки лекарственного гепатита: увеличение размеров митохондрий и появление митохондрий с вакуолизированным матриксом. Наблюдается гиперплазия незернистой цитоплазматической сети печеночных клеток, которая в длительных случаях приводит к парциальному некрозу гепатоцитов
 - Одним из признаков лекарственной этиологии гепатита является обнаружение звездчатых ретикулоцитов с множественными гетерогенными включениями в дальнейшем подвергающихся миелинизации
-

Проявления гепатита сопровождаются:

- цитолитический синдром, при котором повышается уровень аланин и аспартат - аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы
 - холестатический синдром с повышением концентрации билирубина, холестерина, бета-липопротеина, активации щелочной фосфатазы
-

-
- Может проявляться:
 - Клинически выраженный, протекающий с желтухой и без неё, гепатомегалией, болями и тяжестью в правом подреберье, диспепсическими явлениями
 - Клинически иннаперцептный - только с резким повышением в крови индикаторных ферментов (АСТ,АЛТ,ЩФ), билирубина, тимоловой пробы
-

-
- Гипербилирубинемия - повышение концентрации билирубина в сыворотке крови $> 1 \text{ мг } \%$
 - Окрашивание склер происходит при концентрации билирубина в сыворотке более $3 \text{ мг } \%$
 - Окрашивание кожи заметно при концентрации билирубина в сыворотке $> 5 \text{ мг } \%$
-

Тактика ведения

- при повышении АСТ, АЛТ менее чем в 4-5 раз – продолжение терапии под лабораторным контролем 1 раз в неделю
 - исключение других причин (вирусный гепатит)
 - при повышении ферментов более, чем в 4-5 раз – отмена всех препаратов на время купирования
 - при нормализации функции печени – возобновление приема препаратов (капреомицин или аминогликозиды, этамбутол, офлоксацин и циклосерин). Далее введение потенциально гепатотоксичных препаратов от менее к более гепатотоксичному (ПАСК, затем этионамид, пиразинамид)
-

лечение

- Диета № 5: (углеводы, жидкость до 1,5 – 2 литров в сутки), запретить жирную пищу, прием алкоголя, употребление пряностей, копченостей
 - В комплекс медикаментозного лечения входят:
 - детоксикация
 - витаминотерапия
 - назначение гепатопротекторов
-

Дезинтоксикация и витаминотерапия

- Выполнение дезинтоксикационных мероприятий и применение витаминов позволяют в значительной мере уменьшить интоксикацию и соответственно облегчают эфферентную функцию печени
- Для дезинтоксикационных целей используют внутривенное введение солевых растворов, реополиглюкина, глюкозы
- На этапе профилактики целесообразно назначение витаминов В1, В6, С
- У больных с сопутствующими поражениями печени следует увеличивать дозу вводимых водорастворимых витаминов, а также назначать витамины А, Е
- Витамин Е предупреждает нарушение желчеобразования противотуберкулезными препаратами, особенно интенсивности секреции желчных кислот и экскреции холестерина

-
- Важность роли перекисного окисления липидов клеточных мембран в патогенезе лекарственного гепатита определяет использование препаратов группы эссенциальных фосфолипидов
 - эссенциале 10мл на 10мл 5% глюкозы с переходом на пероральный прием по 2 капсулы 3раза в сутки
 - фосфоглив парентерально, с последующим переходом на пероральный прием
-

Лечение

- рекомендуется применение антиоксидантов и антигипоксантов (тиосульфат натрия, олифен).
- показаны желчегонные препараты (холензим, аллохол) при отсутствии противопоказаний
- используют рибоксин и пирацетам. Установлены антигипоксическая и антифиброзирующая активность у рибоксина, которая обусловлена улучшением капиллярного кровотока в печени
- пирацетам в эксперименте (Соколова Г.Б., 1989г.) полностью предупреждает развитие жировой дистрофии печени в условиях противотуберкулезной терапии
- с момента начала терапии, с целью профилактики развития гепатотоксических реакций, назначается карсил - препарат, изготовленный на основе растения расторопша пятнистая, обладающий выраженными гепатопротекторными и мембраностабилизирующими свойствами
- Гептрал, гепа-мерц, урсосан, эсливер-форте, БАДы

-
- Обычно гепатит - реакция устранимая после отмены вызвавшего его препарата
 - Постепенное введение ПТП позволяет выявить препарат, вызвавший гепатит, и отменить или заменить его, следя за тем, чтобы не пострадала эффективность режима лечения
-

Выводы

- побочные реакции со стороны ЖКТ наиболее часто встречаются в основном в первые месяцы лечения
- при своевременной диагностике успешно купируются
- необходимо соблюдение принципов клинического мониторинга на протяжении всего курса лечения (базовый осмотр, клинические и инструментальные исследования, а также наблюдение в динамике)
- отмены препаратов могут быть временными, либо постоянными (что очень редко)
- могут значительно повлиять на приверженность к лечению
- необходим тщательный мониторинг этих побочных реакций. Для этого разработаны статистические формы их учета

