

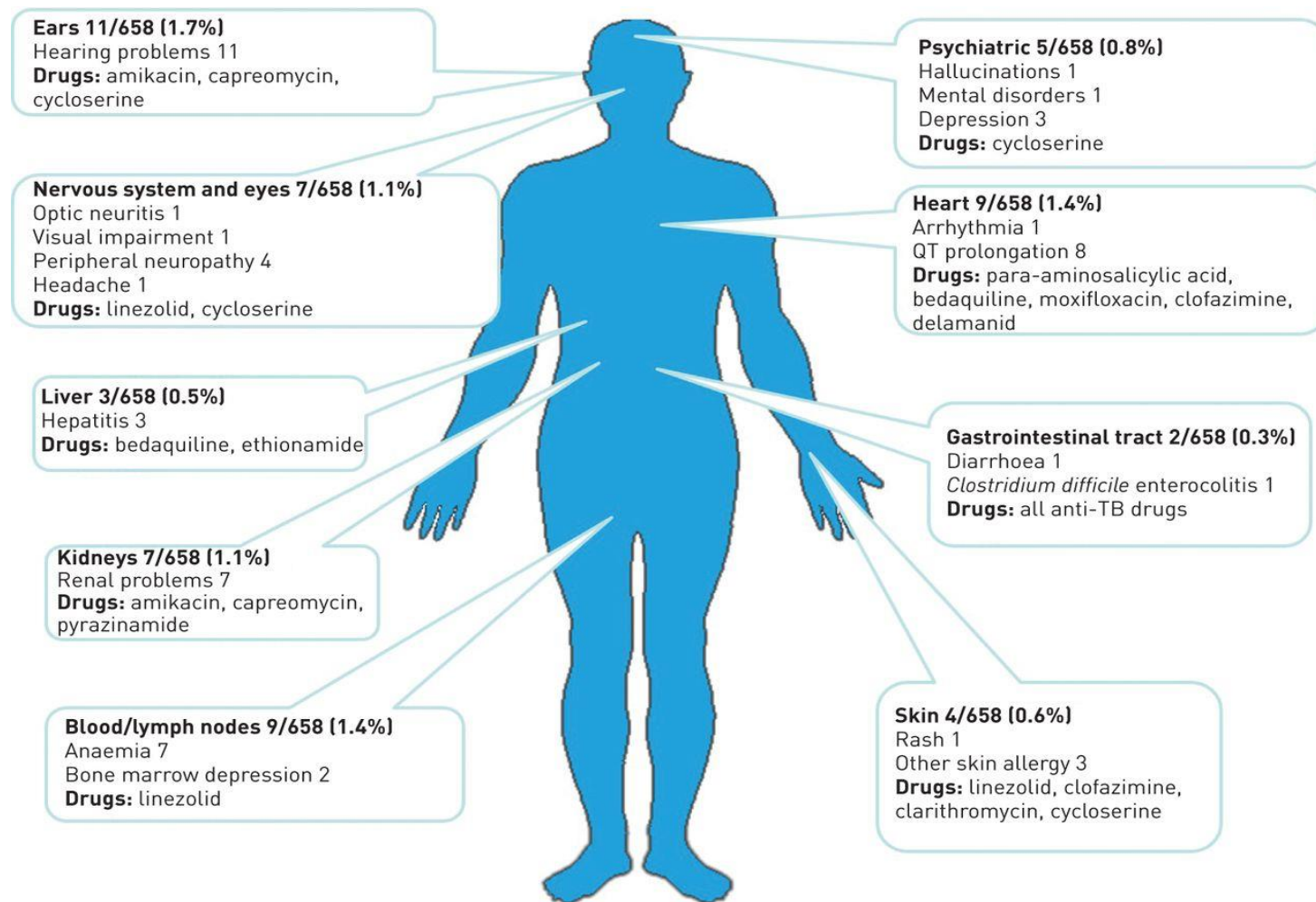
---

# Ведение МЛУ/РУ-ТБ пациентов с почечной недостаточностью

---

Эльмира Берикова  
эксперт ВМК Казахстан

# Частота и характер нежелательных явлений



*Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report*  
Sergey Borisov, Edvardas Danila, Andrei Maryandyshev, Margareth Dalcolmo et al.

