

Pagrindinių vaistų nuo tuberkuliozės šalutinis poveikis

ADVERSE REACTIONS TO THE MAIN ANTITUBERCULOUS AGENTS

IEVA GAUDIEŠIŪTĖ¹, GRETA MUSTEIKIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS², MARIUS ŽEMAITIS²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

¹Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences;

²Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. *Nepaisant to, kad prieš keletą dešimtmečių sukurti vaistai nuo tuberkuliozės yra pakankamai veiksmingi ir gali visiškai išgydyti ligą, jų sukeliama nepageidaujama poveikiai varijuoja nuo kliniškai nereikšmingų iki keliančių grėsmę pacientų gyvybei.*

Reikšminiai žodžiai: *vaistams jautri tuberkuliozė, izoniazidas, rifampicinas, etambutolis, pirazinamidas.*

Summary. *Despite the fact, that the first line antituberculous agents, created a few decades ago, are efficient and able to cure tuberculosis, their side effects that might manifest may vary from the clinically insignificant to the life-threatening.*

Key words: *drug-susceptible tuberculosis, isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide.*

IVADAS

Pastarąjį dešimtmetį užfiksuotas žymus progresas, siekiant optimalios tuberkuliozės (TB) kontrolės, deja ši infekcija vis dar išlieka didele visuomenės sveikatos problema PSO išskiriamose Europos regiono šalyse [1]. Nepaisant to, kad laiku diagnozuota ir pradėta gydyti liga gali būti visiškai išgydoma, 2015 m. TB buvo viena iš dešimties dažniausių mirties priežasčių pasaulyje [2]. Lietuvoje tiesioginių TB komplikacijų sąlygotų mirčių užfiksuota santykinai mažai (8 atvejai 100 000 gyventojų), tačiau sergamumas išlieka vienu didžiausių Europos Sąjungoje (ES) t. y. – 2015 m. nustatyti 56 nauji atvejai 100 000 gyventojų per metus [2]. Problemos aktualumas įpareigoja nuolat informuoti sveikatos priežiūros sistemos darbuotojus, su kokiais sunkumais galima susidurti gydant TB sergantį pacientą.

Siekiant efektyvios TB kontrolės Lietuvoje, gydymas organizuojamas, vadovaujantis tarptautiniais standartais. Nors vaistams atsparios TB gydymui sukuriama naujų preparatų, dažniau pasitaikanti vaistams jautri TB jau keletą dešimtmečių gydoma tais pačiais vaistais: izoniazidu (H), rifampicinu (R), etambutoliu (E) ir pirazinamidu (Z) [3]. Nors medikamentai veiksmingi gydant TB, jie sukelia įvairių šalutinių reiškinių, sąveiką su kitais vaistais.

IZONIAZIDAS

Isoniazidas (H) veikia slopindamas mikolinės rūgšties, esminio bakterijos sienelės komponento, gamybą [5]. *British National Formulary (BNF)* publikacijoje teigiama, kad vienas dažniausių H nepageidaujamų poveikių yra periferinė neuropatija [6]. Didesnę

neuropatijos rizika yra pacientams, kurių nusilpusi imuninė sistema arba bloga inkstų funkcija [6, 7]. Tai nėščios ir žindančios moterys, infekuoti žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV), sergantieji cukriniu diabetu, alkoholizmu, inkstų ligomis arba blogai besimaitinantys asmenys [14]. Todėl šiems pacientams, gydant TB, indikuotina skirti 10–25 mg piridoksino per dieną profilaktiškai [14]. Retais atvejais dėl H vartojimo gali pasireikšti psichozė arba išsivystyti kepenų pažeidimas [6]. JAV atliktų tyrimų duomenimis, H sukeltas kepenų pažeidimas susijęs su vyresniu pacientų amžiumi [15]. Atlikus bandymus su gyvūnais, pastebėta, kad jauniems gyvūnams H dažniau sukelia nekrozinį kepenų pažeidimą, seniems – steatozinį [9]. Nurodoma ir nežinomo poveikio, pvz., į vilkligę panašaus sindromo, agranulocitozės, aplastinės arba hemolizinės anemijos, ginekostijos galimybė [5, 6]. Kadangi H metabolizuojamas kepenyse, o iš organizmo pašalinamas su šlapimu, prieš skiriant gydymą būtina įvertinti inkstų bei kepenų funkcijos rodiklius [6]. Kepenų fermentų aktyvumą pakartotinai tirti rekomenduojama atsiradus kepenų pažeidimo simptomams [6, 15]. Jei pacientas vartoja alkoholį, serga kepenų ligomis arba ilgą laiką gydomas kitais hepatotoksiškais medikamentais, kepenų funkcijos rodiklių vertinimas indikuotinas kas 2–4 savaites (vyresniems nei 35 metų pacientams, netgi nesant prieš tai išvardytų būklių, kepenų fermentų aktyvumą reikėtų tirti kas 4–8 savaites) [15]. Galimos ir H sąveikos su diazepamu bei vaistais nuo epilepsijos: jis slopina diazepamą ir etosukcimido metabolizmą, taip stiprindamas šių vaistų toksinį veikimą, didina karbamezapino koncentraciją kraujo serume, tokiu

