

ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЧАСТЬ 2

Н.М. Краснова¹, А.Ф. Кравченко², Н.С. Валь²

TUBERCULOSIS TREATMENT – FROM THE POINT OF VIEW OF PHARMACOLOGY AND PHARMACOTHERAPY Part 2

N.M. Krasnova, A.F. Kravchenko, N.S. Val'

В настоящее время одной из причин роста лекарственно-устойчивых форм возбудителя туберкулеза является нерациональное применение противотуберкулезных лекарств. Поэтому проблема рациональной терапии туберкулеза по-прежнему актуальна. Наличие большого количества противотуберкулезных средств, с одной стороны, способны излечить пациента, а с другой – нанести значительный вред здоровью, что требует от врача знаний о свойствах лекарств и осведомленности об индивидуальных особенностях пациента. В статье авторами выделены основные принципы рационального выбора противотуберкулезных лекарств, их комбинаций, лекарственных форм, режима дозирования лекарств. Указаны факторы, усложняющие фармакотерапию у лиц пожилого и детского возраста. Рассмотрен вопрос о применении лекарств с нарушением инструкции по применению (off-label). Выделены основные факторы и методы повышения эффективности фармакотерапии туберкулеза. Обсуждены методы прогнозирования и профилактики развития нежелательных лекарственных реакций. Затронуты вопросы применения терапевтического лекарственного мониторинга, фармакогенетического тестирования – инструментов индивидуализированной фармакотерапии. В статье представлены виды и примеры межлекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, нежелательные побочные реакции лекарственных средств, выбор рациональной тактики медикаментозной терапии

Misuse (inappropriate or imprudent use) of anti-tuberculosis drugs is one of the reasons to the ongoing spread of drug-resistant forms of tuberculosis. And the problem of rational therapy for tuberculosis is still of urgent interest. With the present abundance of drugs for tuberculosis, patients can be cured, on the one hand, but on the other hand, a serious harm to patients' health can be inflicted. Hence physicians are required to have knowledge of both pharmacological drug properties and personalized approach to patients. This article features basic principles of rational drug choice for tuberculosis, combining drugs, drug formulations, and drug dosages. Factors complicating pharmacotherapy in children and the elderly patients are specified. The issues related to off-label drug use are contemplated. Key factors and methods to improve the effectiveness of pharmacotherapy for tuberculosis are pointed out. Methods of predicting and preventing drug side effects are discussed. Issues related to therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic study (the tools for personalized pharmacotherapy) are touched upon. Types and examples of drug-drug interaction are presented.

Key words: anti-tuberculosis drugs, drug side effects, rational drug choice

В начале XX века Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформировала требования к лекарственным средствам – эффективность, безопасность, доступность и приемлемость для пациента. Способность лекарства обеспечивать

максимальный терапевтический эффект при наименьшем риске развития нежелательных лекарственных реакций поставлен в приоритет в выборе лекарственного средства. В клинической практике этот выбор реализуется за счет

¹ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Россия.

² ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», г. Якутск, Россия.

врачебной оценки соотношения польза/риск, которое является главным критерием рациональной фармакотерапии согласно принципам доказательной медицины.

Четвертый принцип. Лечение туберкулеза – процесс длительный, требующий от врача фтизиатра постоянного динамического наблюдения за терапевтической эффективностью и развитием нежелательных лекарственных реакций.

Согласно критериям ВОЗ, единственным значимым фактором эффективности лечения туберкулеза является прекращение бактериовыделения. По принятым нормативным документам в России критериями эффективности лечения туберкулеза являются: ликвидация клинических проявлений болезни; достижение стойкого прекращения бактериовыделения; регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений); восстановление трудоспособности и социального статуса [20]. Вышеперечисленные критерии находятся в прямой зависимости друг от друга, только при их совокупности можно сделать вывод о том, что проведенное лечение было эффективным и наступило клиническое излечение [13].

Несмотря на то что сегодня противотуберкулезная терапия проводится на основании доказательной медицины, эффективное лечение у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких достигается в 74,3% случаев (в 64% впервые выявленных бактериовыделителей), клиническое излечение регистрируется у 35,6% пациентов [7]. В практике показано, что пациенты со сходной клинической картиной, получающие одинаковую терапию, демонстрируют различную степень терапевтического эффекта [19].

