

Нейротоксичні та гепатотоксичні небажані явища на тлі ВРaL: приклади ефективного ведення. Клінічний випадок

Литвиненко Н.А., Давиденко В.В.

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Обґрунтування. У пацієнтів із туберкульозом із преширокою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ) лікування не може проходити без включення нових протитуберкульозних препаратів (бедаквілін, деламанід) і перепрофілюваних ліків (лінезолід, клофазимін, карбапенеми тощо), оскільки їхня ефективність дуже висока. Проте ці ефективні ліки можуть спричиняти й небажані явища. Одними з таких побічних ефектів у разі лікування ТБ є гепато- та нейротоксичність (периферична нейропатія).

За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), дуже доцільною є схема ВРaL для лікування пацієнтів із ТБ, стійким до фторхінолонів в умовах операційного дослідження. Схема включає бедаквілін (Bdq), претоманід (Pa) та лінезолід (Lzd), що призначаються на 6 місяців із можливістю продовження до 9 місяців. Таке дослідження проводилося на клінічній базі відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ). Під час лікування цією схемою в пацієнтів виникали побічні реакції, серед яких були гепато- та нейротоксичні. Робота виконана коштом державного бюджету.

Клінічний випадок. Хворий К. 26 років, діагноз: пре-ШЛС-ТБ (21.10.2020) верхньої частки лівої легені (інфільтративний). Дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Риф+, К+, гТМЧ (rpoB,

katG, gyrA, eis), фТМЧ I+ (H, R), II+ (Lfx, Mfx 0,25, Mfx 1,0), ріст. 0 (вперше діагностований ТБ), ког. 4 (2020).

Анамнез: пацієнт раніше не лікований; за результатами GeneXpert отримано резистентність до рифампіцину, за генотиповим тестом медикаментозної чутливості (ТМЧ) *Mycobacterium tuberculosis* (GenoType 1-2) – резистентність до фторхінолонів і канаміцину. Резистентність до фторхінолонів згодом було підтверджено за результатами фенотипового ТМЧ (табл. 1).

Призначене лікування: інноваційний короткостроковий режим ВРaL (бедаквілін (Bdq) за схемою + лінезолід (Lzd) 1,2 щоденно + претоманід (Pa) 0,2 щоденно) на базі НІФП НАМНУ в рамках операційного дослідження.

Переносимість лікування: через 2 місяці від початку лікування проведено плановий моніторинг і виявлено підвищення печінкових ферментів АЛТ до 61,2 Од/л, на 3-й місяць лікування рівень АЛТ підвищився до 102,12 Од/л, також підвищився й рівень АСТ до 50,16 Од/л, встановлено небажане явище – гепатотоксичність 1 ступеня вираженості (табл. 2).

Протитуберкульозну терапію було продовжено. Призначено симптоматичні препарати: Реосорбілакт 200 мл внутрішньовенно крапельно № 7, Урсохол 1 таблетка 3 р/день, Форслів 2 капсули 1 р/день. Проводився постійний моніторинг рівня печінкових ферментів. Нормалізації

Таблиця 1. Результати обстежень від початку лікування

		Дата отримання	Препарати, до яких визначено резистентність (символами)			
			I ряду		II ряду	
фТМЧ	BACTEC	24.12.2020	H, R		Lfx, Mfx 0,25, Mfx 1,0	
гТМЧ	Gene Xpert	19.10.2020	МГ+, Rif+			
	Geno Type (I, II)	30.11.2020	rpoB	katG	gyrA	eis

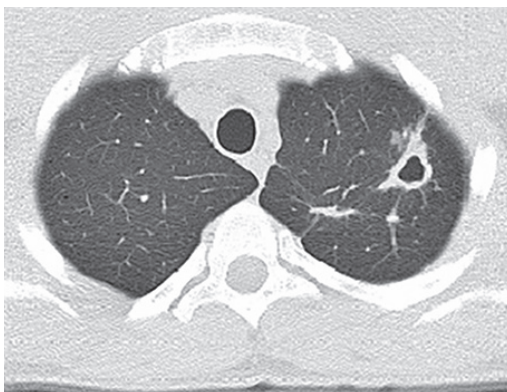


Рис. 1. КТ легень на початку лікування: ознаки інфільтративного ТБ верхньої частки лівої легені у фазі розпаду

Таблиця 2. Моніторинг небажаних явищ у процесі лікування

Час моніторингу	Початок лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-й місяць
АЛТ, Од/л	12,2	16	16,5	61,2	102,1	58,3	20,6	23,7
АСТ, Од/л	14,8	16	14,7	28,8	50,1	33,5	21,8	24,7