## Serious adverse events in patients on longer MDR-TB regimens

Medicine	Absolute risk of serious adverse event	
	Median (%)	95% доверительный интервал
Capreomycin	8,4	5,7–12,2
Amikacin	10,3	6,6-17,0
Kanamycin	10,8	7,2-16,1
E/Prothionamide	9,5	6,5-14,5
Pyrazinamide	8,8	5,6-13,2
Streptomycin	4,5	2,3-8,8
Linezolid	17,2	10,1-27,0
Bedaquiline	2.4	0,7-7,6
PAS	14,3	10,1-20,7
Clofazimine	3,6	1,3-8,6
Cycloserine	7,8	5,8-10,9
Levofloxacin	4,1	1,9-8.8
Amoxicillin–clavulanic acid	3,0	1,5-5,8
Moxifloxacin	2,9	1,4-5,6

*WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, WHO. 2020.*

# Определение нефротоксичности

- **Нефротоксичность** - это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем вызывать структурно-функциональные нарушения почек.
- Нефротоксичность может проявляться, как вследствие прямого взаимодействия химических веществ (или их метаболитов) с паренхимой почек, так и опосредованного действия, через изменения гемодинамики, кислотно-основного равновесия внутренней среды, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, подлежащих выведению через почки (гемолиз, рабдомиолиз).
- **Нефротоксичными** считаются вещества непосредственно действующие на почки, к которым порог чувствительности органа существенно ниже, чем у других органов и систем.

# Высокая чувствительность почек к действию нефротоксичных веществ определяется

- высокой интенсивностью почечного кровотока и чувствительностью органа к гипоксии;
- способностью концентрировать ксенобиотики в процессе образования мочи;
- обратной резорбцией части экскретируемых ксенобиотиков в клетки эпителия почечных канальцев;
- биотрансформацией ксенобиотиков, сопровождающейся в ряде случаев образованием высокотоксичных промежуточных продуктов.

---

# Факторы риска со стороны пациента

- “Абсолютный” или “эффективный” дефицит ОЦК
  - Возраст старше 60 лет
  - Диабет
  - ВИЧ
  - Воздействие нескольких нефротоксинов одновременно
  - Сердечная недостаточность
  - Сепсис
  - Наличие почечной недостаточности (СКФ < 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>)
-

# Факторы риска со стороны пациента и механизм нефротоксического действия аминогликозидов

Препараты	Факторы риска	Механизм действия
Препараты, оказывающие токсическое воздействие на эпителий почечных канальцев		
Аминогликозиды, амфотерицин В, антиретровирусные препараты (аденовир, цидифовир, тенофовир), цисплатин, контрасты.	Наличие почечной недостаточности до назначения препарата, срок лечения > 10 дней, минимальная концентрация > 2 мкг/мл, наличие сопутствующего заболевания печени, гипоальбуминемия, СД и ВИЧ.	Клетки почечных канальцев, особенно проксимальных, чувствительны к токсическому воздействию лекарств, поскольку, будучи задействованными в процессах реабсорбции фильтрата клубочков и концентрации мочи, данные структуры контактируют с циркулирующими токсинами в высоких концентрациях. Токсические эффекты лекарств на эпителий клубочков обусловлены нарушением функции митохондрий, транспорта через стенку канальцев, повышением оксидативного стресса и образованием свободных радикалов

---

# Жалобы

- тошнота;
  - рвота;
  - обезвоживание;
  - диспепсия;
  - диарея;
  - олигоурия/анурия/полиурия;
  - периферические отеки;
  - сухость во рту;
  - слабость;
  - гипотензия/гипертензия;
  - аллергические реакции (крапивница, отек Квинке, синдром Лайела, синдрома Стивенса-Джонса и т.д.);
  - боли в поясничной области, почечная колика;
  - острый мочекислый криз;
  - гематурия.
-