atveju labiau tikėtinas sunkus kepenų pažeidimas [5, 6]. Vartojant skrandžio rūgštingumą mažinamuosius vaistus, slopinama H rezorbcija ir silpnėja poveikis [6].

RIFAMPICINAS

Rifampicinas (R) inhibuoja RNR sintezę, slopindamas nuo DNR priklausomą bakterijų RNR polimerazės aktyvumą [5]. Tarp medikamentų, skirtų vaistams jautriai TB gydyti, R stipriausiai aktyvina citochromo P-450 sistemą [11] ir pasižymi didžiausiu citotoksiniu poveikiu [10]. Jeigu pacientui nustatoma R atspari TB (RA-TB), ligos gydymo trukmė prilygsta daugeliui vaistų atsparios TB (DVA-TB) gydymo trukmei [7, 12]. Gydant R, dažniausiai pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai yra nespecifiniai – tai nuovargis, mieguistumas, galvos svaigimas, dispepsijos simptomai, odos niežėjimas [5]. Nurodoma, kad, vartojant R, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo dažnis yra >10 proc. [4], tuo tarpu hepatitas arba gelta pasireiškia retai [5]. Labai retais atvejais galimas inkstų funkcijos nepakankamumas arba trombocitopenija, tuomet vaisto vartojimą būtina kuo skubiau nutraukti [5]. Nenustatyto dažnio, bet labai specifiškas R šalutinis poveikis yra laikinas seilių, prakaito, ašarų, šlapimo bei išmatų nusidažymas oranžine spalva [5, 7]. Prieš skiriant R, būtina įvertinti inkstų ir kepenų funkcijos rodiklius [6]. Taikant ilgalaikį gydymą, reikalinga periodiškai tirti kepenų fermentus kraujo serume (laikantis tų pačių principų, kurie aprašyti skyriuje „Izoniazidas“) bei stebėti, ar neatsiranda pokyčių bendrajame kraujo tyrime (BKT) [6]. Kadangi R didina kepenų fermentų aktyvumą, greitėja kai kurių vaistų metabolizmas [5,6]. Todėl, gydant TB šiuo vaistu ir kartu skiriant estrogenus, kortikosteroidus, fenitoiną, sulfanilšlapalą, antihipertenzinius vaistus, antikoaguliantus arba imunosupresinius medikamentus bei kai kuriuos kitus vaistus, reikėtų įvertinti, ar šių preparatų dozės pakankamos reikiamam poveikiui pasiekti [5, 6].

ETAMBUTOLIS

Etambutolis (E) slopina fermento arabinozilio transferazę, dėl to sutrinka mikobakterijos sienelės sintezė [4]. Nurodoma, jog vartojant E, dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami poveikiai yra psichikos (sumišimas, dezorientacija, haliucinacijos) bei nervų sistemos sutrikimai (drebulys, galvos skausmas, svaigimas) [5]. Retais atvejais pasireiškia trombocitopenija, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, inkstų funkcijos sutrikimas bei hiperurikemija [5, 6]. Specifiški E nepageidaujami poveikiai yra spalvinis akumas bei regėjimo aštrumo sumažėjimas, jų tikimybė padidėja vartojant dideles vaisto dozes ar esant blogai inkstų funkcijai [6, 14]. Prieš pradėdant gydymą E, rekomenduojama įvertinti inkstų funkcijos rodiklius ir patikrinti paciento regą pagal Sneleno schemą [6].

Jeigu gydymo metu atsiranda regos sutrikimų, reikalinga oftalmologo konsultacija [14]. Lyginant su H ir R, didelės praktinės reikšmės turinčios etambutolio sąveikos su kitais medikamentais nenustatyta [5, 6].

