

UNELE PROBLEME ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PULMONARE MULTIDROGREZISTENTĂ

**Evghenia Cula – cercet. șt.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
*e-mail: ecula@mail.ru, tel. +373 69350328***

Rezumat

Monitorizarea în timp util și intensiv și eliminarea efectelor adverse ale medicamentelor de linia a doua sunt componente esențiale ale programelor de control a DR-TB. Gestionare defectuoasă a pacienților cu efecte secundare crește riscul întreruperii tratamentului sau tratament neregulat, care poate deveni o cauză de deces sau boală pe termen îndelungat.

Stoparea completă a chimioterapiei este necesară numai în cazuri rare. Preparatele medicamentoase auxiliare ameliorează toleranța chimioterapiei de bază.

Cuvinte-cheie: preparate antituberculoase, tuberculoza drogrezistentă, reacții adverse, imunomodulatoare

Summary. Some aspects of the treatment of drug-resistant tuberculosis. (Review)

The timely and intensive monitoring for, and management of, adverse effects caused by second-line drugs are essential components of DR-TB control programs. Poor management of adverse effects increases the risk of default or irregular adherence to treatment, and may result in death or permanent morbidity. It is rarely necessary to suspend antituberculosis drugs completely. Ancillary drugs improves tolerance of basic chemotherapy.

Key words: antituberculosis drugs, drug-resistant tuberculosis, adverse effects, immunomodulators.

Резюме. Некоторые проблемы лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. (Обзор литературы)

Своевременный и интенсивный мониторинг и устранение побочных эффектов препаратов второго ряда являются неперенными компонентами программ борьбы с ЛУ-ТБ. Неполноценное ведение больных с побочными эффектами повышает риск прекращения лечения или его нерегулярного проведения, что способно стать причиной смерти или длительного заболевания. Полностью прекращать химиотерапию приходится лишь в редких случаях. Вспомогательные лекарственные средства улучшает толерантность химиотерапии.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, лекарственно-устойчивый туберкулез, побочные явления, иммуномодуляторы

Principiile recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru managementul tuberculozei multidrogrezistente inițiată prin păstrarea structurii disponibile a pacienților, a determinat ameliorarea eficacității tratamentului cu 14,8%. Astfel, este posibilă o reducere a mortalității cu 45,3%, iar în absența eficacității programelor de management a pacienților cu tuberculoză, rata pacienților care vor întrerupe tratamentul va crește cu 40,1% [21].

Pe parcursul tratamentului pacienților cu tuberculoză (TB), cauzată de agenți patogeni rezistenți la medicamente, există o tranziție empirică la prescrierea unui regim personalizat de preparate medicamentoase. Pentru reorientarea către o chimioterapie bazată pe personalizare și obiectivitate, pacienții cu tuberculoză au nevoie de informații cu privire la cuantificarea gradului de rezistență a *M. tuberculosis*, polimorfismul genetic al genelor, precum și condiționarea reacțiilor adverse negative la chimioterapie [15].

În prezența patogenului MDR este provocată tuberculoza pulmonară distructivă, în comparație cu tuberculoza drogrezistentă (DR), care se caracterizează printr-o creștere a frecvenței comorbidităților, complicațiilor ale procesului de tuberculoză, normalizare lentă a indicatorilor obiectivi ai stării de sănătate, abacilarea lentă a probelor de spută, eficacitatea scăzută a tratamentului [16].

Frecvența reacțiilor adverse nedorite variază de la 8 la 61%, în cazul administrării preparatelor în rezervă acești indicatori pot atinge valori de 92%. Preparatele antituberculoase de linia a II-a provoacă mai des reacții adverse în comparație cu preparatele de I linie. Medicamentele utilizate pentru tratarea MDR-TB, sunt adesea asociate cu reacții nefavorabile, care

pot să apară într-un stadiu incipient sau tardiv a tratamentului. Este important de a prezice evoluția efectelor adverse și informarea pacientului despre acestea. Monitorizarea stării pacientului este necesară pentru a finaliza cursul de tratament. Pacientul trebuie să fie foarte bine instruit cu privire la posibilele efecte adverse și, la rândul lui, să informeze medicul în timpul util [10].

Profilaxia și aplicarea la timp a tratamentului patogen complex permite în 94,4% din cazuri, evitarea acestor complicații nedorite ale chimioterapiei și continuarea tratamentului fără a schimba combinația de medicamente antituberculoase prescrise inițial [6].

În dinamică, complicațiile medicamentoase provocate de chimioterapie au fost observate la pacienții cu DR la 58,6%. Printre complicațiile medicamentoase la pacienții cu TB drogrezistentă au prevalat sindroame precum leziuni hepatice (39,7%) și leziuni a tractului gastrointestinal (26,4%). Afecțiuni cutanate cu sindrom alergic a fost observate la 14,7% la pacienți, sindrom neurotoxic - 8,8%, artropatie - 3,1%. 7,3% dintre pacienți au avut o combinație de mai multe sindroame.

Conform datelor lui Razumov, efectele adverse ale chimioterapiei în cazul prescrierii preparatelor de rezervă se manifestă mai des - 73,2% din cazuri. În structura complicațiilor chimioterapiei antituberculoase predomină reacția din partea tractului gastrointestinal [18].