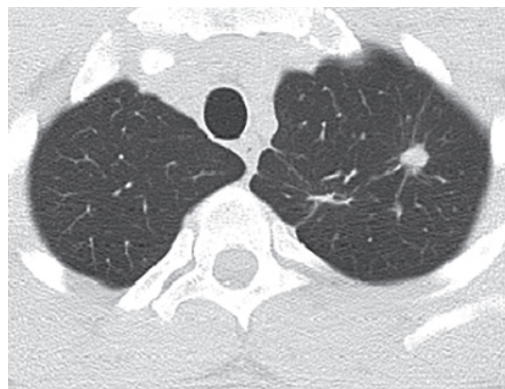
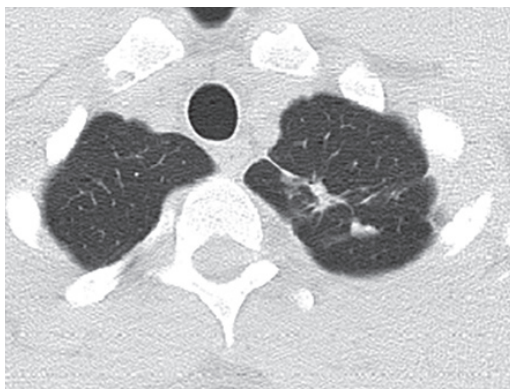


Рис. 2. КТ легень через 6 місяців лікування (при завершенні основного курсу хіміотерапії)

печінкових ферментів удалося досягти тільки через 2 місяці від появи небажаного явища. Отже, пацієнт продовжував протитуберкульозне лікування за режимом ВРaL на тлі симптоматичної терапії.

Через 4 місяці від початку лікування виникла ще одна побічна реакція – полінейропатія з ураженням нижніх кінцівок, вираженим больовим синдромом (3 ступінь), спостерігалися оніміння пальців нижніх кінцівок і гомілок, сильний біль у стопах, підвищена чутливість шкіри нижніх кінцівок.

Проведено корекцію режиму лікування: дозу лінезоліду зменшено до 0,6 щоденно. Пацієнта проконсультовано невропатологом, призначено симптоматичну терапію: α -ліпоєва кислота 1200 мг + 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно щоденно № 10, потім 600 мг у таблетках протягом 1 місяця, Вітаксон 2 мл внутрішньом'язово щоденно № 10, потім у таблетках протягом 1 місяця, габапентин за схемою 2 тижні, Келтікан 2 таблетки 2 р/день. Попри застосування симптоматичної терапії в пацієнта наростали больовий синдром, утруднення при ходьбі, тому через 2 тижні рішенням центральної лікарсько-консультативної комісії лінезолід було скасовано, пацієнт повторно був проконсультований невропатологом, продовжував протитуберкульозну терапію із застосуванням двох препаратів: Bdq 0,2 (3/7) + Pa 0,2 щоденно на тлі симптоматичної терапії: прегабалін (Лірика) 150-300 мг щоденно, пірацетам (Ноотропіл) 1200 мг 1 таблетка 3 р/день, тразодон (Триттіко) 75 мг – 1 таблетка. Стан пацієнта значно покращився. Нейротоксичну побічну реакцію було частково усунуто, на завершення курсу лікування ще зберігалося оніміння пальців нижніх кінцівок.

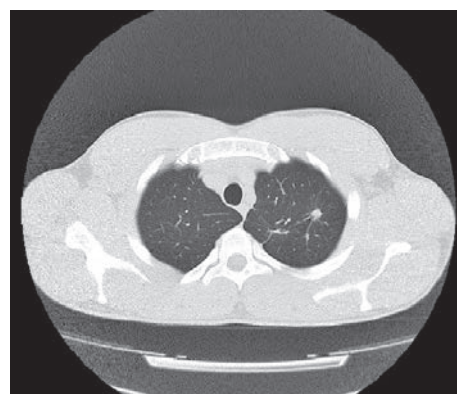


Рис. 3. КТ легень через 6 та 12 місяців після завершення лікування (рубці та щільне вогнище у верхній частці лівої легені)

Результат лікування: бактеріовиділення припинилося через 1 місяць лікування (бактеріоскопічно та культурально); на КТ легень через 6 місяців лікування (рис. 2) – загоєння порожнини розпаду у верхній частці лівої легені. Пацієнт завершив короткостроковий курс лікування за режимом ВРaL із результатом «вилікування» – КТ легень через 6 та 12 місяців після завершення лікування, рубці та щільне вогнище у верхній частці лівої легені (рис. 3).

Висновок. Своєчасний і повноцінний моніторинг небажаних явищ дає змогу вчасно усунути побічну реакцію, успішно завершити призначений курс лікування й отримати стійкий позитивний віддалений результат (стійкий успіх лікування).