Низкая эффективность фармакотерапии обусловлена множеством факторов, которые условно можно поделить на две группы: 1) факторы, относящиеся к пациенту (лекарственная устойчивость возбудителя, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, генетическая особенность, низкая приверженность пациента к лечению); 2) факторы, относящиеся к лекарственному средству (неадекватный режим химиотерапии, нерациональное дозирование лекарств, отсутствие необходимого ассортимента и использование некачественных противотуберкулезных средств). В большинстве случаев противотуберкулезная терапия проводится эмпирически, что также влияет на прогноз эффективности лечения.

В настоящее время в нормативных документах по лечению туберкулеза органов дыхания утверждены методы и сроки мониторинга терапии, но отсутствует единый принцип оценки эффективности лечения туберкулеза. Поэтому, осуществляя выбор лекарственного средства, врач-фтизиатр должен проанализировать как можно больше различных факторов, которые могут повлиять на успех лечения, а также разработать индивидуализированную программу контроля эффектив-

ности лечения, включающую критерии, методы (клинические, лабораторные и инструментальные), оценивающие развитие терапевтических эффектов противотуберкулезной химиотерапии и сроки их выполнения.

Ценность клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования как средств объективного контроля противотуберкулезной терапии не вызывает сомнений. Однако в настоящее время появляются новые инструменты, позволяющие проводить индивидуализированное лечение, контролировать процесс фармакотерапии, в том числе и во фтизиатрии, например, терапевтический лекарственный мониторинг – мониторинг концентрации применяемого лекарственного вещества и/или его метаболитов в плазме крови.

Для многих (но не всех) лекарственных средств основным фактором, определяющим ответ на терапию, является концентрация, которая может быть достигнута в месте действия [9]. В ряде исследований показана значимая корреляция фармакотерапевтического эффекта с уровнем концентрации лекарственного вещества и его активных метаболитов в плазме крови, которая варьирует в широких пределах у разных пациентов при назначении одинаковых доз лекарств [12]. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга при назначении противотуберкулезных средств позволяет подобрать дозы лекарств, рациональный режим дозирования, это обеспечивает поддержание равновесной концентрации лекарства в пределах терапевтического диапазона, повышает эффективность лечения и минимизирует развитие нежелательных реакций [24]. Так, с помощью терапевтического лекарственного мониторинга при назначении амикацина, линезолида, моксифлоксацина пациентам с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза были достигнуты высокие показатели эффективности лечения [21], отмечалось значительное снижение частоты потери слуха при лечении аминогликозидами [27].

Терапевтический лекарственный мониторинг необходим в случаях применения концентрационно-зависимых противотуберкулезных средств; при назначении лекарств с узким терапевтическим диапазоном (низкой терапевтической широтой), особенно у пациентов с поражением органов, обеспечивающих элиминацию лекарств; при одновременном назначении множества лекарств с целью оценки влияния лекарственных взаимодействий; в случае применения лекарств в группах пациентов с потенциальной фармакокинетической изменчивостью («крайние» возраста – дети, пожилые пациенты, пациенты с сопутствующими заболеваниями, беременные); для оценки регулярности приема пациентом лекарства (приверженность к лечению) [1, 9].

Сегодня имеются рекомендации производителей амикацина, канамицина, циклосерина, капреомицина о необходимости контроля концентрации этих лекарств в крови во избежание

передозировки. Так, концентрация амикацина в плазме крови не должна превышать 25 мкг/мл; циклосерина – 30 мкг/мл [3], соответственно, применение вышеперечисленных лекарств в обязательном порядке требует проведения лекарственного мониторинга. Конечно, в реальной практике определение концентрации лекарств в крови требует достаточно высоких затрат, привлечения высококвалифицированных специалистов, но, несмотря на это, лекарственный мониторинг необходимо проводить, так как имеющаяся доказательная база показывает на обоснованность (в том числе экономическую) применения и эффективность для определенных категорий пациентов и лекарственных средств [9].

Таким образом, контроль эффективности лечения туберкулеза является неотъемлемой частью трудоемкого процесса – лечения туберкулеза. Оценка эффективности лечения необходима для определения степени достижения поставленных целей лечения и своевременной коррекции по выбору дальнейшей тактики лечения.

