

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Д.А. Иванова,

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом
Департамента здравоохранения города Москвы»

Adverse drug reactions during treatment of tuberculosis: the main questions

D.A. Ivanova

Основной стратегией лечения туберкулёза является комбинированная противотуберкулёзная химиотерапия. Применение существующих терапевтических схем осложняется высокой частотой побочных реакций, снижающих эффективность лечения туберкулёза и ухудшающих прогноз. В статье представлены современные сведения о классификации, патогенезе и диагностике побочных реакций на противотуберкулёзные препараты. Представлен универсальный алгоритм профилактики побочных реакций при лечении туберкулёза, включающий оценку индивидуального риска с последующим выбором перечня и дозировок противотуберкулёзных препаратов, схемы мониторинга и показаний к медикаментозной профилактике. Рассмотрены основные вопросы ведения больных с развившимися побочными реакциями: способы определения роли каждого из получаемых препаратов в развитии реакции, показаний к отмене препарата и симптоматической коррекции.

Ключевые слова: побочные реакции, лечение туберкулёза, индивидуальная оценка риска, ведение развившихся побочных реакций.

The combined chemotherapy remains the main strategy of anti-

Понятие о нежелательных побочных реакциях, их эпидемиология и медико-социальная значимость

К нежелательным побочным реакциям (НПР) относят любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, возникающие при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики (ВОЗ, 2008). При лечении туберкулёза речь идет о реакциях, возникающих при одновременном назначении как минимум четырех противотуберкулёзных препаратов (ПТП) с аддитивным токсическим действием в течение длительного времени (6–18 месяцев). Частота развития НПР при лечении туберкулёза (НПР-ТБ) достаточно высока: по данным отечественных и зарубежных исследований 1995–2007 гг. при использовании ПТП основного ряда (изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, стрептомицина) она варьирует от 5,1 до 67,8%, при включении в схему резервных препаратов

tuberculosis treatment. Current therapeutic regimens are associated to a high rate of adverse effects that can lead to therapeutic failure and worse prognosis. The review contains the recent data about classification, pathogenesis and clinical features of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. The universal strategy to prevent adverse reactions is presented. It based on individual risk assessment with subsequent choose of antituberculosis regimen, monitoring scheme and preventing drug prescriptions. The main problems in management of developed adverse reactions are reviewed, included methods of causality assessment, indications to withdrawal of anti-tuberculosis drugs and symptomatic treatment.

Key words: adverse reactions, anti-tuberculosis treatment, individual risk assessment, management of developed adverse reactions.

достигает 92% [3]. По данным проспективного исследования, проведенного в МНПЦ борьбы с туберкулёзом в 2009–2011 гг., эти цифры составляют, соответственно, 91,6% и 96,7%. Нарастание частоты НПР у больных туберкулёзом, расширение их спектра, рост числа случаев тяжелых НПР в последние годы могут быть связаны с ухудшением качества производимых препаратов, накоплением «фоновой» полиморбидной патологии, распространенностью социально значимых заболеваний (гепатитов, ВИЧ-инфекции, алкоголизма), снижающих антитоксические резервы организма.

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что риск развития НПР-ТБ выше у лиц пожилого возраста (старше 60 лет, но по некоторым данным возрастной порог ниже – 35 лет), женщин, при выраженной туберкулёзной интоксикации, дефиците питания, алкоголизме, сахарном диабете, ВИЧ-инфекции, почечной и печеночной недостаточности.

Большинство НПР-ТБ имеют системный характер, ухудшают качество жизни, при несвоевременном выявлении и неадекватном лечении способны привести к инвалидизации и смерти. Негативное влияние НПР-ТБ на результаты лечения реализуется тремя основными путями:

1) у 20-65% больных их развитие влечет за собой отмену одного и более ПТП, что ведет к неудаче лечения, рецидивам, формированию вторичной лекарственной устойчивости;

2) снижение мотивации больных к лечению вследствие НПР также ведет к нарушениям режима химиотерапии;

3) на фоне лекарственного поражения желудочно-кишечного тракта, печени, почек страдает фармакокинетика ПТП, снижается антимикобактериальный эффект, замедляются репаративные процессы.

В результате у больных с НПР-ТБ снижается частота абацилирования и закрытия полостей распада в легких, удлиняются сроки стационарного лечения; в два раза чаще курс лечения расценивают как неэффективный. По данным P. Nahid и соавт. [7], прерывание интенсивной фазы лечения из-за побочных эффектов достоверно повышает риск летального исхода в 3,2 раза (95%ДИ 1,52, 6,52, $p = 0,001$). Статистика летальности, обусловленной непосредственно НПР-ТБ, отсутствует; создается впечатление о невысокой частоте ятрогенных смертельных исходов – до 4%. Основной причиной смерти служит лекарственное поражение печени, реже – гематологические реакции.

Классификация и патогенез

Существует несколько классификаций НПР-ТБ. Наиболее распространенной во фтизиатрической практике является классификация, делящая все НПР-ТБ на токсические, аллергические, токсико-аллергические и дисбактериоз. Данная классификация весьма удобна для рассмотрения патогенеза побочного действия ПТП.