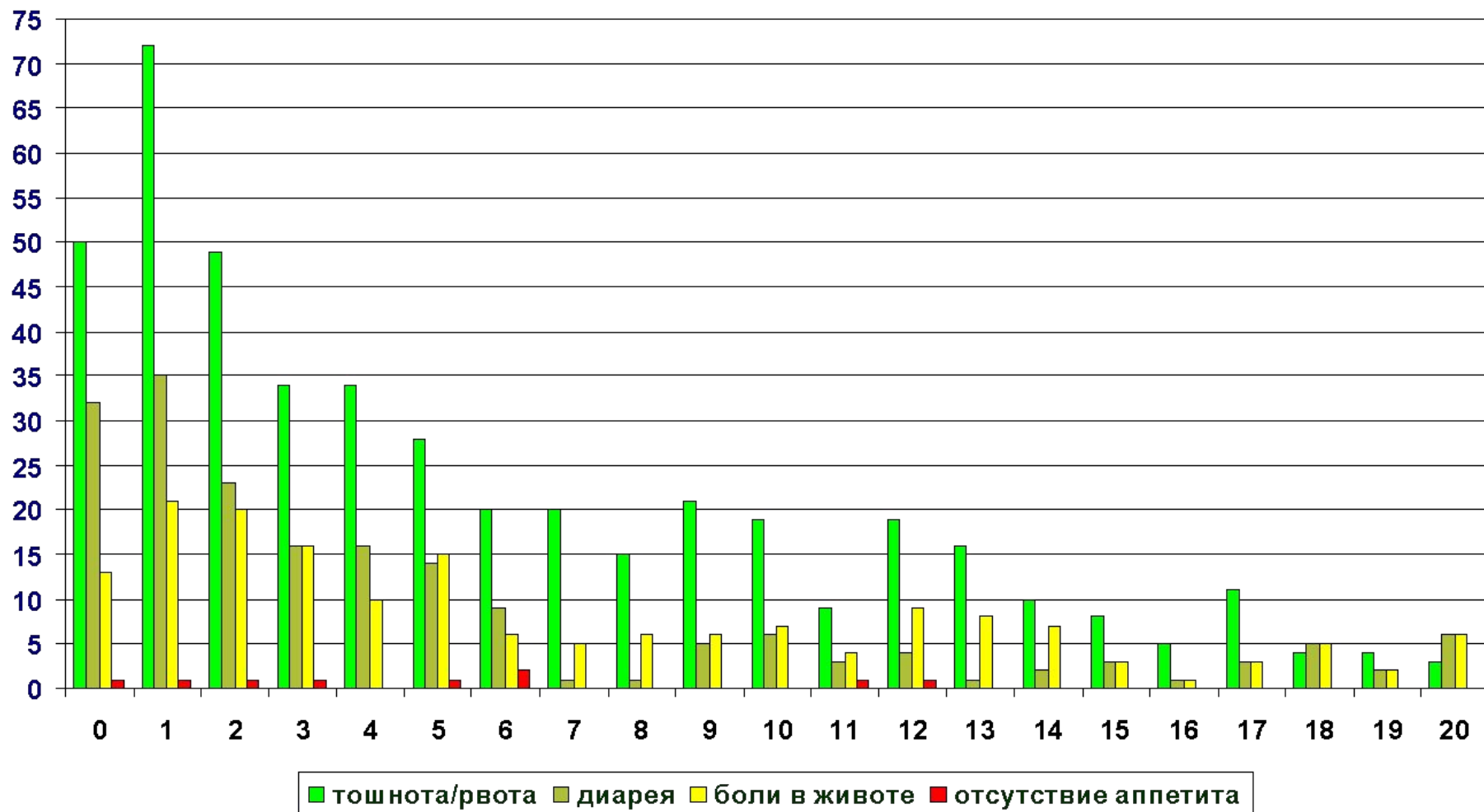
У 452 больных за период 09/2001-01/2006 годов зарегистрировано любых побочных реакций - 3000.

Из них со стороны ЖКТ: у 193 больных 840 побочных реакций (30%),
(среднее количество реакций на 1 больного 4,35)

Побочный эффект	N 840	N 193	Среднее количество на 1 больного
Тошнота и рвота	453 (54%)	185 (95,9%)	2,5
Диарея	193 (23%)	106 (55%)	1,8
Боли в животе	184 (22%)	100 (52%)	1,8
Отсутствие аппетита	10 (1,2%)	10 (5,2%)	1

-
- Чаще всего регистрировали побочные реакции на PAS – 147 случаев (17,5%),
 - Pth – 49 случаев (5,8%), Z – 37 случаев (4,4%), Ofi – 13 случаев (1,5%),
 - Остальные случаи - сочетание препаратов
 - Постоянная отмена одного препарата - 25 случаев (3%)
-

Частота регистрации побочных реакций со стороны ЖКТ в различные сроки



У 452 больных за период 09/2001-01/2006 годов зарегистрировано любых побочных реакций - 3000.

