

УДК 616.24-002.5-08-07: 615.033.1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д.А. Иванова^{1,2}, Н.В. Литвинова¹, Е.И. Юровская¹, Е.П. Кубракова¹, Ю.Ю. Митрофанова¹

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) является одной из наиболее перспективных технологий персонализированной терапии туберкулеза, способных значительно улучшить эффективность и безопасность лечения у самых сложных категорий больных. Прикладная цель ТЛМ – оптимизация доз противотуберкулезных препаратов на основе контроля их сыровоточных концентраций в процессе лечения.

В обзоре рассмотрены основные принципы, определения и параметры ТЛМ, современные показания к тестированию, методики сбора, анализа и интерпретации данных с позиций практикующего фтизиатра; представлен анализ доказательной базы. Целевыми популяциями для внедрения ТЛМ являются больные с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, другой тяжелой поликоморбидной патологией; пациенты детского и пожилого возраста с замедленным ответом на лечение и высоким риском тяжелых нежелательных реакций.

Для эффективного внедрения ТЛМ необходимо проведение контролируемых исследований по оценке его клинических и экономических результатов, разработка методик, позволяющих увеличить доступность этой технологии для максимального числа противотуберкулезных учреждений.

Ключевые слова: *терапевтический лекарственный мониторинг, лечение туберкулеза, фармакокинетика противотуберкулезных препаратов, особые ситуации, персонализированный подход*

Для цитирования: Иванова Д.А., Литвинова Н.В., Кубракова Е.П., Юровская Е.И., Митрофанова Ю.Ю. Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении больных туберкулезом // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 54-65. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-54-65>

THERAPEUTIC DRUG MONITORING IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS

D.A. Ivanova^{1,2}, N.V. Litvinova¹, E.P. Kubrakova¹, E.I. Yurovskaya¹, Yu.Yu. Mitrofanova¹

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow

² Federal State-Funded Educational Institution of Continuing Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Therapeutic drug monitoring (TDM) is one of the most promising technologies for personalized tuberculosis therapy, which can significantly improve the efficacy and safety of treatment in the most complex categories of patients. The applied goal of TDM is to optimize doses of TB drugs based on the control of their serum concentrations during treatment.

The review considers the basic principles, definitions and parameters of TLM, current indications for testing, methods of data collection, analysis and interpretation from the perspective of a practicing phthisiatric physician; analysis of the evidence base is presented. The target populations for implementation of TLM are patients with HIV infection, diabetes mellitus, other severe multicomorbid pathology; pediatric and elderly patients, with delayed response to treatment and high risk of severe adverse reactions.

For effective implementation of TLM it is necessary to conduct controlled studies to assess its clinical and economic results, to develop methods to increase the availability of this technology for the maximum number of TB institutions.

Keywords: *therapeutic drug monitoring, tuberculosis treatment, pharmacokinetics of TB drugs, special situations, personalized approach*

For citations: Ivanova D.A., Litvinova N.V., Kubrakova E.P., Yurovskaya E.I., Mitrofanova Yu.Yu. (2024) Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and socially significant diseases*. – Vol. 12, №4. – pp. 54-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-54-65>

Введение

В настоящее время одним из ключевых проблемных аспектов фтизиатрической практики является недостаточная эффективность лечения больных туберкулезом. Целевым показателем, декларированным в поручении Министерства здравоохранения в феврале 2023 года для достижения в 2030 году, является излечение не менее 80% больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом [12]; все решения, направленные на достижение этого показателя, обладают чрезвычайной актуальностью. Между тем, по данным когортного анализа, представленным в ежегодном отчете Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу (WHO Tuberculosis Global report 2024), успех лечения достигнут только у 67% российских пациентов с новым или рецидивным случаем заболевания, начавшим лечение в 2022 году; для больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) этот показатель составляет 54%; при наличии широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) – всего 49% [66]. Согласно представленной статистике, на лечение не отвечают 30–50% пациентов. Причины недостаточного ответа на лечение могут быть связаны:

- а) с лекарственной устойчивостью возбудителя, спектр которой (а также отсутствие возможности полноценного тестирования, нехватка новых препаратов) не позволяют сформировать адекватный режим химиотерапии;
- б) с нарушением принципа непрерывности химиотерапии, частыми и длительными перерывами в лечении вследствие низкой приверженности или плохой переносимости;
- в) с наличием необратимых изменений легочной ткани (разрушением и фиброзной трансформацией), служащих резервуаром для персистенции микобактерий и препятствием для полноценного проникновения препаратов в очаг туберкулезного поражения;
- г) наличием так называемых «особых ситуаций».