Пятый принцип. В руках врача-фтизиатра противотуберкулезные средства являются надежным инструментом, позволяющим добиться излечения, повысить качество жизни, однако, как и другие лекарства, они способны нанести вред здоровью. Нежелательные лекарственные реакции, возникшие во время лекарственной терапии туберкулеза, являются одной из причин неэффективности лечения, снижают приверженность пациента к лечению, влекут отказ пациента от лечения, а их несвоевременная диагностика и лечение могут представлять угрозу жизни пациента [4]. Нежелательные лекарственные реакции регистрируются от 8 до 61% случаев при применении противотуберкулезных средств первого ряда, до 92% случаев – при применении резервных лекарств [15].

Общепринятой классификации нежелательных лекарственных реакций не существует, однако наиболее удобной для практического применения считается классификация, принятая экспертами Всемирной организации здравоохранения, по типу лекарственных реакций: тип А – предсказуемые реакции, становятся результатом фармакологического действия лекарства, то есть обусловлены его фармакодинамикой и зависят от дозы лекарства, развиваются у 80% пациентов; тип В – непредсказуемые реакции, как правило, иммунологической (точнее, аллергической) природы, не зависят от дозы лекарства (лекарственная аллергия); тип С – «химические» реакции, возникают при длительном применении лекарства (физическая и психическая зависимость, синдром отмены); тип D – отсроченные нежелательные реакции, возникают после отмены лекарства через несколько месяцев и даже лет (тератогенность, мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции); тип E – синдром отмены, реакции, возникающие при прекращении приема лекарства, не зависят от дозы; тип F – непредсказуемая неэффективность лечения [25]. Настоящая классифика-

ция помогает врачу проводить анализ ситуаций, связанных с различными характеристиками и проявлениями нежелательных реакций на лекарства. От их типа реакции зависят прогнозирование и тактика профилактики, методы коррекции нежелательных реакций, именно поэтому врачу необходимо четко различать их типы [17]. Ключевым принципом лечения туберкулеза является разработка индивидуализированной программы контроля за безопасностью лечения, которая реализуется параллельно с программой контроля эффективности лечения, при этом они взаимно дополняют друг друга [16].

В клинической практике врач чаще всего сталкивается с нежелательными реакциями **типа А**, которые проявляются токсическими реакциями со стороны различных органов и систем (кардио-, миело-, нейро-, нефро-, гепато-, ототоксичность), которые связаны с фармакологическим действием лекарства, они прогнозируемы, и их возможно предупреждать.

Прогнозирование нежелательных лекарственных реакций – это сложный процесс, включающий полноценное и объективное обследование пациента (клинические, лабораторные и инструментальные методы, консультации специалистов) до начала терапии, требующий от врача знаний клинической фармакологии лекарств. Прогнозирование реакций типа А включает тщательный сбор фармакологического анамнеза, оценку наличия факторов риска, состояния элиминирующих органов, фармакологических свойств лекарств, сопутствующей терапии и возможность развития лекарственного взаимодействия [16].

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что подавляющее большинство нежелательных реакций типа А зависит от характеристик лекарства и пациента: фармакодинамики/фармакокинетики, назначения лекарств в высоких дозах и без учета индивидуальных особенностей пациента, длительности лечения, нутритивного статуса, тяжести основного заболевания, сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, алкоголизм), нарушений функций элиминирующих систем, беременности, периода лактации, влияния психоактивных веществ, табака и других. Но все же основными предметами внимания являются такие факторы, как пол, детский и пожилой возраст, одновременный прием нескольких лекарств и генетические особенности [16, 22, 26].

При выявлении факторов риска возникновения нежелательных реакций типа А возможны следующие действия врача: воздержаться от назначения лекарства или заменить его на более безопасный; при наличии почечной недостаточности выбрать лекарство с печеночной элиминацией и наоборот; осуществлять коррекцию сопутствующей терапии; избегать потенциально опасной комбинации лекарств; назначать медикаментозную профилактику; при наличии показаний проводить терапевтический лекарственный мониторинг, фармакогенетическое тестирование [16].