Токсические НПР – результат предсказуемого действия ПТП на второстепенные «мишени» – рецепторы и ферменты макроорганизма. Это действие клинически проявляется при увеличении сывороточной концентрации ПТП вследствие нарушений его фармакокинетики (генетически или фенотипически обусловленное снижение активности ферментов, транспортеров, участвующих в метаболизме ПТП). Избыток ПТП или его метаболита не только оказывает усиленный и не всегда желательный фармакологический эффект (например, подавляет синтез пиридоксальфосфата), но и связывается с внутриклеточными белками, что ведет к блокаде окислительного фосфорилирования и гомеостаза кальция, генерации свободных радикалов, разрушению мембран клетки и ее гибели, индукции апоптоза. В первую очередь повреждаются клетки, наиболее задействованные в метаболизме ксенобиотиков (гепатоциты, эпителий проксимальных почечных канальцев, энтероциты и т. п.), развивается дисфункция соответствующих органов. В зависимости от преимущественного вовлечения

того или иного органа (системы органов) токсические реакции делятся на гепато-, нейро-, нефро-, кардиотоксические и т.п. Преобладают гепатотоксические реакции: именно печень обеспечивает биотрансформацию и выведение большинства ПТП и является органом первого контакта с их токсичными метаболитами. Кроме того, разные ПТП и их метаболиты обладают сродством к ферментам, рецепторам и т. п., концентрация и роль которых неодинаковы в разных органах и тканях. Это обуславливает наличие специфических органотоксических эффектов у каждого ПТП. Например, изониазид, циклосерин и этамбутол блокируют пиридоксальные ферменты, активность и функциональное значение которых максимальны в нервной ткани, что формирует их нейротоксический «профиль».

Большинство токсических НПР имеют не только локальные, но и системные проявления, так как структурно-функциональные нарушения (активация перекисного окисления липидов, истощение ферментных систем, гибель клеток, в т. ч. в результате апоптоза) прослеживаются в ряде органов и систем. В крови накапливаются продукты распада клеток, свободные радикалы и т. п.: возникает интоксикационный синдром.

Патогенез **аллергических НПР** определяют иммунные механизмы. Тяжесть клинических проявлений этих НПР зависит не от сывороточной концентрации ПТП и их метаболитов, а от состояния иммунной системы и химической структуры ПТП; способность индуцировать иммунный ответ возрастает по мере увеличения молекулярной массы и сложности молекулы. Большинство ПТП и их метаболитов являются гаптенами, или неполными антигенами; полными они становятся после химического соединения с клеточными белками. Иммунный ответ на лекарственные антигены проявляется при повторном введении и, независимо от их структуры, может протекать в виде любого типа аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу (анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, гиперчувствительность замедленного типа) и их сочетания. Системный характер иммунных реакций определяет возможность полиорганного поражения (например, сочетание нефрита, гепатита и гемолитической анемии). Ситуации, при которых сочетаются симптомы токсического и аллергического лекарственного поражения, относят к **токсико-аллергическим НПР**. В эту категорию, в связи с трудностями дифференциальной диагностики, попадает часть НПР-ТБ исключительно иммуно-аллергического характера с поражением внутренних органов (гранулематозный лекарственный гепатит, интерстициальный нефрит, миокардит).

Дисбактериоз является частым вторичным эффектом противотуберкулезной химиотерапии. ПТП угнетают рост сапрофитной микрофлоры, способствуя размножению условно-патогенных штаммов. Нарушается синтез витаминов, усугубляются проявления иммунопатологии, нагрузка на детоксицирующую систему; факторы агрессии и продукты метаболизма патоген-

Таблица 1. Симптоматический подход в практике ведения больных с побочными реакциями на противотуберкулёзные препараты (Рекомендации ВОЗ по лечению туберкулёза, 2011)

Нежелательные побочные реакции	Препараты, способные вызвать реакцию	Тактика лечения
Тяжелые реакции		Прекратить прием препарата (-ов), немедленно направить больного на обследование и лечение в стационар
Кожная сыпь с зудом или без зуда	Стрептомицин, изониазид, рифампицин, пиразинамид	Прекратить прием противотуберкулёзных препаратов
Глухота (при отоскопии исключить образование серных пробок)	Стрептомицин	Прекратить прием стрептомицина
Вестибулярные расстройства (головокружение и нистагм)	Стрептомицин	Прекратить прием стрептомицина
Желтуха (исключить другие причины)	Изониазид, пиразинамид, рифампицин	Прекратить прием противотуберкулёзных препаратов
Спутанность сознания (при наличии желтухи — подозрение на острую печеночную недостаточность)	Стрептомицин, изониазид, рифампицин, пиразинамид	Прекратить прием противотуберкулёзных препаратов
Нарушения зрения (исключить другие причины)	Этамбутол	Прекратить прием этамбутола
Шок, пурпура, острая почечная недостаточность	Рифампицин	Прекратить прием рифампицина
Снижение объема мочевыделения	Стрептомицин	Прекратить прием стрептомицина
Слабовыраженные реакции		Продолжать противотуберкулёзную терапию, пересмотрев дозы препаратов
Снижение аппетита, тошнота, боли в животе	Пиразинамид, рифампицин, изониазид	Принимать препараты с небольшим количеством пищи или перед сном, проглатывать не спеша, с небольшим количеством воды. При сохранении и усилении симптомов, а также при обильной рвоте, признаках кровотечения следует отнести симптомы к категории тяжелых и направить больного к специалисту
Боли в суставах	Пиразинамид	Дополнительное назначение аспирина, парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов
Чувство жжения, онемения, покалывания в руках и стопах	Изониазид	Пиридоксин 50-75 мг ежедневно
Сонливость	Изониазид	Подбадривание больных, прием препаратов перед сном
Оранжевая или красная окраска мочи	Рифампицин	Информирование больного о том, что данный признак не является отклонением от нормы
Симптомы гриппа (лихорадка, чувство усталости, головная боль, боли в суставах)	Прерывистый прием рифампицина	Перейти к ежедневному приему рифампицина