По определению С.Е. Борисова, особой ситуацией при лечении туберкулеза считают физиологическое или патологическое состояние, при котором возможно изменение фармакодинамических и/или фармакокинетических характеристик лекарственных препаратов. В этом случае противотуберкулезные препараты назначаются в полном соответствии с клиническими рекомендациями, инструкцией и спектром лекарственной чувствительности возбудителя, но по определенным причинам их концентрация в сыворотке крови и очаге поражения или не достигает минимально эффективных значений – нижней границы терапевтического диапазона, или значительно превышает его верхнюю границу (см. рис. 1) [2, 8]. Соответственно возрастает риск неэффективности лечения или развития токсических реакций.

Причины нарушения фармакокинетики и фармакодинамики препаратов могут быть генетическими и фенотипическими. Первые связаны с наличием определенных мутаций в генах, кодирующих ферменты и транспортеры, ответственные за метаболизм и выведение препарата. Как правило, мутация меняет функцию кодируемого белка, что ведет к нарушению фармакокинетических процессов, колебаниям сывороточной концентрации препарата и его метаболитов [6, 8, 27]. Фенотипические причины нарушений фармакокинетики включают приобретенные нарушения функции ключевых органов, участвующих в биотрансформации и выведении препаратов (печени, почек, желудочно-кишечного тракта) в результате возрастных изменений и коморбидной патологии, а также лекарственные взаимодействия при вынужденной полипрагмазии. Именно они лежат в основе большинства «особых ситуаций» при лечении больных туберкулезом.

В разных клинических рекомендациях, отечественных и зарубежных руководствах по лечению туберкулеза в качестве «особых ситуаций» рассматриваются заболевания печени и

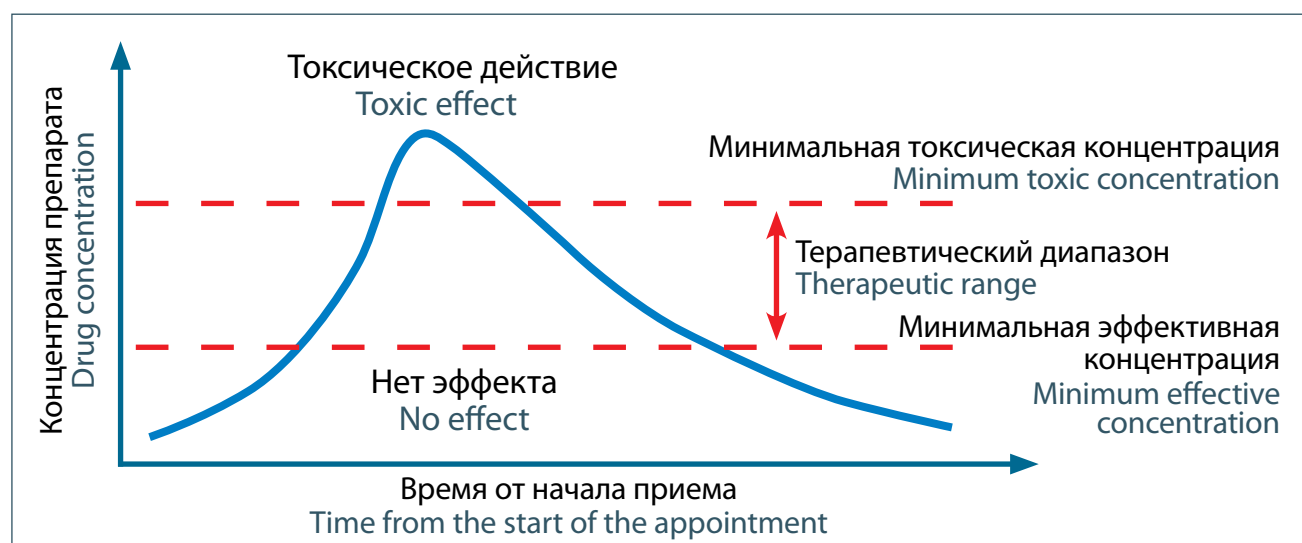


Рисунок 1. Понятие о терапевтическом диапазоне

Figure 1. The concept of the therapeutic range

почек, беременность, сахарный диабет, пожилой возраст, патология центральной нервной системы, иммунодефициты различной этиологии, нутритивная недостаточность [7, 28, 36, 27, 65, 67, 68].