Главным методом профилактики нежелательных реакций типа А является применение лекарства *в строгом соответствии с инструкцией* по применению препарата [17], «профиль» пациента должен совпадать с «профилем» лекарства. К сожалению, сегодня отсутствуют единые инструкции по медицинскому применению препаратов, этот факт влияет на эффективность лечения, может повлечь за собой отказ в назначении показанного лекарства, уменьшить безопасность терапии и повысить частоту назначений лекарств *off-label*. В данной ситуации показательным примером служат инструкции по применению изониазида в таблетках производителей ОАО «Фармасинтез» и ПАО «Биосинтез». Рациональным выбором для лечения туберкулеза у пациента с почечной недостаточностью, бронхиальной астмой, эпилепсией является изониазид в таблетках производителя ПАО «Биосинтез», детям в возрасте старше 1 года – изониазид производства ОАО «Фармасинтез». Согласно инструкции по применению изониазида ОАО «Фармасинтез», он противопоказан при эпилепсии, бронхиальной астме, при хронической почечной недостаточности и не рекомендуется применение у детей грудного возраста (с учетом лекарственной формы). В инструкции применения изониазида ПАО «Биосинтез» он противопоказан детям в возрасте до 3 лет (данная лекарственная форма), а при наличии вышеперечисленных заболеваний изониазид этого производителя назначается с осторожностью [3].

Во фтизиатрии, как и в других областях медицины, отсутствуют четкие представления о группах пациентов, которые нуждаются в проведении медикаментозной профилактики. При этом чаще всего наблюдается ситуация, когда пациенту с низким риском развития нежелательных реакций из-за опасений врача назначается непоказанная медикаментозная профилактика и наоборот.

Основным вопросом медикаментозной профилактики при лечении туберкулеза является назначение гепатопротективных средств. В настоящее время не сформировано окончательное суждение о границах применения, эффективности и безопасности этих средств, что обусловлено недостаточным числом контролируемых клинических исследований, отвечающих современным принципам доказательной медицины [10]. Несмотря на это, мы отметим те средства, которые имеют наиболее широкий спектр доказанного действия и применение которых в качестве «идеального» гепатопротектора оправдано: фосфолипиды, в том числе в сочетании с глицерризиновой кислотой, урсодезоксихолевая кислота, адеметионин, а также метаболическое средство – инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота.

Отсутствуют четкие рекомендации по дозированию пиридоксина с целью профилактики и лечения периферических нейропатий. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множе-

ственной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2015), для профилактики нежелательной реакции со стороны нервной системы при терапии циклосерином рекомендуется назначать пиридоксин в дозе 50 мг (способ применения не указан) на каждые 250 мг циклосерина (от 100 до 200 мг пиридоксина); согласно инструкции по применению циклосерина, пиридоксин рекомендуется назначать ежедневно внутримышечно в дозе 200–300 мг в сутки; в инструкции по применению пиридоксина в лекарственной форме – раствор для инъекций, таблетках; в разделе «Показания» – показания, профилактика и лечение нейротоксичности циклосерина отсутствуют [3]. При дозировании пиридоксина важно учитывать, что в дозе от 150 мг в сутки и выше лекарство может вызывать аллергические реакции, периферическую нейропатию или ухудшать ее течение (Nisar M., 1990).

В современной фтизиатрии генотипические методы исследования являются инструментами индивидуализированного лечения, способствующими повышению эффективности лечения за счет своевременного определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза и прогнозировать фармакологический ответ на то или иное лекарство с учетом генетических особенностей пациента.

С целью выявления «изменений» полиморфизмов в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику лекарств в организме, используется фармакогенетическое тестирование [6]. На основе результатов тестирования формулируют рекомендации по выбору лекарства, оптимальной дозы и кратности введения, наиболее подходящей лекарственной формы для конкретного пациента.

Несмотря на то что фармакогенетическое тестирование становится рутинным методом диагностики в клинической практике, во фтизиатрии этот метод используется редко, так как до сих пор нет утвержденных алгоритмов выбора доз противотуберкулезных средств в соответствии с результатами исследования. В настоящее время имеется доказательная база обоснованности проведения фармакогенетического тестирования при применении такого противотуберкулезного средства у взрослых, как изониазид. Индивидуальные различия в метаболизме этого лекарства были выявлены более чем 50 лет назад (Jenne, 1960). Одним из путей метаболизма изониазида является ацетилирование, которое происходит при участии фермента N-ацетилтрансферазы-2. В зависимости от типа ацетилирования (быстрые, средние и медленные ацетиляторы) у людей имеются риски неудач противотуберкулезной химиотерапии или развития нежелательных реакций. Так, в метаанализе 13 рандомизированных исследований была показана низкая эффективность лечения туберкулеза и высокая частота развития приобретенной лекарственной устойчивости у взрослых быстрых ацетиляторов, по сравнению с пациентами, являющимися медленными ацетиляторами.