# Лабораторные/инструментальные показатели

- ОАК: эозинофилия, лейкоцитоз/лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ, анемия.
- ОАМ: протеинурия от умеренной 0,5г/сут до тяжелой – более 3,0г/сутки, макро/микрогематурия, цилиндрурия, снижение относительной плотности мочи.
- биохимический анализ крови: гиперкреатининемия, снижение СКФ, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипер/гипонатриемия, гипокальциемия).
- КЩС крови: ацидоз, снижение уровня бикарбонатов.
- ЭКГ – нарушения ритма и сердечной проводимости;
- рентгенография органов грудной клетки – скопление жидкости в плевральных полостях, отек легких;
- УЗИ почек, брюшной полости – увеличение объема почек, наличие конкрементов в почечных лоханках или мочевыводящих путях, диагностика различных опухолей.

# Проявления нефротоксического действия

- появление крови в моче (гематурия) вследствие повреждения стенки капилляров клубочков;
- появление белка в моче более 0,5 г в суточной пробе (протеинурия). Протеинурия может быть гломерулярного происхождения, при этом в моче обнаруживаются преимущественно высокомолекулярные белки (более 40000), и канальцевого - в моче обнаруживаются преимущественно низкомолекулярные белки (менее 40000). Гломерулярная протеинурия указывает на разрушение клубочкового барьера кровь-моча; канальцевая - на повреждение проксимальных отделов почечных канальцев;
- уменьшение количества отделяемой мочи - менее 600 мл в сутки (олигурия);
- Повышение в плазме крови содержания азотсодержащих низкомолекулярных веществ (мочевина, креатинин,  $\beta$ 2-микроглобулины и др.);
- общий отёк, что в отсутствии сердечной недостаточности или цирроза печени указывает на резкое снижение содержания белка в крови (гипоальбуминемия);
- гипертензия, развивающаяся вследствие гломерулосклероза.

# Основные синдромы нефротоксического проявления

- острая почечная недостаточность, проявляющаяся азотемией и олигурией;
- хроническая почечная недостаточность - нарушение функций почек с азотемией, ацидозом, анемией, гипертензией и другими нарушениями;
- тубулоинтерстициальный нефрит (острый или хронический) с признаками канальцевых дисфункций (протеинурия, ацидоз мочи, потеря солей, снижение удельного веса мочи и т.д.);
- быстро прогрессирующий гломерулонефрит, проявляющийся гематурией и олигурией.

## Показатели нормы: креатинин, клиренс креатинина

Возраст / пол	Показатель нормы
Новорожденные дети	20 - 75 мкмоль/л
Младше 1 года	15 - 37 мкмоль/л
1 – 3 года	21 - 36 мкмоль/л
3 – 5 лет	26 - 41 мкмоль/л
5 – 7 лет	27 - 51 мкмоль/л
7 – 9 лет	34 - 52 мкмоль/л
9 – 11 лет	33 - 66 мкмоль/л
11 – 15 лет	45 - 75 мкмоль/л
Старше 15 лет	
муж	жен
62 – 115 мкмоль/л	53 – 97 мкмоль/л

Возраст	Клиренс эндогенного креатинина мл/мин/1,7 м <sup>2</sup>	
	Мужчины	Женщины
до 1 года	65-100	65-100
1- 30 лет	88-146	81-134
30-40 лет	82-140	75-128
40-50 лет	75-133	69-122
50-60 лет	68-126	64-116
60-70 лет	61-120	58-110
Старше 70 лет	55-113	52-105

Если содержание креатинина в крови более 120 мкмоль/л, содержание мочевины свыше 35 ммоль/л, а клиренс креатинина менее 10 мл/мин, то может рассматриваться применение почечного диализа или трансплантация почки.