В настоящее время по мере постепенного улучшения эпидемиологической ситуации и уменьшения абсолютного числа больных туберкулезом доля заболевших с «особыми ситуациями» из групп риска (с иммунодефицитом и поликоморбидной хронической патологией, пожилого возраста, сложных в медицинском и социальном отношении) постепенно нарастает [4, 16]. Это требует разработки и совершенствования подходов к работе с такими пациентами.

Особая ситуация всегда требует персонализированного подхода, направленного на индивидуализацию режима и выбор оптимальных дозировок препаратов, в конечном итоге – на достижение максимального для данного пациента эффекта от лечения при минимальной токсичности. Стандартными инструментами персонализации на старте химиотерапии являются оценка значимых противопоказаний со стороны сопутствующей патологии при выборе препаратов, коррекция их дозы с учетом возраста и веса пациента согласно инструкции, скорости клубочковой фильтрации и степени декомпенсации функции печени по специальным шкалам (Child-Pugh, MELD), учет лекарственных взаимодействий [7, 8]. В дальнейшем коррекция режима и дозировок осуществляется на основе мониторинга эффективности и переносимости лечения, что в контексте длительного лечения «сложного» больного туберкулезом может сопровождаться значительными медицинскими и экономическими рисками. В настоящее время в практике фтизиатров также используются фармакогенетические методы, чаще всего подразумевающие определение типа ацетилирования при подборе дозы изониазида. Но при тяжелой сочетанной патологии, в том числе у больных пожилого возраста, детей и подростков, вынужденной необходимости поликомпонентной терапии с риском значимых негативных взаимодействий, узком терапевтическом интервале препарата (-ов), высоких рисках жизнеопасных побочных реакций и неудачи лечения, всех этих инструментов недостаточно.

В таких случаях методом выбора для персонализации и контроля противотуберкулезной терапии может стать **терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)**.

ТЛМ – лабораторное определение концентрации лекарственного средства в биологических жидкостях организма (чаще всего в крови), которое проводится для контроля лечения и подбора оптимальной дозы препарата; позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии [1, 6, 9]. Таким образом, ТЛМ позволяет оценить фармакокинетику препарата как результат воздействия всех гено- и фенотипических факторов в реальных условиях у конкретного пациента. Его основная задача – проверить, находится ли сывороточ-

ная концентрация препарата в пределах терапевтического диапазона (рекомендуемого диапазона концентраций).

История применения

Начало истории применения ТЛМ в практике клинических лабораторий обычно относят к середине 1970-х годов, когда была впервые обнаружена взаимосвязь между отсутствием ответа на лечение эпилепсии стандартными дозами фенитоина и низкой концентрацией этого препарата в сыворотке крови [6, 9]. Последующее активное развитие и изучение возможностей ТЛМ в России в 1990-х годах предопределило издание приказа Минздрава России от 12.10.2003 № 494, согласно которому для выбора и подбора доз, режима назначения лекарственных средств, для профилактики их неблагоприятных побочных реакций необходимо проводить фармакокинетические исследования для следующих групп лекарств: антиконвульсанты, антиаритмики, антибиотики, иммуносупрессоры [1, 13]. К настоящему времени ТЛМ широко применяется в различных областях медицины, при назначении и контроле терапии антиконвульсантами, нейролептиками и антидепрессантами, иммуносупрессивными препаратами (такролимус, циклоспорин, метотрексат, микофеноловая кислота), антикоагулянтами и антиагрегантами, антибиотиками, противогрибковыми и противовирусными (в том числе антиретровирусными), гипотензивными препаратами, дигоксином, статинами, моноклональными антителами и многими другими препаратами; сфера применения ТЛМ и перечень наименований лекарств постоянно расширяются [1, 9].

Общими показаниями к ТЛМ определенного препарата в клинической практике являются: узкий терапевтический диапазон; доказанная взаимосвязь между концентрацией препарата в крови и его эффектами и/или риском нежелательных реакций; влияние индивидуальных особенностей пациента или патологического процесса на вариабельность фармакокинетики; высокий риск нежелательных реакций и недостаточный эффект от лечения, невозможность оптимизировать дозировку препарата только на основе клинических наблюдений; длительность лечения и тяжесть состояния пациента, что оправдывает усилия по корректировке дозировки; вероятные проблемы с приверженностью лечению, которые можно решить с помощью мониторинга концентрации [1, 5, 6, 8, 9, 19, 21, 23]. Многие из этих показаний более чем применимы при проведении противотуберкулезной химиотерапии.