У медленных ацетиляторов доказан высокий риск развития токсических реакций, в частности, гепатотоксичности и периферической нейропатии [23]. При коррекции доз изониазида на основе результатов генотипирования у медленных ацетиляторов снижается частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени, а у быстрых ацетиляторов повышается эффективность лечения в сравнении с группой пациентов без ее коррекции [14].

Среди генетических вариаций, вносящих вклад в токсичность противотуберкулезных средств, рассматриваются также полиморфизмы следующих генов: изоферменты семейства цитохромов P450 (CYP2E1, CYP2D6 и CYP3A4), глутатион-S-трансфераза и другие [14]. Поэтому изучение генов, принимающих участие в метаболизме противотуберкулезных средств, в настоящее время представляет собой большой научно-практический интерес и требует дальнейших исследований.

Нежелательная реакция **типа В** на фоне применения лекарственных средств, в том числе противотуберкулезных, регистрируется реже, чем реакции типа А. Эти реакции не зависят от дозы, в основе их формирования чаще всего лежит генетическая предрасположенность к развитию реакций гиперчувствительности, поэтому они не предсказуемы и их сложно прогнозировать [17].

На сегодня профилактика нежелательных реакций типа В заключается в сборе фармакологического и аллергологического анамнеза (наличие аллергии на лекарства, химические агенты, растения, пищу; наличие аллергических заболеваний у пациента и его ближайших родственников); оценке иммунногенных (аллергогенных) свойств лекарства и вспомогательных компонентов (особенно красителей) [16]. При подозрении на лекарственную аллергию у пациентов с высоким риском развития возможно проведение аллергенспецифического обследования: 1) провокационные тесты *in vivo*, проводимые на пациенте (прик-тесты, внутрикожное тестирование, патч-тесты, провокационные тесты); 2) лабораторные методы *in vitro* (определение специфических IgE к лекарствам, тесты активации базофилов, реакции бласттрансформации лейкоцитов и другие) [5]. При этом важно помнить, что не существует универсального теста для диагностики аллергии к лекарствам, вышеперечисленные методики не обладают абсолютной чувствительностью и специфичностью, поэтому не могут являться гарантом того, что у пациента не разовьется аллергия на лекарство.

С позиции безопасной фармакотерапии при наличии установленного риска развития аллергической реакции на лекарство оптимальным и эффективным решением является отказ от выбора «опасного» и назначение альтернативного лекарства, относящегося к группе веществ с иной химической структурой. Однако при лечении туберкулеза адекватная замена противотуберкулезных средств на представителя друго-

го класса является сложной, подчас невыполнимой задачей. Назначение противоаллергических средств по профилактике лекарственной аллергии не оправдано, их эффективность на сегодняшний день не доказана. Возможно проведение десенсибилизации, ступенчатой пробной терапии.

Таким образом, адекватный анализ факторов, прогнозирование и профилактика риска развития нежелательных реакций позволяют врачу своевременно провести мероприятия по профилактике, повысить эффективность лечения и минимизировать развитие нежелательных реакций. Для разработки программ контроля эффективности и безопасности лечения необходимо использовать информацию из разделов «Фармакологическое действие» и «Показания», «Противопоказания», «Побочное действие», «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания» инструкции по применению препаратов [16].

Шестой принцип. Важнейшим фактором, влияющим на успех лечения туберкулеза, является мультиморбидность у пациента – состояние, включающее наличие двух и более хронических заболеваний, этиологически и патогенетически не связанных между собой (Всемирная организация здравоохранения). Мультиморбидность является основной причиной полипрагмазии (одновременного назначения большого количества лекарств), потому что сопутствующие заболевания часто требуют соответствующего лечения. Полипрагмазия – самый сильный фактор развития нежелательных лекарственных реакций, так как возрастает частота лекарственных взаимодействий [18]. Нежелательные реакции на лекарства не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку расцениваются как проявление одного из факторов мультиморбидности и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных средств, замыкая «порочный круг» [2].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration, FDA*), США, выделяет лекарственные взаимодействия трех уровней: 1) *Major* – опасные лекарственные взаимодействия, сочетания которых нужно избегать, так как риск при совместном применении превышает пользу лекарств; 2) *Moderate* – значимые лекарственные взаимодействия, по возможности их следует избегать, так как требуют усиленного мониторинга безопасности; 3) *Minor* – взаимодействия с минимальным клиническим значением, характеризуются минимальным риском развития нежелательных лекарственных реакций или неэффективности терапии. К опасным лекарственным взаимодействиям относятся комбинации изониазида с галотаном, циклосерина с трамадолом, амикацина с фуросемидом, бедаквилина с кетаканазолом, значимым взаимодействиям – сочетание изониазида с парацетамолом, бедаквилина с парацетамолом, малозначимым взаимодействиям – комбинации изониазида с аминосалициловой кислотой, амикацина с лидокаином [11].