PIRAZINAMIDAS

Pirazinamidas (Z) TB mikobakterijose paverčiamas pirazinoine rūgštimi, kuri sumažina terpės pH. Tikslus šio vaisto veikimo mechanizmas nežinomas [5]. Dažniais Z nepageidaujamais poveikiais laikomi kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (retais atvejais sukkeliantis sunkų kepenų pažeidimą), jautrumas šviesai, dispepsija, pilvo diegliai, kūno masės mažėjimas bei hiperurikemija [5]. Pastebėta, kad hiperurikemija dažniausiai išsivysto gydymo pradžioje [13]. Vartojant Z, yra nedidelė artralgių, anemijos, trombocitopenijos, inkstų pažeidimo tikimybė [5]. Prieš skiriant gydymą Z, rekomenduojama iširti inkstų bei kepenų funkcijos rodiklius [6]. Kepenų fermentų aktyvumo stebėsenos savitumai aprašyti skyriuje „Izoniazidas“. Skiriant Z, taip pat rekomenduojama kas 3–4 savaites tirti šlapimo rūgšties koncentraciją kraujo serume [5]. Gydant vaistams jautriai TB, kartu vartojami Z ir R didina hepatotoksinio poveikio tikimybę [5]. Jeigu dėl besimptomės hiperurikemijos arba podagros skiriamas alopurinolis, Z koncentracija kraujo plazmoje padidėja, tuo tarpu urikozuriniams preparatams Z yra antagonistas [6, 7]. Gydant ŽIV infekciją zidovudinu, reikėtų tikėtis silpnescio Z poveikio [5]. Ypatingo atidumo reikalauja ir pacientai, sergantys cukriniu diabetu, nes Z mažina gliukozės kiekį kraujyje, taigi glikemija turėtų būti intensyviai stebima [5].

APIBENDRINIMAS

Šalutiniai preparatų poveikiai varijuoja nuo mažai kliniškai reikšmingų iki pavojingų gyvybei. Įvertinus šalutinių poveikių tikimybę, planuojami atitinkami tyrimai. Nepaisant kiekvienam vaistui specifinių šalutinių poveikių, visi straipsnyje aprašyti medikamentai gali bloginti kepenų, inkstų funkciją arba sąlygoti kraujodaros sistemos pokyčių atsiradimo. Dėl šios priežasties, prieš skiriant gydymą, ir jo metu reikalingi kepenų fermentų aktyvumo, inkstų funkcijos rodiklių tyrimai ir BKT.

LITERATŪRA

1. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm, Sweden: ECDC; 2015.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO; 2016.
3. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016; 63(7):e147-95.

Pulmonologija ir alergologija

4. UpToDate. 2017. Available at: <https://www.uptodate.com>
5. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. 2009. Prieiga per internetą: <http://extranet.vvkt.lt/paieska/>
6. British National Formulary. 2017. Available at: <https://www.medicinescomplete.com>
7. **Danila E, Zablockis R, Gruslys V, Šileikienė V, Žurauskas E, Blažienė A, ir kt.** Klinikinė pulmonologija. 4-asis papild. leid. Vilnius: Vaistų žinios; 2015.
8. **Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, Hooper R, Ignatyeva O, Nikolayevskyy V, et al.** Risk factors for drug-resistant tuberculosis patients in Lithuania, 2002–2008. *Eur Respir J.* 2012; 39(5):1266-9.
9. **Mach J, Huizer-Pajkos A, Mitchell SJ, McKenzie C, Phillips L, Kane A, et al.** The effect of ageing on isoniazid pharmacokinetics and hepatotoxicity in Fischer 344 rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016; 30(1):23-34.
10. **Fatima R, Ashraf M, Ejaz S, Rasheed MA, Altaf I, Afzal M, et al.** In vitro toxic action potential of anti tuberculosis drugs and their combinations. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 36(2):501-13.
11. **Nijland HM, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, Van Crevel R, et al.** Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(8):1001-7.
12. **Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al.** World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017; 49(3). pii:1602308.
13. **Solangi GA, Zuberi BF, Shaikh S, Shaikh WM.** Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004; 14(3):136-8.
14. **Leung CC, Daley CL, Rieder HL, Yew WW.** Management of adverse drug events in TB therapy. In: Lange C, Migliori GB, editors. *Tuberculosis: European Respiratory Society Monograph*; Vol. 58. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2012. p. 167-93.
15. **Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al.** An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(8):935-52.