Начало применения ТЛМ при лечении туберкулеза можно отнести к 1960 г., когда D.A. Evans и его соавторы впервые выявили «бимодальную» кривую концентрации изониазида у быстрых и медленных ацетилираторов [31]. До 90-х гг. XX века определение сывороточных концентраций противотуберкулезных препаратов проводилось преимущественно в рамках научных исследований; в конце 1990-х – начале 2000-х гг. параллельно расширению сферы применения ТЛМ в общеврачебной практике отмечается

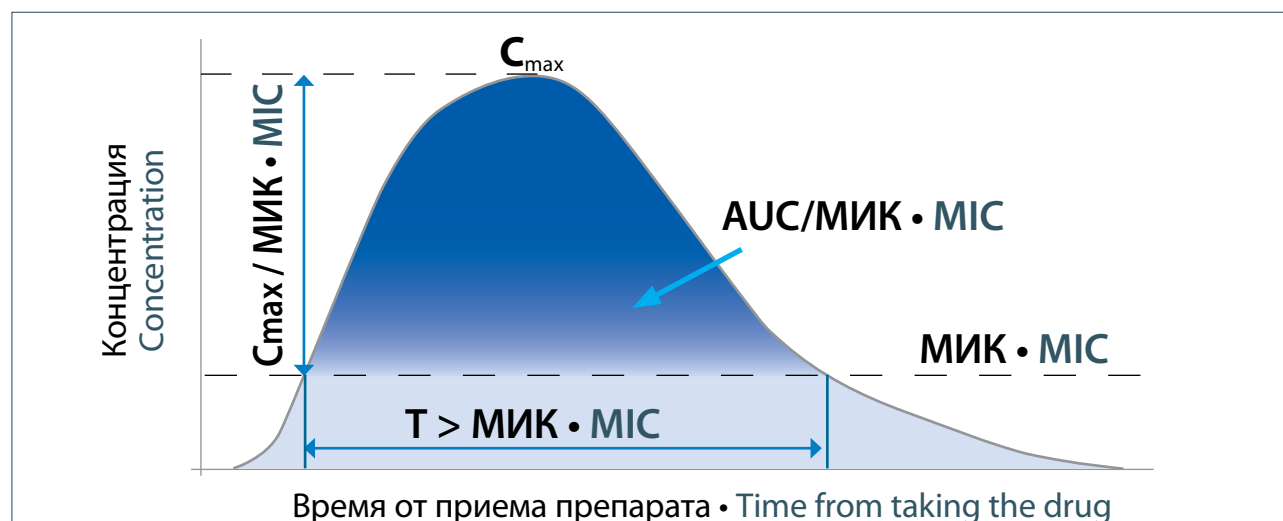


Рисунок 2. Основные параметры фармакокинетики и фармакодинамики противотуберкулезных препаратов [2, 60].
Объяснения в тексте

Figure 2. The main parameters of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-tuberculosis drugs [2, 60].
Explanations in the text

нарастание числа публикаций, касающихся возможностей метода при лечении туберкулеза. Лидерами в этом направлении стали специалисты из США (С.А. Peloquin и другие), впервые составившие обзоры по ТЛМ при туберкулезе и внедрившие методику ТЛМ в практику противотуберкулезных клиник [20, 21, 41, 54, 55], позже – из Нидерландов, развивающие это направление в странах Европы [17-19, 27]. Во многом благодаря их работам разработана стратегия программного применения ТЛМ [18], он был интегрирован в рекомендации и руководства по ведению туберкулеза [34, 50, 51]. Тем не менее его применение в западных странах ограничено отдельными крупными клиниками, так называемыми референс-центрами. По результатам электронного опроса 2022 года, проведенного в 46 странах, ТЛМ применяли в 18 из них (в 50% из 86 учреждений-респондентов) [42].

В России данные о применении ТЛМ при лечении туберкулеза к настоящему времени ограничены единичными диссертационными исследованиями [3, 10, 15]. В настоящее время направление продолжает активно развиваться.

Основные принципы

Основным принципом ТЛМ, определяющим целесообразность его применения, является взаимосвязь между концентрацией препарата в крови и эффективностью/безопасностью лечения.