Фармакокинетическое взаимодействие, возникающее при одновременном назначении бедаквилина с кетоконазолом, основано на ингибировании кетоконазолом изофермента CYP3A4 цитохрома P450, фермента метаболизма бедаквилина. В результате этого взаимодействия увеличиваются площадь под фармакокинетической кривой, максимальная и минимальная концентрации бедаквилина и повышается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Бедаквилин, согласно инструкции по применению, не рекомендуется одновременно назначать с лекарствами: ципрофлоксацином, кларитромицином, эритромицином, флуконазолом, ритонавиром, также являющимися ингибиторами изофермента CYP3A4 [3].

При лечении туберкулеза к наиболее простому и доступному способу приема противотуберкулезных средств относится прием внутрь. Поэтому в практике врача очень важно учитывать взаимодействие лекарств с пищей. Замедлению, снижению всасывания одних лекарств и ускорению, повышению других способствует определенный качественный состав пищи, это может быть обусловлено влиянием некоторых продуктов на pH желудка, компоненты пищи с лекарствами могут образовывать невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Пища, содержащая большое количество животных жиров, может способствовать более полному всасыванию липофильных лекарств. Компоненты некоторых продуктов влияют на ферменты биотрансформации лекарств, как правило, на изоферменты цитохрома P450, изменяя скорость их метаболизма. Например, грейпфрутовый сок, сок и плоды помело, лайма являются ингибиторами изофермента CYP3A4; брокколи, брюссельская капуста – индукторами изофермента CYP1A2 [8].

При совместном приеме с пищей снижается всасывание рифампицина на 30%, лекарство рекомендуется принимать внутрь натощак, за 30 минут до еды; пища влияет на скорость и степень абсорбции изониазида, лекарство назначается внутрь после приема пищи; одновременный прием с пищей увеличи-

вает биодоступность бедаквилина, лекарство рекомендуется назначать во время еды. Сопутствующий прием пищи не влияет на абсорбцию этамбутола, пиразинамида, циклосерина, фторхинолонов, поэтому лекарства можно принимать перед приемом пищи или в любое время между ее приемами [3].

Многие нежелательные лекарственные реакции, связанные с взаимодействием лекарств, являются прогнозируемыми, поскольку известны механизмы их фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия. Поэтому основными правилами, позволяющими врачу избежать нежелательного взаимодействия лекарств, являются: при назначении нескольких лекарственных средств необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкции по применению препаратов и учитывать эту информацию при выборе лекарств; при выборе лекарств врачу необходимо учитывать уже назначенные препараты; согласовывать назначения лекарств с разными специалистами [16].

В заключение хотелось бы отметить, что лечение туберкулеза вышло за рамки фтизиатрии и требует междисциплинарного подхода. При этом очевидна важность консолидированного решения химиотерапии туберкулеза совместно с врачом клиническим фармакологом как необходимое звено в логической цепочке «пациент – фтизиатр – клинический фармаколог – рациональная противотуберкулезная химиотерапия». Использование врачами-фтизиатрами основных принципов фармакотерапии (выбор режима химиотерапии в соответствии клинической ситуацией; адекватное дозирование лекарств; оценка лекарственных взаимодействий; планирование сроков и методов контроля за эффективностью лечения; прогнозирование и профилактика нежелательных лекарственных реакций) и инструментов клинической фармакологии, таких как терапевтический лекарственный мониторинг и фармакогенетическое тестирование, позволит повысить эффективность и безопасность индивидуализированного подхода к химиотерапии туберкулеза.