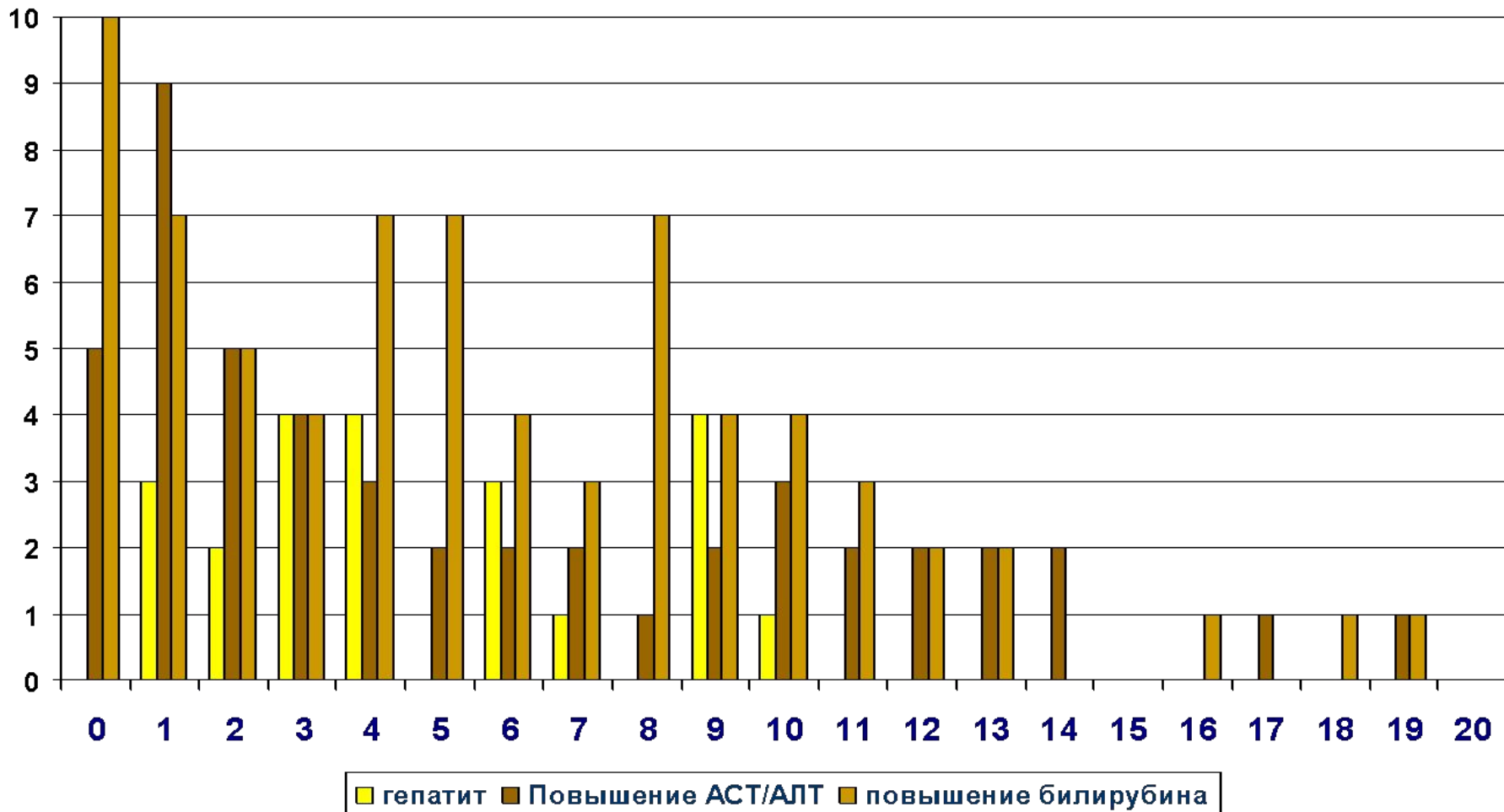
Из них гепатотоксические реакции:

у 96 больных-144 проявления (4,4%), (среднее количество реакций на 1 больного – 1,5)

Побочный эффект	Число эпизодов реакций (144)	Число больных (96)	Среднее количество на 1 больного
Гепатит	21 (14,75%)	16 (16,7%)	1,3
Повышение билирубина	75 (52,0%)	21 (21,9%)	3,6
Повышение АСТ/АЛТ коэффициент де Ритиса > 1,33 +_0,42	59 (41%)	59 (61,5%)	1