Решающим для эффективного действия противотуберкулезного препарата является достижение концентрации, надежно убивающей возбудитель, в очаге туберкулезного воспаления. С увеличением дозы до определенного предела концентрация препарата в ткани возрастает и его антимикобактериальный эффект усиливается (параллельно нарастает риск токсического действия). Напротив, существенное уменьшение дозы и снижение достигнутой концентрации приводит не только к

уменьшению эффективности лекарства, но и к формированию лекарственной устойчивости за счет стимуляции мутагенеза *M. tuberculosis* в условиях антибактериального стресса.

Теоретически содержание препарата в пораженной ткани должно превышать минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для возбудителя как минимум в 4 раза [5]. В связи с тем, что изучение концентрации ПТП в тканях у каждого больного нереально, в качестве условной замены принята концентрация в сыворотке крови [2, 23, 27]. Следует учесть, что в процессе фармакокинетики эта концентрация динамично меняется, вместо препарата в крови появляются и исчезают его активные метаболиты и комплексы с транспортными белками, что усложняет оценку и делает необходимым поиск какого-то универсального параметра. Основные показатели фармакокинетики, которые отражают динамику концентрации препарата в крови и наиболее важны для клинической практики, – это пиковая концентрация в сыворотке (C_{max}), минимальная концентрация (C_{min}) и площадь под кривой «время – концентрация» (AUC).

Прослежена четкая взаимосвязь между определенными фармакокинетическими показателями и степенью воздействия на микобактерию для разных препаратов (их фармакодинамическим эффектом). Для оценки этой взаимосвязи сопоставляют определенный показатель фармакокинетики препарата с его МИК в отношении *M. tuberculosis*, известной по данным тестирования лекарственной чувствительности конкретного штамма (в некоторых случаях допустимо ориентироваться на данные литературы о диапазоне МИК). Используют три основных параметра: $C_{max} / \text{МИК}$, $AUC / \text{МИК}$ и $T > \text{МИК}$ (см. рис. 2), которые отражают так называемое соотношение фармакокинетики/фармакодинамики препарата (ФК/ФД, или PK/PD в англоязычной транскрипции) [2, 11, 18, 24, 60, 69].

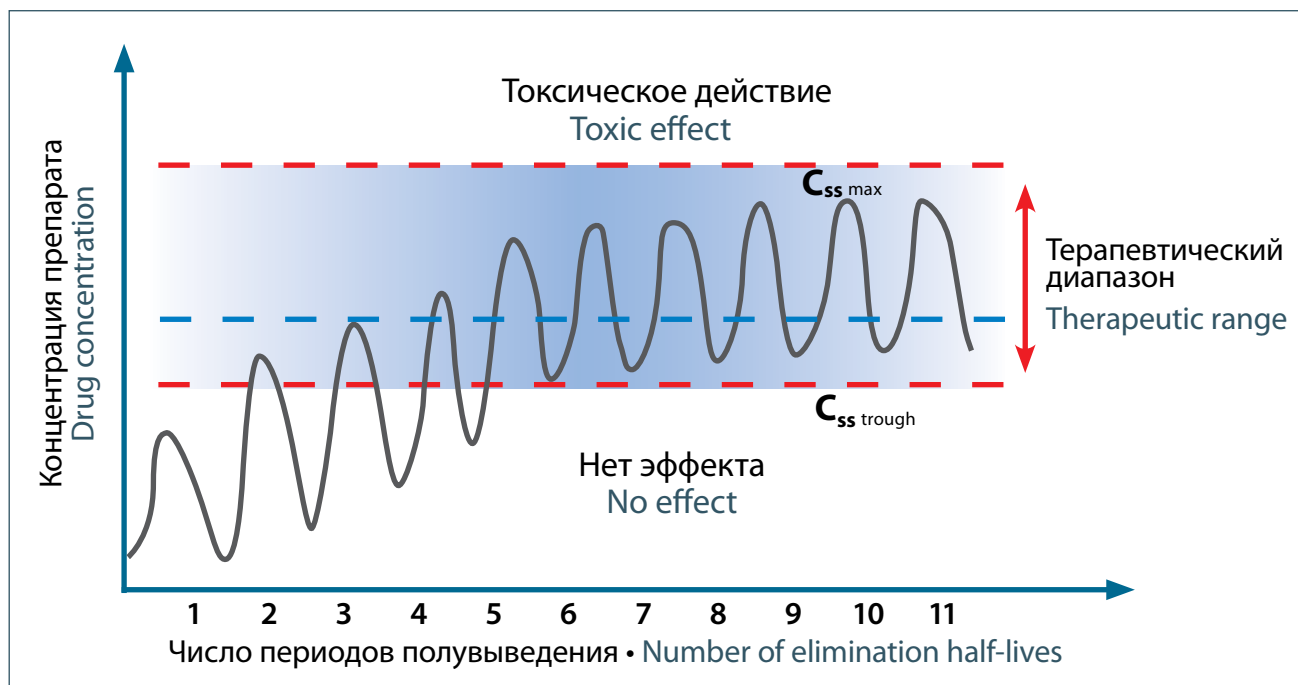


Рисунок 3. Равновесное состояние при многократном введении препарата (кривая «концентрация – время», схематическое изображение). Объяснения в тексте