ной микрофлоры повреждают слизистую оболочку, нарушают моторику кишечника; снижается биодоступность препаратов.

Кроме того, для ряда ПТП описаны НПР по типу модулирования выработки гормонов. Влияние на эндокринную систему может проявляться в виде подавления выработки тиреоидных гормонов (тиоамиды, ПАСК), модулирования уровня антидиуретического гормона, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, паратиреоидного гормона (капреомицин), глюкокортикоидов (изониазид), инсулина (фторхинолоны, изониазид), половых гормонов (изониазид, тиоамиды). Детальные механизмы данных реакций не изучены.

Существуют и другие классификации НПР-ТБ, в частности, по степени тяжести и по влиянию на дальнейшую тактику противотуберкулёзной химиотерапии.

Так, в рекомендациях ВОЗ по лечению туберкулёза (2011) все НПР-ТБ разделены на «большие», или тяжелые (major) и «малые», или слабовыраженные (minor) [2]. Если первые являются однозначным показанием к отмене вызвавшего их ПТП или полному прекращению химиотерапии, то при вторых возможна медикаментозная коррекция симптомов НПР при сохранении химиотерапии в прежнем объеме (табл. 1). К сожалению, в данных рекомендациях приведен далеко не полный перечень НПР-ТБ.

Для того, чтобы четко выделить, какие реакции являются объективно тяжелыми, можно использовать специальные Критерии токсичности (например, Критерии токсичности Национального института рака США – NCI CTCAE, либо Критерии токсичности Национального института аллергии и инфекционных болезней США, разработанные Подразделением микробиологии и

инфекционных болезней – DMID), применяемые в клинических исследованиях лекарственных средств [6]. Эти Критерии оценивают степень тяжести НПР по четырем градациям – от первой (минимальной) до четвертой (максимальной, соответствующей угрожающему жизни состоянию). Пятая степень тяжести соответствует смерти больного вследствие НПР. НПР третьей степени тяжести и выше считаются тяжелыми, и, соответственно, требуют решения вопроса о дальнейшей тактике ПТХ.

Клиническая картина

Симптоматика НПР-ТБ многообразна и зависит от «включе-

ния» того или иного патогенетического механизма НПР и преимущественной локализации лекарственного повреждения. Клинические проявления основных типов НПР и перечень необходимых в процессе диагностики лабораторно-инструментальных тестов представлены в таблице 2.

Следует учесть, что развитие многих, в т.ч. серьезных НПР, не сопровождается четкой клинической симптоматикой. Такие жалобы, как повышенная утомляемость, слабость, легкая тошнота, могут быть легко проигнорированы больным и лечащим врачом, являясь, тем не менее, начальными симптома-

Таблица 2. Механизмы, клинические проявления и методы лабораторно-инструментальной диагностики различных НПР на фоне комбинированной противотуберкулезной терапии