Greața și voma sunt cele mai frecvente efecte adverse. Cel mai frecvent acestea se manifestă după câteva zile de la inițierea tratamentului. Pentru a depăși efectele adverse sunt prescrise preparate contra vomei, dacă sunt excluse alte cauze. Erupțiile cuta-

nate și mâncărimea sunt reacții adverse frecvente la inițierea tratamentului [2, 1].

Neuropatia periferică este mai frecventă la pacienții cu diabet zaharat, alcoolism cronic, infecția cu HIV, malnutriție. În diagnosticul efectelor adverse neurotoxice și alergice reprezintă un rezultat nefavorabil a programului DOTS-PLUS, crește mai mult de 2,5 și, respectiv, 3,5 ori [24].

Tuberculoza pulmonară rezistentă la medicamente, în majoritatea cazurilor, este însoțită de boli ale sistemului hepatobiliar, care necesită tratament respectiv. Un studiu cuprinzător al stării sistemului hepatobiliar, ce includ studii clinice, biochimice și ecografice permit în timp util diagnosticarea diferențiată a varietății de patologii hepatice, a vezicii biliare la pacienții cu tuberculoză pulmonară rezistentă la medicamente, precum și anticiparea dezvoltării reacțiilor adverse până la manifestarea lor clinică, prin urmare, pentru a preveni apariția lor [19].

Dezvoltarea tuberculozei este însoțită de o creștere a potențialului trombogen al sângelui cu formarea microtrombelor, care provoacă tulburări a microcirculației și schimbul de gaze pulmonare, făcând astfel dificilă acțiunea medicamentelor la focarul leziunii creând un pericol de complicații tromboembolice. Includerea în tratamentul complex al pacienților cu MDR-TB ca metodă patogenetică de tratament cu heparină și plasmafereza permite activitatea orientată asupra hemostazei plasmiei, schimbare la nivel de hipercoagulare și creșterea eficienței tratamentului complex [23].

Toxicitatea apare în timpul tratamentului cu aminoglicozide / polipeptide. Nevritele sistemului optic pot să apară ca o complicație a tratamentului cu linezolid. Insuficiența renală se dezvoltă, de obicei, din cauza aminoglicozidelor sau Capriomicinei [3, 4, 5].

Administrarea de imunomodulatori pentru terapia patogenetică, inclusiv Cycloferon, crește receptivitatea pacienților la diferite regimuri de tratament și eficiența sa [11].

Conform datelor noastre, includerea medicamentului Mellozan în schema de tratament complex, are un efect pozitiv atât asupra toleranței, cât asupra dinamicii conținutului CEC la pacienții cu forme rezistente de tuberculoză pulmonară, datorită proprietății imunomodulatoare ale medicamentului, care în cele din urmă a permis reducerea eliminărilor bacteriologice la 63% dintre pacienți. Rezultate similare au fost obținute la utilizarea medicamentului BioR și Pimistimulina. În cazul administrării unui inductor de interferon în terapia complexă a DR-TB la adolescenți în corelație clinico-radiologică și imunologică a fost determinată intensificarea eficacității tratamentului. Eficacitatea tratamentului a determinat o creștere a

diminuării indicelui bacteriologic cu 25,0%, închi-zând dezintegrarea cavității - cu 34,5% [13, 8].

Nanoparticule de argint experimental a demonstrat activitate antituberculoasă împotriva tulpinilor rezistente ale agentului patogen, eficiența cu nanoparticule în monoregim a fost de 35,3%, în asociere cu chimioterapie - 76,4%. Rezultatele pozitive ale studiilor preclinice oferă perspectivă în faza de studiu clinic, utilizarea de nanoparticule de argint în chimioterapie combinată a tuberculozei cu agent patogen multirezistent [12].

Administrarea periodică pe cale inhalatorie a BL-surfactant se combină eficient cu chimioterapie tuberculozei, permite obținerea unui efect mai bun al tratamentului într-un termen mai scurt. Administrarea terapiei cu surfactant este benefică pentru starea CSM, normalizând eficiența scăzută a excreției materiei străine la nivelul aparatului respirator, în timp ce utilizarea numai a chimioterapiei nu determină un asemenea efect [17, 20].

La pacienții cu tuberculoză multidrogrezistentă utilizarea „Tivortin” a determinat o tolerabilitate mai bună a principalei chimioterapii etiotrope, a fost marcată o dinamică radiologică mai pozitivă și s-a redus perioada eliminării de micobacterii, ceea ce permite reducerea tratamentului staționar [9].

Se recomandă includerea în tratament patogenetic fitopreparatelor, care sportește eficacitatea mai tare decât preparatele medicamentoase clasice, capabile de o detoxifiere mai rapidă și ameliorează eficacitatea chimioterapiei de bază, schimbări pozitive ale parametrilor biochimici a complexului inflamator a sângelui [14, 22].

Tratamentul complex al pacienților cu MDR-TB, inclusiv dieta suplimentară cu proteine, imunoterapie și terapia cu scopul de prevenire a posibilelor reacții adverse permite obținerea unei eficiențe ridicate a tratamentului la cea mai dificilă categorie de pacienți cu tuberculoză [7].