Figure 3. Equilibrium state with repeated administration of the drug (concentration–time curve, schematic representation). Explanations in the text

Часть противотуберкулезных препаратов «работает» при условии достижения максимальной пиковой сывороточной концентрации; к ним относятся аминогликозиды, этамбутол и фторхинолоны. Эти препараты еще называют «концентрационно-зависимыми»; для них наиболее важным является достижение целевого соотношения C_{max} / МИК.

Для «время-зависимых» препаратов (линезолид, карбапенемы, циклосерин) более важным является показатель $T > \text{МИК}$ («время выше МИК») – длительность интервала дозирования, в течение которого концентрация препарата в сыворотке крови превышает МИК.

Отношение AUC/МИК является основным индикатором для препаратов, эффект которых определяется как продолжительностью действия, так и концентрацией (изониазид, рифампицин, пиразинамид, фторхинолоны) и часто используется в качестве универсального параметра при оценке эффективности противотуберкулезных препаратов [18, 24, 60, 69].

При регулярном введении препарата (как правило, через 5 периодов полувыведения, или 7–14 дней для разных препаратов) его содержание в плазме крови приходит к «стационарному» или «равновесному» состоянию (steady state), при котором скорости поступления и выведения препарата уравновешиваются, и его концентрация в крови колеблется вокруг некоторых значений, которые и служат основными показателями при ТЛМ (рис. 3).

К ним относят $C_{ss \max}$ – максимальную равновесную концентрацию (определяемую на предполагаемом пике после

очередного приема препарата, через интервал времени, соответствующий T_{max}), и $C_{ss \min}$ – минимальную равновесную концентрацию (синонимы – остаточная, или истинная, C_{trough}), определяемую перед очередным приемом препарата (как правило, утренним) [1, 9, 58]. Для ТЛМ многих препаратов существует отработанная стратегия определения обеих концентраций под названием «пик-спад» (peak-trough) [1].

Определение AUC (в классическом варианте) при проведении ТЛМ в клинической практике применяется редко [9, 42, 45], так как требует многократной процедуры забора крови и серии исследований концентрации (не менее 6) в течение суток, что экономически затратно и травматично для пациента [41]. Предпочтительной считают стратегию «ограниченного числа образцов» (limited samples), с забором крови в 3–4 точках с последующим достраиванием графика с помощью математических программ [45, 70].

Основным целевым индикатором при проведении ТЛМ для большинства противотуберкулезных препаратов служит $C_{ss \max}$; в некоторых случаях рекомендуется определение концентрации препарата в двух точках, через 2 и 6 ч после приема препарата (C_{2h} , C_{6h}). Целесообразность определения $C_{ss \min}$ показана в первую очередь для «время-зависимых» препаратов – линезолида, циклосерина, а также амикацина [9, 40, 41, 58], AUC – для моксифлоксацина и рифампицина [55]. Именно эти показатели ассоциировались с выраженностью лечебно-токсического эффектов и являлись основой для коррекции дозирования.

Таблица 1. Целевые показатели фармакокинетики/фармакодинамики противотуберкулезных препаратов
Table 1. Target indicators of pharmacokinetics/pharmacodynamics of anti-tuberculosis drugs