# Профилактика медикаментозной нефротоксичности

- Коррекция доз лекарственных препаратов согласно формуле Кокрофта-Холта (у взрослых) или Шварца (у детей)
- Оценка функции почек до начала лечения при помощи формулы МДЗП, проверка функции почек до назначения нового препарата
- Избегание комбинаций нефротоксических препаратов
- Коррекция факторов риска нефротоксичности до начала терапии
- Обеспечение адекватной гидратации перед лечением потенциальными нефротоксинами и во время него
- Назначение препаратов с аналогичным эффектом, не обладающих нефротоксическим действием

## Формулы для оценки функции почек, применяющиеся с целью коррекции дозы лекарственных средств

Название	Формула	Применение
Кокрофт и Холт	<p>Клиренс креатинина =  <math>(140 - \text{возраст}) \times \text{вес} / (72 \times \text{КрПл}) \times 0,85</math> для женщин                      Мужчины: <math>\text{КлКр} = ((140 - \text{возраст}) \times \text{вес}) / (72 \times \text{КрПл})</math></p> <p>Сывороточный креатинин (мкмоль/л) <math>\times 0,81</math></p>	Коррекция дозы препарата в зависимости от функции почек у взрослых
МДЗП (модификация диеты при заболеваниях почек, англ. MDRD)	<p>Скорость клубочковой фильтрации =  <math>186,3 \times (\text{сывороточный креатинин})^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times (0,742, \text{ для пациентов-женщин}) \times (1,21, \text{ для темнокожих пациентов})</math></p>	Оценка функции почек и определение стадии хронического заболевания почек
Шварц	<p>Клиренс креатинина =  <math>88,4 \times \text{длина в см} \times \text{k}</math>                      Сывороточный креатинин в мкмоль/л                      k = 0,45 (новорожденные 1–52 недели),                      0,55 (дети от 1 до 13 лет),                      0,7 (юноши 14–17 лет),                      0,55 (девушки 14–17 лет)</p>	Коррекция дозы препарата в зависимости от функции почек у детей

---

# Меры контроля нефротоксичности

- Повторные клинические анализы мочи на предмет патологического осадка (цилиндры, белок, лейкоциты);
  - Каждые 3 дня - контроль уровня креатинина плазмы крови, уровня мочевины плазмы крови, расчет СКФ;
  - При уменьшении СКФ на 50% и более следует отменить инъекционный препарат;
  - Возможен интермиттирующий прием инъекционного препарата или снижение дозировки
-

# Лабораторный мониторинг в соответствии с протоколом мКРА

## Лабораторные исследования

сроки	исх	2 нед	1м	2м	3м	4м	5м	6м	До оконч.леч.	Конец леч.	3м	6м	9м	12м
Общий анализ крови/мочи	x		x	x	x	x	x	x	Ежемесячно	x				
Функциональные пробы печени (АСТ, АЛТ)	x		x	x	x	x	x	x	Ежемесячно	x				
Сывороточный креатинин и СКФ	x		x	x	x	x	x	x	Ежемесячно	x				
Калий в сыворотке	x		x	x	x	x	x	x	Ежемесячно	x				



# Основные принципы лечения

- Большинство препаратов, которые выводятся из организма через почки, не требуют коррекции дозы, пока клиренс креатинина не станет ниже 50 мл/мин.
- Для поддержания перфузии почек и во избежание медикаментозного поражения почечной ткани очень важна адекватная гидратация.
- Перед началом лечения нефротоксическими препаратами следует оценить и скорректировать ОЦК.
- Выраженный дефицит ОЦК проявляется ортостатической гипотензией, артериальным давлением ниже 90/60 мм рт. ст., снижением тургора кожи и исхуданием более чем на 5% по сравнению с состоянием до начала лечения.
- В основном медикаментозное поражение почек поддается коррекции. Функция почек полностью восстанавливается, если осложнение выявлено своевременно и токсический препарат отменен.
- Изменения уровня креатинина в сыворотке крови, повышение на 50% от исходного или более чем на 0,04 ммоль/л при исходных показателях менее 0,180 ммоль/л, считается биохимическими критериями развития ОПН.

# Тактика лечения

- При первых признаках развития почечной недостаточности необходимо немедленное прекращение воздействия причинного фактора, если это возможно, либо ослабление его влияния на организм (снижение дозировки или интермиттирующий прием).
- В процессе лечения обратить особое внимание на поддержание водно-электролитного гомеостаза, кислотно-щелочного равновесия крови, артериального давления.
- Возможно применение кристаллоидных изоосмолярных растворов, содержащих хлорид натрия/глюкозу, раствора гидрокарбоната натрия, петлевых диуретиков, антигипертензивных препаратов.
- Консервативное лечение ориентировано на этиологические, патогенетические, симптоматические аспекты.