Тип реакции	Механизм	Клинические проявления	Лабораторно-инструментальные тесты	Препараты
Аллергические				
I	Анафилаксия (IgE-опосредованный)	Шок, крапивница, отек Квинке	Титры сывороточных и фиксированных на базофилах IgE, эозинофилия. Кожные, подъязычные и др. тесты	Любые, чаще R, Z, инъекционные
II	Цитотоксический	Цитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения)	Общий анализ крови, проба Кумбса, титры IgM, IgG	
III	Иммунокомплексный	Лекарственная лихорадка, васкулиты, в т.ч. во внутренних органах, лекарственно-индуцированный волчаночный синдром	Титры IgM, IgG, ЦИК, антинуклеарных антител в сыворотке крови	
IV	Гиперчувствительность замедленного типа (участие сенсибилизированных Т-лимфоцитов)	Контактный дерматит, макуло-папулезные сыпи, повреждения органов, DRESS-синдром	Выявление иммунных Т-лимфоцитов (РБТЛ), кожные пробы	
	Смешанный	Различные комбинированные, фотосенсибилизация	РБТЛ, титры антител, кожные пробы	
Токсические и токсико-аллергические				
Поражение печени	Прямое токсическое действие, запуск иммунных реакций, стимуляция апоптоза, блокада транспортеров желчных кислот	Острый гепатит Хронический гепатит (в т.ч. гранулематозный) Паренхиматозно-канальцевый холестаза Синдром «исчезающих желчных протоков» Фиброз и цирроз печени (при длительном применении препаратов)	Исключение патологии печени иного генеза; клинические симптомы; определение АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-ГТ, фракций билирубина, иммуновоспалительного синдрома (γ-глобулины, подклассы иммуноглобулинов, ЦИК), синтетической функции (альбумин, ХЭ, протромбин); УЗИ, биопсия.	H, Z, R, PAS, Pt, Fq
Поражение почек	Повреждение эпителия проксимальных канальцев, иммуноопосредованные реакции, внутриканальцевая обструкция, калиопривная нефропатия	Острая почечная недостаточность, тубуло-интерстициальная нефропатия, острый интерстициальный нефрит, хронический гранулематозный нефрит, рецидивирующий гематурический нефрит	Анализ крови на креатинин, мочевины. Определение уровня электролитов, КЩС, общий анализ крови. Мочевые тесты (общий анализ мочи, анализ по Нечипоренко, проба Зимницкого), проба Реберга, расчет СКФ	Аминогликозиды, R, H, PAS, Cip, Of, Cap

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов, АЛТ – аланиновая трансминаза, АСТ – аспарагиновая трансминаза, ХЭ – холинэстераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, гамма-ГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, КФК – креатинфосфокиназа, ТТГ – тиреотропный гормон, АДГ – антидиуретический гормон, АКТГ – адренкортикотропный гормон, ЦНС – центральная нервная система, ГАМК – γ-аминомасляная кислота, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликуло-стимулирующий гормон, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ми лекарственного гепатита, прогрессирующей нефропатии, анемического синдрома, эндокринных нарушений. Возможно и полное отсутствие каких-либо жалоб при развернутой лабораторно-инструментальной картине развивающейся НПР. Это подчеркивает необходимость не только клинического, но и регулярного лабораторного мониторинга.

Основные стратегии профилактики

Краеугольным камнем профилактики НПР-ТБ является индивидуальный подход к больному. Алгоритм профилактических мероприятий включает в себя:

- 1) Определение индивидуального риска (прогнозирование) НПР-ТБ перед началом химиотерапии;
- 2) Определение с учетом этого риска:
 - а) перечня и дозировок ПТП в составе режима;
 - б) индивидуальной схемы клинико-лабораторного мониторинга (кратности и объема лабораторных и инструментальных исследований, проводимых регулярно в ходе ПТХ с целью ранней диагностики НПР-ТБ);
 - в) показаний к назначению и характера медикаментозной профилактики.

Таблица 2. (продолжение).

Тип реакции	Механизм	Клинические проявления	Лабораторно-инструментальные тесты	Препараты
Кардио-токсические	Прямое токсическое действие, иммуно-аллергические реакции, коронарный микроваскулит гиперактивация симпатoadренальной системы	Синдром токсической миокардиодистрофии (кардиалгии, аритмии, нарушения реполяризации, возможно развитие недостаточности кровообращения), миокардит, провокация ишемии миокарда (дебют/учащение ангинозных приступов), удлинение интервала QT, тахикардия	ЭКГ, ЭхоКГ, анализ крови на маркеры некроза миокарда (КФК, МВ-КФК, тропонин Т), электролиты, общий анализ крови	H, Pt, Z, R, Fq
Поражение ЖКТ	Дисбактериоз, прямое токсическое действие, снижение активности панкреатических ферментов	Диспепсия (боль в животе, тошнота, рвота), диарея, запор, стоматит, эзофагит	Бактериологическое исследование кала (микроскопия, посев), определение токсина <i>Cl. difficile</i> , эндоскопия	Любые, чаще PAS, Pt, Fq, A K
Нейро-токсичность	Токсическое повреждение нейронов, снижение связывания ГАМК с рецепторами, нервно-мышечная блокада	Поражение ЦНС (психоэмоциональные нарушения, включая острый психоз, головная боль, нарушение сна, судороги), анализаторов (снижение слуха, вестибулопатия, неврит зрительного нерва, дизосмия), миорелаксация, периферическая полинейропатия	Комплексная оценка неврологического статуса, аудиометрия, энцефалография, исследование вызванных потенциалов	H, Cs, Fq, E, Z, A, K, S, Lnz
Артропатии	Гиперурикемия, нарушение синтеза пептидогликана	Артралгии, Артриты, тендинит	Уровень мочевой кислоты крови Рентгенография суставов при необходимости	Z, Fq, H
Гематологические	Дефицит витамина B ₆ Прямое токсическое действие, иммуноаллергические реакции	Сидероахрестическая, гемолитическая анемия Лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения	Общий анализ крови Железо сыворотки, трансферрин, ферритин, непрямо билирубин, проба Кумбса	H, R, Rb, Lnz
Эндокринопатии	Прямое токсическое действие на секреторный аппарат Стимуляция выработки АКТГ, АДГ, нарушение соотношения ЛГ/ФСГ, гиперпролактинемия	Синдромы гипер- и гипотиреоза Синдром Кушинга, гипо-/гипергликемия, вирилизация, гинекомастия, галакторея, нарушения менструального цикла, электролитные нарушения	Анализ крови на Т3, Т4, ТТГ, электролиты, глюкозу, пролактин	H, R, PAS, Pt, Cap, A, K