-
- Временная отмена препаратов – в 27 случаев (18,75%)
 - Постоянная отмена препарата – 5 случаев (3,5%)
 - Чаще всего побочные реакции возникали на Pth – 20 случаев (13,9%),
 - Z – 6 случаев (4,2%)
 - PAS – 3 случая (2,1%)
 - Остальные – сочетания нескольких препаратов
-

Частота регистрации гепатотоксичных реакций в различные сроки лечения



Клинический случай

Паспортные данные

- Пациент М.
 - Год рождения - 1962
 - Вес – 70 кг
 - Рост – 182 см
 - ИМТ=21,13
 - МЛС - нет
-

Анамнез жизни

- Гепатит А в 3 года
 - В рядах СА не служил, т.к. снижение слуха на оба уха
 - Разведен, детей нет
 - В настоящее время своего жилья нет
 - Алкоголь не употребляет последние 10 лет, раньше - запои
-

Анамнез заболевания

- Простыл осенью 2008г.
 - Принимал аспирин
 - Развилось кровохарканье
 - Предыдущая ФГ в 2005г.-б/о
 - Контакт с туб.больным (чувствительный туберкулёз) в 2006г.
 - Самостоятельно обратился в ОТД
 - Машиной СП доставлен в т/о№1 ОКТБ
 - Ds: инфильтративный туберкулёз S1,2 левого легкого в ф. распада МБТ(+)
 - С 10.12.08г. по 29.06.09г.получал лечение по I режиму (**HREZ**)
-

-
- После получения посева мокроты на МБТ с МЛУ к **HRS** (от 12.03.09г.) 30.06.09. переведен в т/о№2 ОКТБ
 - Лечение по схеме **Cap, Pt, OfI, Cs, E, Z** с 01.07.09г.
 - Анализ крови на АТ к ВИЧ, гепатиту В и С отр. от 09.07.09.
 - Нарколог: психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя. Синдром зависимости с воздержанием в настоящее время
 - 03.08.09г.-тошнота
 - В БАК (04.08.09г.) АСТ 0,65; АЛТ 0,62; билирубин 8,8
 - назначен метоклопрамид 10 мг 3 раза в день за 30 мин. до приема ПТП
 - побочная реакция купирована
-

- В БАК (02.09.09г.) АСТ 1,25; АЛТ 2,24; билирубин 8,0. Жалоб нет
- Симптоматическая терапия
- В БАК (08.09.09г.) АСТ 2,14; АЛТ 5,19; билирубин 8,3. Жалоб нет, появилась субиктеричность склер
- С 09.09.09г. отмена всех ПТП. Продолжение симптоматической терапии
- В БАК (14.09.09г.) АСТ 0,87; АЛТ 1,49; билирубин 8,5
- В БАК (18.09.09г.) АСТ 0,7; АЛТ 0,82; билирубин 11,7. Жалоб нет, субиктеричности склер нет
- С 21.09.09г. Возобновлен прием **Cap, OfI, Cs, E**
- В БАК (24.09.09г.) АСТ 0,62; АЛТ 0,68; билирубин 9,3
- Возобновлен прием **Pt c 0,25**. Доза доведена до 0,25 3 раза в сутки
- В БАК (02.10.09г.) АСТ 0,63; АЛТ 0,60; билирубин 7,9
- Возобновлен прием **Z c 0,5**. Доза доведена до 2,0 в сутки

-
- Рентгенологически положительная динамика
 - МКС мокроты на МБТ с начала лечения отр. (в течении 6 мес.)
 - Посев мокроты на МБТ с начала лечения отр. (2 посева)
 - БАК в пределах нормы
-

Краевая патология Сибири - описторхоз

- *ОПИСТОРХОЗ* - паразитарно-аллергическое заболевание с вовлечением в процесс желчевыделительной системы, печени, поджелудочной железы, кишечного тракта
 - *ГИПЕРЭНДЕМИЧЕСКИЙ РАЙОН* - Обь-Иртышский бассейн
 - *ОПИСТОРХОЗ* - утяжеляет течение других заболеваний, трансформирует клинику, способствует хронизации микст-патологии
-

Туберкулёз на фоне описторхоза

- Повышен аллергический фон (у 42,3% больных эозинофилия, возрастание частоты гиперергических реакций на туберкулин в 2 раза)
- Наличие патологии желчевыделительной системы (78,8%)
- Утяжеление клинического течения туберкулёза лёгких
- Частое (79,5%) поражение трахеобронхиального дерева
- Нарушение белковообразующей функции печени (гипопротеинемия, диспротеинемия)
- Возрастание в 2-3 раза побочных реакций на ПТП
- Плохая переносимость «агрессивных методов химиотерапии ТБ»
- Замедленная регрессия специфического процесса, более частая хронизация туберкулёза

Спасибо за внимание
