

---

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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  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
  - H<sub>2</sub>-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

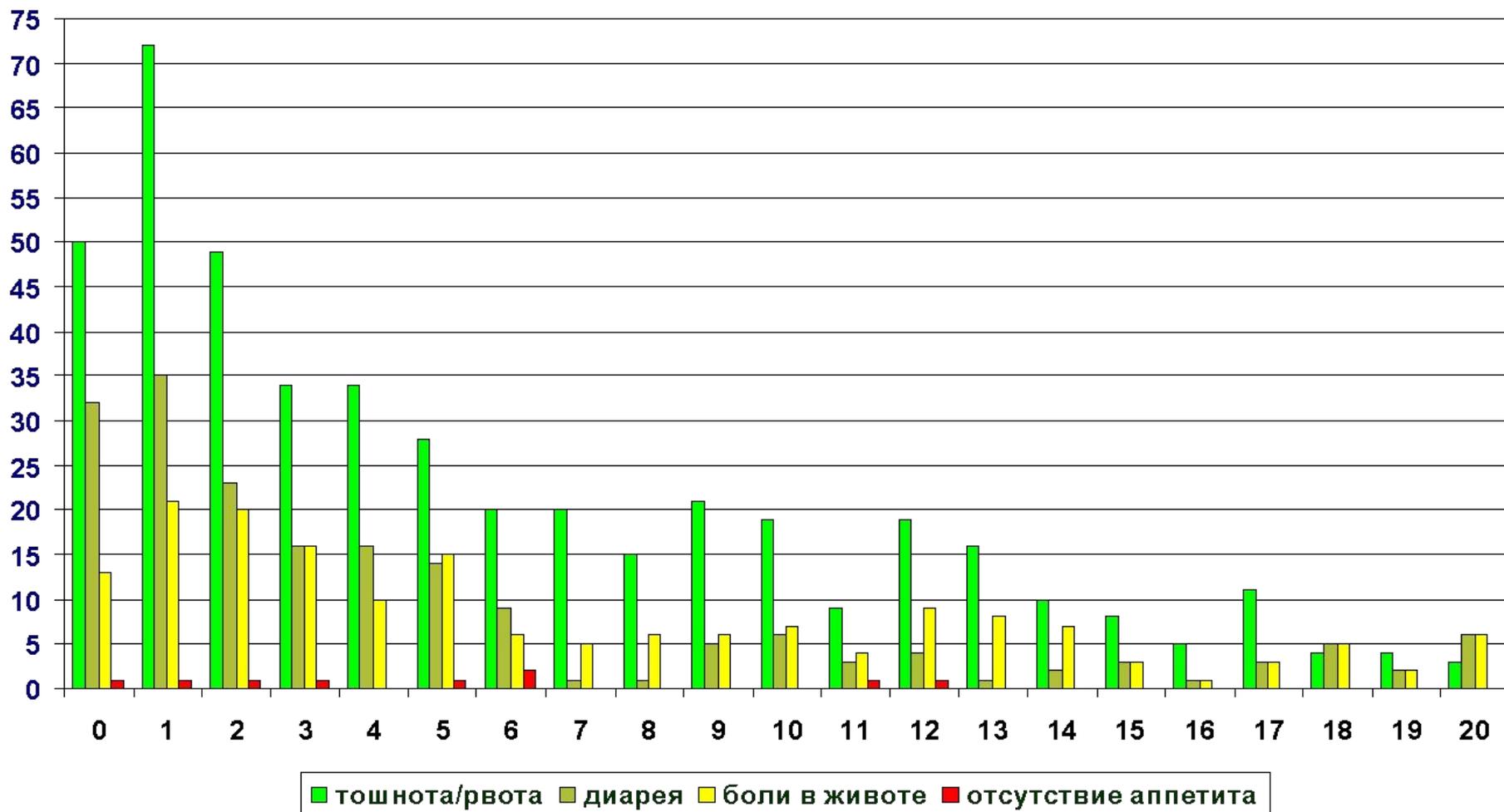
У 452 больных за период 09/2001-01/2006 годов зарегистрировано любых побочных реакций - 3000.