R – рифампицин, Rb- рифабутин, H – изониазид, Z – пиазинамид, E – этамбутол, PAS – ПАСК, Pt – протионамид, Fq – фторхинолоны, Cap – ципрофлоксацин, Ofl – офлоксацин, Spag – спарфлоксацин, Lev – левофлоксацин, Cap – капреомицин, A – амикацин, K – канамицин, Cs – циклосерин, Lnz – линезолид

Определение риска НПР базируется на данных первичного обследования, проводимого до начала терапии. Это обследование включает тщательный сбор жалоб и анамнеза (в т.ч. аллергологического), физикальное исследование, оценку лабораторных данных (клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи и, по необходимости, иных анализов). Кроме того, учитывают данные инструментальных методов и мнения специалистов (отоларинголога, офтальмолога и других, по показаниям).

Полученные данные анализируют с целью определить, есть ли у больного факторы риска НПР-ТБ, и принадлежит ли он к группе высокого риска по определенным типам НПР.

После уточнения риска НПР-ТБ решается **вопрос о перечне и дозировках ПТП** в составе режима химиотерапии. Так, например, больному с циррозом печени либо желтухой в ближайшем анамнезе нельзя назначать пиразинамид; больному с гипоальбуминемией, нарушением питания следует скорректировать дозировку ПТП, особенно имеющих высокую связь с белками; больному с поливалентной аллергией в анамнезе необходимо поэтапное введение ПТП под тщательным контролем возможных симптомов аллергии.

После начала химиотерапии проводят **мониторинг** возможных симптомов побочного действия: как можно чаще анализируются жалобы, изменения физикального статуса (ежедневно – при проведении интенсивной фазы в условиях стационара), с определенной периодичностью производят клинико-лабораторные исследования. Стандартный перечень этих исследований (определяемый согласно Приказу Минздрава России №109, рекомендациям ВОЗ и спектру сопутствующей патологии), как правило, включает в себя:

- общие анализы крови и мочи;
- биохимический анализ крови, включая определение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, общего билирубина сыворотки крови, альбумина, общего белка, глюкозы, мочевой кислоты; у больных, получающих ПТП второго ряда (в т.ч. инъекционные) обязателен мониторинг уровня креатинина, мочевины, электролитов (калия, магния, кальция);
- определение уровня ТТГ (не реже, чем раз в 6 месяцев у больных, получающих ПАСК и протиионамид);
- электрокардиографию;
- плановые консультации отоларинголога и офтальмолога.

У больных с высоким индивидуальным риском НПР-ТБ лабораторные исследования желательнее проводить не реже чем раз в две недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы.

Вопрос назначения медикаментозной профилактики является спорным. С одной стороны, теоретически и эмпирически организму требуется поддержка его адаптивных ресурсов. С другой – дополнительные медикаменты усугубляют полипрагмазию и создают дополнительную нагрузку на органы детоксикации. Достаточная доказательная база в отношении эффектив-

ности используемых средств медикаментозной профилактики НПР-ТБ (витаминов, антиоксидантов, гепатопротекторов, антигистаминных препаратов) отсутствует. В международных руководствах имеются рекомендации лишь относительно профилактического приема витамина В₆ (пиридоксина), однако по-прежнему нет единого мнения по поводу необходимой дозировки (эффективной и в то же время безопасной).

Следует иметь в виду, что пиридоксин способен вызывать аллергические реакции и периферическую нейропатию (что описано для суточной дозировки 200 мг и выше). Считается, что назначение пиридоксина в дозах от 10 до 150 мг/сут оправдано – т.е. достаточно безопасно и эффективно – у больных из групп высокого риска НПР-ТБ (беременных и кормящих, пожилых, ВИЧ-инфицированных, алкоголиков, пациентов с хронической патологией почек, печени, нервной системы, сахарным диабетом и дефицитом питания), получающих препараты группы ГИНК, циклосерин / теризидон, этамбутол, ПАСК [2]. Одним из необходимых условий для профилактического назначения является отсутствие в анамнезе аллергических реакций на данный препарат, в том числе в составе поливитаминных комплексов.

Стратегии профилактики будут различаться для разных патогенетических вариантов НПР-ТБ (токсических либо аллергических), в силу разного перечня факторов риска и различия подходов к медикаментозной и немедикаментозной профилактике.