Препарат • Drug	Суточная доза Daily dose	C _{max} , мг/л C _{max} , mg/l	C _{max} /МИК C _{max} /MIC	AUC _{24h} /МИК AUC _{24h} /MIC	T > МИК, % T > MIC, %
Изониазид • Isoniazid	300 мг • mg	3-6	40-142	11,6-19,2	9-18
Рифампицин • Rifampicin	600 мг • mg	8-24	24	40	9
Пиразинамид • Pyrazinamide	25-35 мг/кг • mg/kg	20-50	3,8	52	н/и • unknown
Этамбутол • Ethambutol	25 мг/кг • mg/kg	2-6	5-10	23	17-33
Стрептомицин • Streptomycin	12-18 мг/кг • mg/kg	25-50	10	124,5	8
Амикацин • Amikacin	15 мг/кг • mg/kg	30-45	75	103	н/и • unknown
Капреомицин • Capreomycin	15 мг/кг • mg/kg	20-47	20	–	н/и • unknown
Этионамид • Ethionamide	500 мг • mg	1-5	1	10	1,5
ПАСК • PASA	8000 мг • mg	20-60	75	153,7	4
Циклосерин • Cycloserine	500 мг • mg	26-50	3,8 (≥ 1)	36,3	> 30
Левифлоксацин • Levofloxacin	500-1000 мг	8-13	20,7	146	н/и • unknown
Моксифлоксацин • Moxifloxacin	400 мг • mg	3-5	12,3	>100	н/и • unknown
Линезолид • Linezolid	600 мг • mg	12-26	20	>100	н/и • unknown
Бедаквилин • Bedaquiline	400 мг • mg 200 мг (3 раза в неделю) 200 mg (3 times a week)	2,8-3,3 (2 нед. • week) 1,7 (8 нед. • week) 1,3 (24 нед. • week)	н/и • unknown	175,5	н/и • unknown
Деламанид • Delamanide	200 мг • mg	0.4	н/и • unknown	> 201	н/и • unknown
Претоманид • Pretomanide	200 мг • mg	2,3-4,3	н/и • unknown	н/и • unknown	100
Клофазимин • Clofazimine	100 мг • mg	0,5-2	н/и • unknown	50	н/и • unknown

Примечание • Note:
н/и – неизвестно. ПАСК – парааминосалициловая кислота, МИК – минимальная ингибирующая концентрация.
PASA – para-Aminosalicylic acid, MIC – minimum inhibitory concentration.

В таблице 1 представлены целевые значения основных фармакокинетических показателей, определяемых при ТЛМ противотуберкулезных препаратов, в сопоставлении с фармакодинамической характеристикой (МИК возбудителя), по данным разных исследований [27, 41, 58]. Использование этих данных при ТЛМ у больного туберкулезом зависит от конкретной клинической ситуации.

Показания для мониторинга

Согласно мнению экспертов, изложенному в международных клинических стандартах по дозированию и применению противотуберкулезных препаратов, проведение ТЛМ показано не всем больным туберкулезом, а в «определенных ситуациях при применении определенных лекарств, с использованием лабораторных методов в соответствии с ресурсами и условиями» [27]. Эти ограничения связаны с несколькими факторами: 1) наибольшей вариабельностью фармакокинетики, высокими рисками тяжелых лекарственных осложнений/неудачей лечения в определенных популяциях (в «особых ситуациях»); 2) возможностями коррекции дозы для препарата (для некоторых препаратов коррекция дозы неудобна, недоступна, или по данным исследований не выявлено зависимости между увеличением дозировки препарата, его сывороточной концентрацией и эффектом лечения); 3) экономическим фактором (соотношением «цена-эффективность»).

«Особые ситуации», при которых плановое применение ТЛМ дает наибольшие преимущества, могут быть разделены на две большие группы:

1) ситуации, которые связаны с высоким риском недостижения оптимальных концентраций и неудачи лечения (к ним относят наличие у больного туберкулезом сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, синдрома мальабсорбции, хронической диареи, а также лекарственные взаимодействия с риском снижения концентраций ПТП) [27, 29, 43, 48];

2) ситуации, которые связаны с высоким риском токсического действия ПТП (пожилой и детский возраст, дефицит питания, заболевания печени и почек, вынужденные лекарственные взаимодействия с риском кумуляции ПТП и их метаболитов) [20, 27, 33, 43].

К первой группе показаний (связанных с риском неэффективности лечения) примыкают случаи замедленного ответа на лечение, а также обнаружения «пограничных» результатов количественного тестирования чувствительности *M. tuberculosis* (в этой ситуации на основе определения сывороточных концентраций возможна контролируемая коррекция дозы ПТП в соответствии с МИК возбудителя) [46].

Ко второй группе (при рисках для безопасности пациента) – необходимость внепланового ТЛМ при развитии тяжелой дозозависимой нежелательной реакции (нейро или нефротоксической, гастроинтестинальной [42] для установления ее виновника и определения дальнейшей тактики [27].