## Коррекция дозировок ПТП при почечной недостаточности

Препарат	Рекомендуемая доза и частота для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин или пациентов, получающих гемодиализ
Левифлоксацин	750-1000 мг/кг/доза 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	Коррекция не требуется
Циклосерин	250 мг раз в день, или 500 мг/доза 3 раза в неделю <sup>a</sup>
Теризидон	Нет рекомендаций
Клофазимин	Коррекция не требуется
Линезолид	Коррекция не требуется
Бедаквилин	У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени корректировка не требуется (для тяжелой степени почечной недостаточности дозировка не определена, необходимо использование с осторожностью)
Деламанид	У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени корректировка не требуется (для тяжелой степени с почечной недостаточности дозировка не определена, необходимо использование с осторожностью)

## Коррекция дозировок ПТП при почечной недостаточности

Препарат	Рекомендуемая доза и частота для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин или пациентов, получающих гемодиализ
Пиразинамид	25-35 мг/кг/доза 3 раза в неделю
Этамбутол	15-25 мг/кг/доза 3 раза в неделю
Этионамид	Коррекция не требуется
Стрептомицин	12-15 мг/кг/доза 2 или 3 раза в неделю <sup>b</sup>
Амикацин	12-15 мг/кг/ доза 2 или 3 раза в неделю <sup>b</sup>
ПАСК	4 г/доза, дважды в день максимальная доза <sup>c</sup>
Амоксициллин/Клавуланат	При клиренсе креатинина 10–30 мл/мин доза амоксициллина 1000 мг два раза в день, при клиренсе креатинина <10 мл/мин доза амоксициллина 1000 мг один раз в день
Деламамид	У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени корректировка не требуется (для тяжелой степени с почечной недостаточности дозировка не определена, необходимо использование с осторожностью)
Имипенем/циластатин	Для клиренса креатинина 20–40 мл/мин доза 500 мг каждые 8 часов; для клиренса креатинина <20 мл/мин доза 500 мг каждые 12 часов
Меропенем	Для клиренса креатинина 20–40 мл/мин доза 750 мг каждые 12 часов; для клиренса креатинина <20 мл/мин доза 500 мг каждые 12 часов
Изониазид в высокой дозе	500 мг в сутки

# Тактика лечения

- режим: постельный первые сутки, затем по состоянию – общий;
- диета: ограничение поваренной соли (главным образом, натрия) и жидкости. При наличии отеков содержание поваренной соли в пище ограничивается до 0,2-0,3 г в сутки, содержание белка в суточном рационе ограничивается до 0,5-0,6 г/кг массы тела в основном за счет белков животного, происхождения.
- При гиперкалиемии – антагонист калия - кальция глюконат/хлорид 10% 20 мл в/в в течение 2-3 минут №1 (при отсутствии изменений на ЭКГ, повторное введение в той же дозе, при отсутствии эффекта – гемодиализ);
- 20% глюкоза 500 мл + 50 МЕ инсулина растворимого человеческого короткого действия в/в кап 15-30 ЕД каждые 3 часа до нормализации уровня калия в крови;
- При ацидозе - натрия гидрокарбонат 4% в/в кап. Расчет дозы по формуле:  $X = \text{ВЕ (дефицит оснований)} \cdot \text{вес (кг)} / 2$ , натрия гидрокарбонат 8,4% в/в кап. Расчет дозы по формуле:  $X = \text{ВЕ} \cdot 0,3 \cdot \text{вес (кг)}$  5% декстроза 500 мл в/в кап до восполнения дефицита ОЦК. **Высшая доза гидрокарбоната натрия для взрослых приблизительно равна 315 мл 4%-го раствора в сутки со скоростью введения: 60 кап/мин.**
- Натрия хлорид 0,9% в/в кап 500 мл/10% 20 мл в/в 1-2 раза в сутки - до восполнения дефицита ОЦК.
- Фуросемид 200-400 мг в/в, начиная со скорости – 5-10 мг/час, под контролем почасового диуреза