Так, основным фактором риска для аллергических побочных реакций является отягощенный аллергологический анамнез, в частности, указания на любые виды аллергических реакций, семейный анамнез по аллергии, профессиональный риск (работа с медикаментами, производство химических соединений). Кроме того, риск аллергических реакций будет выше у женщин и больных с сопутствующими вирусными заболеваниями (ВИЧ-инфекцией, гепатитами и др.). Дифференциальный подход к назначению ПТХ предусматривает поэтапное назначение препаратов, осторожность в отношении ПТП с наибольшим иммуногенным потенциалом (например, рифампицина, инъекционных препаратов). В ходе химиотерапии проводят мониторинг клинических симптомов лекарственной аллергии, регулярно оценивают параметры общего анализа крови (исключают цитопенический синдром, эозинофилию). Особенностью профилактических стратегий в отношении аллергических реакций является возможность проведения т. н. десенсибилизации (десенсибилизации) – процедуры назначения лекарства-аллергена в малых дозах под тщательным контролем проявлений аллергии с целью развития толерантности. Применение этого метода требует наблюдения в стационаре с наличием в штате врача-аллерголога и противопоказано при наличии в анамнезе тяжелых, системных форм аллергических реакций (синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла, васкулитов, анафилактического шока, DRESS-синдрома). Риск развития лекарственной устойчивости при длительном при-

менении препарата-аллергена в субтерапевтических дозах не установлен.

В качестве средства медикаментозной профилактики распространено раннее назначение антигистаминных препаратов; тем не менее, их эффект дискутабелен – и в связи с отсутствием доказательной базы, и в связи с недостаточным патогенетическим обоснованием (все они будут неэффективны в отношении аллергии, не связанной с высвобождением гистамина).

Факторами риска токсических реакций служат женский пол, возраст (младше 10 и старше 50 лет), выраженность интоксикации, дефицит питания (индекс массы тела менее 21 кг/м², гипоальбуминемия), сопутствующие заболевания (сахарный диабет, патология органов-мишеней, ВИЧ-инфекция, почечная и печеночная недостаточность), привычные интоксикации (алкоголизм, наркомания). Весьма ценным может быть выявление фармакогенетических факторов риска (генетических особенностей ферментов и транспортеров, участвующих в метаболизме ПТП). Доказано, что риск токсических реакций повышен у пациентов со сниженной активностью N-ацетилтрансферазы 2 (генотип 6A/7B или 6A/6A), изоформы CYP 2 E1 цитохрома P-450 (генотип C1/C1), глутатион-S-трансферазы M1 (нулевой генотип). Индивидуальные особенности метаболизма ПТП могут быть выявлены не только на уровне генотипа (молекулярно-генетическими методами), но и фенотипически, методом терапевтического лекарственного мониторинга, предусматривающего оценку динамики сывороточной концентрации препарата. Применение данных методов, хотя и требует соответствующего технического оснащения и наличия квалифицированных специалистов, однако малоинвазивно, не связано с существенными временными затратами и высокоинформативно в плане прогнозирования токсических реакций. Контингент больных, кому может быть показано фармакогенетическое тестирование, пока не определен (100%-ный охват всех начинающих ПТХ больных невозможен по экономическим соображениям).

Важными профилактическими мероприятиями в отношении токсических реакций являются коррекция нутритивного

статуса (полноценное питание, нутритивная поддержка), лечение сопутствующих заболеваний.

При составлении схемы ПТХ учитывают состояние органов-мишеней предполагаемого токсического действия, по возможности избегая назначения ПТП с высоким токсическим потенциалом в отношении соответствующего органа или системы; корректируют дозировки ПТП при наличии печеночной или почечной недостаточности.

Медикаментозная профилактика токсических реакций проводится эмпирически, с использованием разных групп препаратов – гепатопротекторов, витаминов, антиоксидантов, сорбентов. Единый стандарт в отношении схем профилактики в настоящее время отсутствует (равно как и убедительные данные об эффективности и безопасности подобных эмпирических схем). Перечень профилактических мероприятий различается в зависимости от предполагаемой направленности токсического действия (методы профилактики определенных токсических реакций будут в дальнейшем рассмотрены отдельно).

Алгоритм ведения больных при развившихся побочных реакциях

При развитии НПР-ТБ важно найти ответ на четыре основных вопроса:

- являются ли выявленные симптомы реакцией на лекарство?
- если являются, то на какое лекарство в составе получаемой схемы?
- стоит ли отменять это лекарство?
- что нужно сделать для устранения симптомов?

Решение первого вопроса требует исключения заболеваний и состояний, обладающих сходными клинико-лабораторными проявлениями, в каждом случае предполагаемого развития НПР. Это является необходимым условием диагностики НПР. Перечень необходимых дополнительных исследований в каждом конкретном случае зависит от характера имеющихся симптомов. Так, при подозрении на лекарственное поражение печени исключают острые вирусные гепатиты (определяя соответствующие серологические

Таблица 3. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «нежелательная побочная реакция – лекарство»

Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой побочной реакции?	+1	0	0
2. Побочная реакция возникла после введения (приема) подозреваемого лекарственного средства?	+2	-1	0
3. Улучшилось ли состояние больного после отмены подозреваемого лекарственного средства?	+1	0	0
4. Возобновилась ли побочная реакция после отмены препарата?	+2	-1	0
5. Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать данную реакцию?	-1	+2	0
6. Было ли лекарство обнаружено в крови больного в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7. Была ли побочная реакция более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство?	+1	0	0
9. Была ли побочная реакция подтверждена объективно?	+1	0	0
10. Отмечалось ли повторение побочной реакции после назначения плацебо?	-1	+1	0

Категория степеней достоверности анализируемой взаимосвязи по шкале Наранжо по результатам ответов на 10 вопросов определяется как: **определенная** – 9 и более баллов, **вероятная** – 5-8 баллов, **возможная** – 1-4 балла, **сомнительная** – 0 и менее баллов.