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

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

- 
- 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.

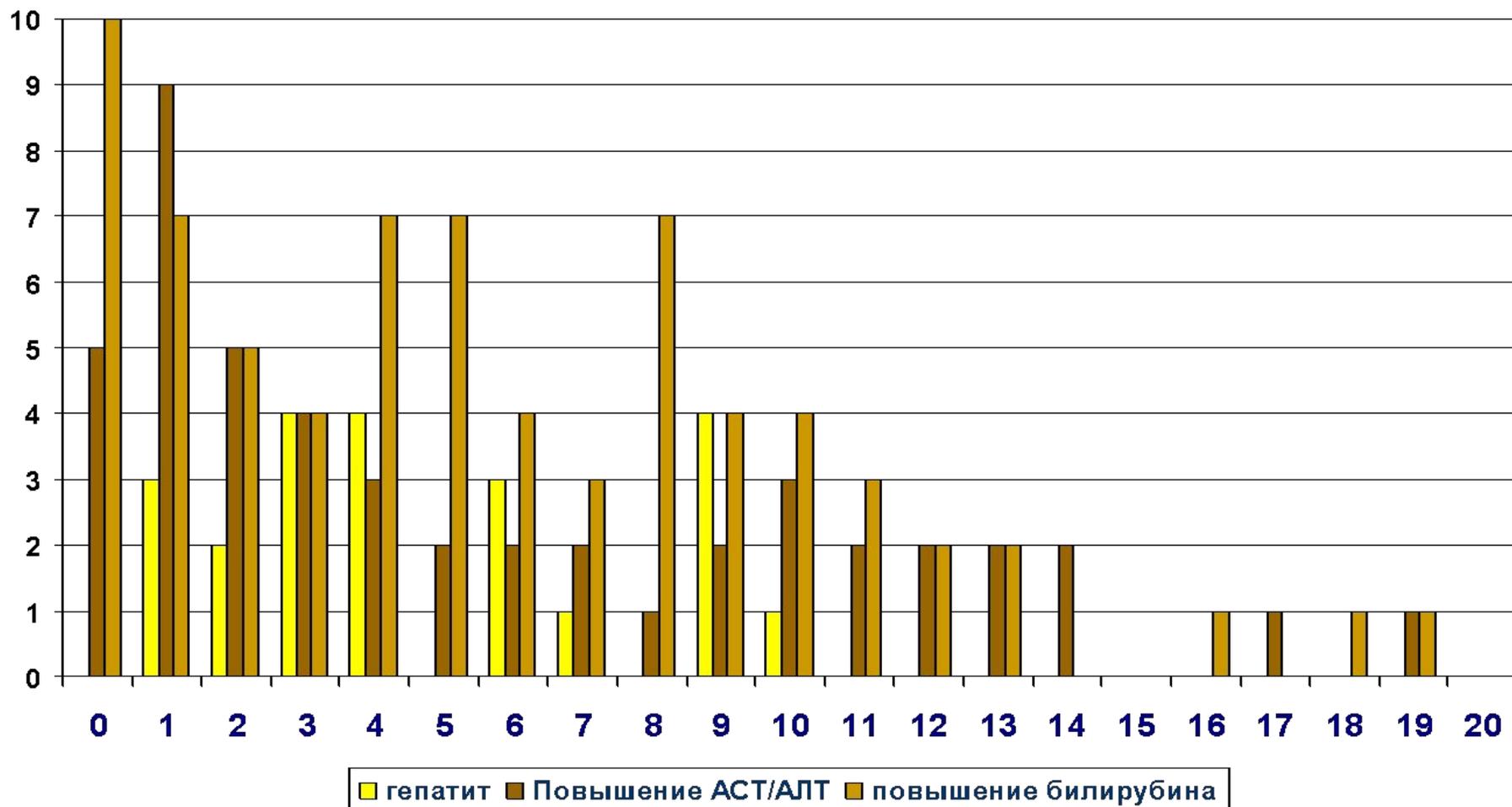
Из них гепатотоксические реакции:

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, Ofl, 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

---