# Тактика лечения

- Применение глюкокортикоидов в лечении почечной недостаточности не продемонстрировало эффективности в отношении восстановления почечной функции, в связи, с чем в большинстве случаев не рекомендуется.
- ГКС рекомендованы при отсутствии улучшения почечной функции после прекращения воздействия причинных факторов.
- Нет необходимости в дополнительных вмешательствах у пациентов с минимальным повышением креатинина крови/при восстановлении почечной функции в течение 3-7 дней.
- Терапия глюкокортикоидами может быть начата у пациентов с подтвержденной связью развития ОТИН с приемом лекарственного препарата, в случае невозможного проведения биопсии почки.
- ГКС-терапии: преднизолон 1 мг/кг/сутки (до 40-60 мг/сут максимально) минимум на 1-2 недели, начиная постепенное снижение после того, как креатинин вернется к базальному уровню или около того, с полным продолжительности лечения – 2-3 месяца.

# Показания для заместительной терапии:

- В 58% случаев возникает потребность в ЗПТ
- диурез  $\leq 200$  мл/12ч или анурия, азотемия при уровне мочевины в плазме  $\geq 36$  ммоль/л, гиперкалиемия  $\geq 6,5$  ммоль/л и/или изменения на ЭКГ; гипермагниемия  $\geq 4$  ммоль/л и/или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, ацидоз  $pH \leq 7,15$ , резистентные отеки, осложненная экстраренальная патология
- Методы ЗПТ при ОПП подразделяют на экстракорпоральные (прерывистые, продолжительные, продленные) и интракорпоральные – ручной и аппаратный перитонеальный диализ (ПД).
- Прерывистые методы проводятся ежедневно по 2-4 часа. К ним относят гемодиализ, гемофильтрацию, гемодиафильтрацию.
- Продолжительные методы, проводимые практически круглосуточно в течение нескольких дней или даже недель.

# Заключение

- Лечение МЛУ-ТБ представляет собой серьезную проблему из-за большой продолжительности терапии, высокой стоимости и побочных эффектов, связанных со сложными схемами лечения.
- Нежелательные явления чаще наблюдаются при лечении МЛУ-ТБ по сравнению со стандартным лечением лекарственно-чувствительного ТБ, что чревато со снижением приверженности пациентов и неблагоприятными исходами лечения
- В связи с этим, при лечении пациентов с МЛУ-ТБ важен тщательный мониторинг и надлежащее ведение для предупреждения неблагоприятных исходов и усиления лекарственной устойчивости.
- Касательно нефротоксичности, повсеместный переход на безынъекционные режимы лечения РУ-МЛУ ТБ существенно снизит частоту возникновения данного нежелательного явления
- В целом, сокращения сроков лечения ЛУ ТБ с переходом на краткосрочные режимы лечения позитивно отразится на улучшении переносимости лечения пациентами и повышении их приверженности к лечению.



# Литература

- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, WHO. 2020.
- DESTROY TB protocol. Version 1.0 [Протокол проекта DESTROY TB. Версия 1.0]. August 2018.
- Clinical Guide for All-Oral Shorter Regimens. Version 2.0 [Клиническое руководство по кратким схемам лечения только пероральными препаратами. Версия 2.0], October 2019.
- ShORRT Master protocol, Version 3 [Мастер-протокол программы ShORRT, версия 3], November 2019.
- Исследования модифицированных краткосрочных схем лечения РУ-ТБ исключительно пероральными средствами в Республике Казахстан. Протокол исследования
- Cynthia A. Naughton. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):743-750.
- Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007;115(10): 1211-1217.
- G. Marenzi, E. Assanelli, I. Marana, et al. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty. *NEJM*. 2006;354(26):2773.
- ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ, С. А. Куценко Санкт-Петербург, 2002 г.
- Adverse Events Associated with Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in China: An Ambispective Cohort Study. [Yang Zhang](#), [Shanshan Wu](#), [Yinyin Xia](#), et al.
- Mukherjee JS, Rich ML, Soggi AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2004;363:474–81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(7):648–55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(3):275–81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 11. Carroll MW, Lee M, Cai Y, et al. Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(7):961–66. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 21. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(12):1314–20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]