маркеры), острую патологию желчевыводящих путей (выполняется УЗИ), алкогольный эксцесс (анализируют данные анамнеза, особенности гиперферментемии), при необходимости исключают более редкие причины патологии печени, в т. ч. аутоиммунный гепатит (определяют титры аутоантител). При подозрении на лекарственную лихорадку исключают развитие интеркуррентной инфекции как причины повышения температуры тела (проводится поиск возможного очага инфекции) и т.п. Алгоритмы дифференциальной диагностики наиболее распространенных НПР-ТБ планируется рассмотреть в соответствующих отдельных публикациях. Кроме того, лекарственный генез симптомов требует обязательного наличия хронологической связи последних с приемом препарата (-ов). Чаще всего НПР-ТБ развиваются в течение первых двух месяцев ПТХ, однако возможны отсроченные реакции.

Второй вопрос является наиболее сложным и весьма важным с практической точки зрения. Не вызывает сомнений, что отмена одного препарата меньше повлияет на эффективность лечения, чем полное прекращение химиотерапии, особенно в случаях множественной лекарственной устойчивости возбудителя, когда число потенциально эффективных препаратов стремится к минимальному. Следует учесть, что при проведении стандартных режимов химиотерапии в интенсивной фазе больной получает как минимум четыре, а то и пять-шесть противотуберкулёзных препаратов, часто в сочетании с терапией сопутствующих заболеваний. Суммарное число получаемых препаратов может достигать до 10-15 и более, и выделить среди них тот, который вызвал конкретную нежелательную реакцию, достаточно сложно. Эта задача упрощается при развитии специфических побочных реакций (например, неврит зрительного нерва, характерный для этамбутола, снижение слуха на фоне аминогликозидов) и значительно усложняется при развитии аллергических, гепато-, нефро-, нейротоксических реакций, гематологических изменений. В связи с этим уместно говорить о НПР применительно к режимам химиотерапии, а не отдельным противотуберкулёзным препаратам. Следует учесть, что большая часть НПР развивается именно в условиях полипрагмазии, как результат взаимодействия конкретных препаратов на уровне метаболизма, «точек конкуренции» за фермент, транспортер и т.д. И в некоторых случаях, зная риск и объект потенциальной конкуренции, достаточно отменить второстепенный препарат, продолжив лечение туберкулёза в прежнем объеме.

Методическим подходом, рекомендуемым специалистами по безопасности лекарств для выявления причинно-следственной связи между приемом лекарства и развитием конкретной НПР, является сочетание экспертной оценки (т. е. учет мнения врача о препарате, вызвавшем НПР) и применение специальных алгоритмов стандартизованной оценки. Наиболее распространенным является алгоритм Наранжо (табл. 3). Данный алгоритм представляет собой перечень из 10 вопросов, ответы на которые оцениваются в баллах [1]. Определенное суммарное число баллов соответствует определенной степени достоверности (чем больше, тем определеннее роль препарата в развитии НПР). Однако при попытке апробации данного опросника во фтизиатрической практике возникает ряд затруднений.

Например, необходимо определить, какой препарат вызвал выраженную симптоматику диспепсии у пациента, получающего в течение трех недель терапию четырьмя препаратами первого ряда (изониазидом, рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом). С помощью алгоритма Наранжо тестируется каждый из препаратов в составе схемы. Для каждого из препаратов ответы на первые два вопроса положительны, ответы на третий и четвертый неизвестны в силу того, что отмена лекарств пока не производилась. Ответ на пятый вопрос положителен (больной принимает другие лекарства со сходным побочным действием). Ответ на шестой вопрос неизвестен: в большинстве фтизиатрических учреждений отсутствует возможность исследования сывороточных концентраций препарата, кроме того, большинство НПР-ТБ не являются дозозависимыми. Ответ на седьмой вопрос пока тоже неизвестен, ответ на восьмой не может быть дан у впервые выявленных больных, не получавших ранее ПТП. Ответ на девятый положительный, на десятый – отсутствует (плацебо давать больным в рутинной практике не принято). Таким образом, для каждого из препаратов сумма баллов составляет 3-4 балла, что соответствует возможной связи препарата с развитием НПР (а это само собой разумеется). Вопрос, какой из препаратов лучше временно отменить, остается открытым.