Литература

1. Абаимов Д.А., Сариев А.К., Носкова Т.Ю. и др. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – Т. 5. – № 2. – С. 31-41.
2. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2 // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 2. – С. 20-24.
3. Государственный реестр лекарственных средств / [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения 20.06.2018).
4. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11. – № 4. – С. 576-582.
5. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 159-172.
6. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – № 2. – С. 20-24.
7. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 47-54.
8. Клиническая фармакология: национальное руководство (Серия «Национальные руководства») / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепяхина, В. И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.

9. Крюков А.В., Сычев Д.А., Рябова А.В. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг в клинике внутренних болезней: рекомендации для практикующих врачей с позиции доказательной медицины // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23. – № 5. – С. 84-90.
10. Мехтиева С.Н., Оковитый С.В., Мехтиева О.А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта // Лечащий врач. – 2016. – № 8. – С. 44-53.
11. Онлайн-чекер межлекарственного взаимодействия / [Электронный ресурс]. URL: http://www.drugs.com/drug_interactions.html (Дата обращения: 22.06.2018).
12. Рудакова А.В. Фармакокинетика как основа доказательной фармакотерапии. – «Фарминдекс-Практик». – Выпуск 10, 2006. – С. 60-64. / [Электронный ресурс]. URL: https://www.pharmindex.ru/practic/10_farmaco.html. (Дата обращения 23.06.2018).
13. Серегина В.А., Будрицкий А.М. Критерии эффективности лечения туберкулеза легких на основании изучения уровней туберкулинсвязывающих моноцитов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – № 5. – С. 92-99.
14. Сналина Н.Е., Сычев Д.А. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида // Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 31-36.
15. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 5. – С. 42-45.
16. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум: учебное пособие / Под ред. В. Г. Кукуеса; – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с.
17. Сычев Д.А. Полипрагматизация в клинической практике: проблема и решения / учебное пособие. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. – 224 с.
18. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагматизация: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 12. – С. 94-102.
19. Улитина А.С., Сироткина О.В., Пчелина С.Н., Дубина М.В. Фармакогенетическое исследование как основа для индивидуализированного подхода к лекарственной терапии // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 3. – С. 36-43.
20. Чернохаева И.В., Беляева Е.Н., Афонин Д.Н. Количественная оценка эффективности химиотерапии туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Тубинформ. – 2017. – Т. 1. – № 2. – С. 29-37.
21. Bolhuis M.S., Akkerman O.W., Sturkenboom M.G. et al. Individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis using therapeutic drug monitoring // Int. J. Mycobacteriology. – 2016. – Vol. 5. – N. 1. – P. 44-45.
22. Bouazzi O.E., Hammi S., Bourkadi J.E. et al. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors / [Электронный ресурс]. URL: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/167/full> (Дата обращения 19.06.2018).
23. Golka K., Selinski S. NAT2 Genotype and isoniazid medication in children // EBioMedicine. – 2016. – Vol. 11. – P. 11-12.
24. Marieke G.G., Sturkenboom, Onno W. et al. Dosage of isoniazid and rifampicin poorly predicts drug exposure in tuberculosis patients // Eur. Resp. J. – 2016. – Vol. 48. – P. 1237-1239.
25. Schatz S.N., Schatz R.J. Adverse drug reactions stephanie / [Электронный ресурс]. URL: <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.samplechapter.pdf>. (Дата обращения 25.06.2018).
26. Tweed C.D., Wills G.H., Crook A.M. et al. Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study // BMC Medicine. – 2018. – Vol. 16. – N. 1. – P. 46.
27. van Altena R., Dijkstra J.A., van der Meer M.E. et al. Reduced chance of hearing loss associated with therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / [Электронный ресурс]. URL: <http://aac.asm.org/content/61/3/e01400-16.long> (Дата обращения 20.06.2018).

Сведения об авторах

Краснова Наталья Михайловна – доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», кандидат медицинских наук

Адрес: 677000, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

Тел. + 7 (4112) 49-65-40

e-mail: infoysu@mail.ru

Кравченко Александр Федорович – директор ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», доктор медицинских наук

Адрес: 677015, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93

Тел. + 7 (4112) 39-03-30, факс +7 (4112) 47-50-80

e-mail: yniit@mail.ru, kravchenkoaf@tub.ykt.ru

Валь Наталья Семеновна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», кандидат медицинских наук

Адрес: 677015, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93

Тел. + 7 (4112) 39-03-30

e-mail: yniit@mail.ru