Concluzii:

Efectele adverse ale medicamentelor de linia a II-a rareori pot pune viața în pericol, dar ele pot agrava în mod semnificativ sănătatea pacientului. Pacienții care au adesea efecte adverse, au un risc crescut de eșec chimioterapeutic. Prin urmare, eliminarea rapidă și eficientă a efectelor adverse ar trebui să fie o componentă a unei strategii pentru îmbunătățirea aderenței la chimioterapie MDR-TB. În cele mai multe cazuri, efectele adverse pot fi depășite prin utilizarea unor măsuri relativ simple și ieftine, fără a perturba schema de tratament MDR-TB.

Includerea imunomodulatorilor în tratamentul complex al pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă crește eficiența tratamentului și ameliorează toleranța chimioterapiei de bază.

Bibliografie

1. Bloss E., Kuksa L., Holtz T.H. *Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004*. Int J Tuberc Lung Dis., 2010; 14: 275–281.
2. Lange C., Abubakar I. *Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement*. Eur Respir J., 2014; 44: 23–63.
3. Jager P., Altena R. *Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis., 2002; 6: 622–627.
4. Estlin K.A., Sadun A.A. *Risk factors for ethambutol optic toxicity*. Int Ophthalmol., 2010; 30: 63–72.
5. Xu H.B., Jiang R.H., Li L. *Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study*. Int J Tuberc Lung Dis., 2012; 16: 358–363.
6. Боровицкий В. С., Мишин В. Ю. *Медикаментозные осложнения при лечении IV режимом химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя*. Пробл. Туб., 2011; 4: 63–64.
7. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Самойлова А. Г., Эргешова А. Э. *Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий*. Пробл. Туб., 2011; 4: 81.
8. Гурьева О. И., Мордовская Л. И., Золотарева Н. А., Андреева С. К. *Применение Неовира в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков*. Пробл. Туб., 2014; 8: 33.
9. Еремчук И. В., Тодорико Л. Д., Денисов А. С., Сприснян Т. А. *Патогенетическое обоснование применения «Тивортина» при мультирезистентном туберкулезе*. Український науково-практичний журнал, 2015; 3(22): 103.
10. Иванова Д. А. *Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом*. Пробл. Туб., 2011; 6: 60–69.
11. Коломиец В. М., Рачина Н. В., Вольф С. Б., Демидик С. Н., Масленников А. А. *Эффективность патогенетической терапии при туберкулезе легких с использованием иммуномодуляторов*. Пробл. Туб., 2013; 8: 45–49.
12. Кибрик Б. С., Павлов А. В., Захаров А. В., Соснина О. Ю. *Новые подходы к лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц серебра*. Пробл. Туб., 2011; 11: 37–41.
13. Кула Е. Н. *Динамика показателей фагоцитоза у больных с резистентным туберкулезом под влиянием препарата Меллозан*. Наукові праці щорочної 10-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю приуроченої до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів, 2013; 10: 315–317.
14. Мухтаров Д. З., Ташпулатова Ф. К. *Оптимизация методов устранения лекарственных осложнений от химиотерапии у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких*. Пробл. Туб., 2011; 5: 64.
15. Попов С. А., Сабгайда Т. П. *Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в контексте фармакокинетики противотуберкулезных препаратов как основа персонализированного лечения*. Пробл. Туб., 2015; 4: 18–22.
16. Паролина Л. Е., Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Разина А. Ю., Докторова Н. П. *Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя*. Пробл. Туб., 2015; 5: 138–139.
17. Розенберг О. А., Ловачева О. В., Ерохин В. В. *Сурфактант-терапия при лечении деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя*. Пробл. Туб., 2011; 5: 136–137.
18. Разумова О. А., Лозовская М. Э. *Побочные явления противотуберкулезной терапии у подростков на санаторном этапе лечения*. Пробл. Туб., 2011; 5: 131.
19. Рашидов З. Р., Хакимов М. А. *Эхография гепатобилиарной системы у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких*. Пробл. Туб., 2011; 5: 133.
20. Сигаев А. Т., Ловачева О. В., Туровцева Ю. В., Сивкозов И. В. *Оценка нарушения мукоцилиарного клиренса у больных туберкулезом легких и коррекция его при сурфактант-терапии*. Пробл. Туб., 2011; 10: 33–37.
21. Стерликов С., Тестов А. *Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г.* Пробл. Туб., 2014; 3: 12–17.
22. Ташпулатова Ф. К., Мухтаров Д. З., Мухамедиев И. К., Тарасова Н. В. *Применение фитотерапии в комплексном лечении туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя*. Пробл. Туб., 2015; 6: 151–152.
23. Файзуллин Д. Р., Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Карпина Н. Л. *Гепарин и плазмозерез в комплексном лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью M. tuberculosis*. Пробл. Туб., 2011; 5: 197–198.
24. Филинчук О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В., Буйнова Л. Н., Колокова О. В. *Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью*. Пробл. Туб., 2014; 1: 20–26.