Приоритетной остается экспертная оценка, которая базируется на неформализованном сравнении характера возникшей симптоматики и накопленных данных о специфике побочного действия того или иного препарата. При вероятности однонаправленного токсического эффекта (например, гепатотоксичности на фоне терапии разными препаратами основного

Таблица 4. Возобновление противотуберкулёзной терапии после возникновения НПР*

Препараты (в последовательности)	Вероятность того, что препарат является причиной ПР	День		
		1-й	2-й	3-й
Изониазид	 Наименее вероятно Наиболее вероятно	50-100 мг	300 мг	300 мг
Рифампицин		75 мг	300 мг	Полная доза
Пиразинамид		250 мг	1 г	Полная доза
Этамбутол		100 мг	500 мг	Полная доза
Стрептомицин		125 мг	500 мг	Полная доза

* Э.И. Харрис, 2004 г. (цит. по [4]). НПР – нежелательная побочная реакция

ряда) могут анализироваться другие данные – срок возникновения реакции, особенности лабораторной картины. В отношении гепатотоксических реакций разработан более совершенный алгоритм балльной оценки, который использует большой объем характеристик НПР и успешно апробирован в том числе во фтизиатрической практике. Данный алгоритм носит название шкалы RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), существует специальный онлайн-калькулятор по оценке результатов данной шкалы (доступный, к сожалению, только в англоязычной версии) [5].

При подозрении на дозозависимую токсическую реакцию и наличии соответствующей технической возможности показано определение динамики сывороточной концентрации препарата (уже упоминаемый ранее терапевтический лекарственный мониторинг). Для аллергических и токсико-аллергических реакций ценным может оказаться использование аллергологических тестов *in vitro* и *in vivo* (апликационные пробы, или patch-тесты); применение первых ограничено в связи с малой доступностью и недостаточной информативностью, а также определенным риском провокации аллергической реакции (для кожных проб).

В случае, когда определить вину конкретного препарата не представляется возможным, а НПР является тяжелой, требующей незамедлительного решения о дальнейшем продолжении терапии, – отменяются все препараты. Уточнение «виновника» проводится постфактум: после разрешения симптомов НПР производится поэтапное назначение противотуберкулезных препаратов с постепенным (в течение трех дней) наращиванием доз, начиная с наименее вероятного виновника НПР (пример в табл. 4). Тот препарат, после введения которого «вернутся» симптомы НПР, будет считаться ее причиной и, соответственно, будет отменен [4].

Когда необходимо отменять препарат (препараты)? Ответ на этот вопрос индивидуален, он зависит от тяжести симптомов и прогностической значимости НПР, а также – в ряде случаев – от эффективности симптоматической коррекции. Многообразие проявлений НПР-ТБ и комбинаций препаратов в составе ПТХ не позволяет однозначно опираться только на рекомендации ВОЗ (табл. 1). По-видимому, для каждой НПР существует свой «порог тяжести» клинико-лабораторных проявлений. После достижения этого порога продолжение приема препарата (-ов) нецелесообразно и является большим злом для пациента, чреватым, в том числе, развитием угрожающей для жизни ситуации. Пороговая степень тяжести клинико-лабораторных проявлений, при которой НПР становится неустранимой, для большинства НПР-ТБ четко не определена.

При наличии «допороговой» симптоматики, при раннем выявлении симптомов НПР, оправдана консервативная тактика с включением методов симптоматической коррекции, различающихся в зависимости от характера НПР. Применение этих методов является исключительно эмпирическим (доказательная база, как правило, отсутствует). В настоящее время осуществляется разработка алгоритмов устранения НПР с учетом международных рекомендаций и реалий отечественной фтизиатрической практики. Детальное рассмотрение этих алгоритмов планируется в разделах, посвященных соответствующим НПР-ТБ.

В целом, вопросы профилактики и устранения НПР-ТБ являются серьезной клинической проблемой, требующей дальнейших исследований, поиска вариантов решения с участием специалистов из смежных медицинских отраслей, внедрения эффективных алгоритмов ведения больных с побочными реакциями, разработанных с учетом требований доказательной медицины.

Литература

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. *Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности*. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 256 с.
2. *Лечение туберкулеза: рекомендации: [перевод] / Всемир. орг. здравоохранения*. – 4-е изд. – Москва, 2011. – 185 с.
3. Мишин В.Ю. *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких*. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.
4. Фещенко Ю.И., Черенко С.А., Мальцев В.И. и др. *Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза // Укр. Мед. Часопис*. – 2008. – № 5. – С. 117-125.
5. Danan G., Benichou C. *Causality assessment of adverse reactions to drugs: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // J. Clin. Epidemiol.* – 1993. – №46. – P. 1323-1330. (электронный калькулятор <http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/>).
6. *Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT // Microbiology and infectious diseases clinical research policies, Guidance, and Tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (дата обращения: 09.07.2013)*
7. Nahid P., Jarlsberg L. G., Rudoy I. et al. *Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis // BMC Infect. Dis.* – 2011. – № 11:1. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/1> (дата обращения 09.09.2013).

Сведения об авторе

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», кандидат медицинских наук
 Служебный адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромовка, 10.
 Тел.: 8 (499) 269-14-10 (служ.), 8 (495) 964-8637 (факс), 8 (926) 373-94-77 (моб.)
 e-mail: d-ivanova@list.ru