Выбор препаратов для мониторинга

Для каждого из этих типов показаний определен перечень противотуберкулезных препаратов, концентрацию которых стоит мониторировать. Основанием для этого стали результаты

Tuberculosis and socially significant diseases • 2024. – Vol. 12. – # 4 (48)

исследований, направленных на анализ взаимосвязи между сывороточной концентрацией ПТП и показателями соответственно эффективности и безопасности лечения [22, 33, 49, 52, 55, 56, 59, 69].

Так, при рисках неудачи лечения (первая группа «особых ситуаций», замедленная клиничко-рентгенологическая динамика) у пациентов, получающих лечение по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза, целесообразно проводить ТЛМ изониазида, рифампицина, пиразинамида; у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом – лево- и моксифлоксацина, аминогликозидов, циклосерина [27]. В настоящее время активно изучаются роль и возможности ТЛМ линезолида, а также бедаквилина, деламанида и клофазимина в контексте управления рисками неудачи лечения за счет оптимизации доз указанных препаратов [17, 40, 43, 60].

При рисках, связанных с безопасностью лечения (вторая группа «особых ситуаций») показан ТЛМ изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, а также циклосерина, амикацина, линезолида и бедаквилина у больных, получающих эти препараты в составе соответствующих режимов химиотерапии [27].

Методики ТЛМ противотуберкулезных препаратов

Диагностическим материалом для ТЛМ чаще всего является кровь (сыворотка); в качестве альтернативы предлагалось определять концентрацию препаратов в слюне (в частности, для линезолида [26, 64]), дискутируются целесообразность использования мочи, ликвора, волос [25, 44, 61]. Забор крови с помощью венопункции осуществляют в строго регламентированное время относительно введения препарата, которое зависит от задач ТЛМ, особенностей фармакокинетики препарата и определяемых параметров. Общим правилом является проведение ТЛМ после достижения равновесной концентрации (через 7–14 дней от начала противотуберкулезной химиотерапии). Для определения равновесной C_{min} кровь берут за 30 мин до очередного введения препарата; для определения C_{max} – через 2–3 часа после перорального приема, 1–2 ч после внутримышечного, 30 мин – после внутривенного введения (время от введения препарата до забора крови обычно соответствует показателю T_{max} , указанному в инструкции к препарату) [1]. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта с синдромом нарушенного всасывания рекомендуют дополнительный контроль сывороточной концентрации через 6 ч от перорального приема препарата [5, 53]. После забора кровь необходимо сразу же центрифугировать, а полученную сыворотку – немедленно заморозить. Большинство противотуберкулезных препаратов (особенно изониазид, протионамид, циклосерин, карбапенемы) нестабильны при комнатной температуре, и нарушение температурного режима может значительно исказить результаты исследования [41, 53]. В дальнейшем при транспортировке и хранении образцов необходимо

строгое соблюдение правил «холодовой цепи»; оптимальной температурой для хранения является -70 – -80 °C.

В последние годы исследуется и активно внедряется методика анализа концентраций ПТП в сухих пятнах крови (синоним – метод «высушенной капли», «dry blood spots») [14, 38]. При этом методе кровь пациента капельно наносят на мембранный носитель, высушивают и в таком виде используют для последующего лабораторного анализа. Эта методика не требует обязательной венопункции и центрифугирования (может использоваться капиллярная кровь). Образцы сухих пятен отличаются повышенной стабильностью, их транспортировка возможна при комнатной температуре [19].

Основным современным методом для определения концентраций препаратов в рамках ТЛМ является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Именно этот метод обладает необходимой точностью и быстротой получения результатов, превышающими таковые для ВЭЖХ с УФ-детектором [19, 62], позволяет использовать разные образцы материала, в том числе высушенные пятна крови. Существенными недостатками его применения является высокая стоимость оборудования, необходимость оснащенных помещений и привлечения высококвалифицированных специалистов, что определяет сложности при организации лабораторий или центров ТЛМ во фтизиатрической сети. В то же время при налаженной работе такой лаборатории себестоимость одного исследования будет относительно невысокой (мнения разнятся), что позволяет обсуждать создание центров коллективного пользования, специализирующихся в том числе на ТЛМ противотуберкулезных препаратов.

Специфика аналитического этапа «фтизиатрического» ТЛМ заключается: а) в необходимости одновременного определения концентраций нескольких ПТП в одном образце; б) в отсутствии разработанных и валидированных методик для оценки концентраций многих ПТП (в отличие от распространенных методов ТЛМ дигоксина, такролимуса, ванкомицина и других препаратов).

В настоящее время обсуждаются перспективы создания аппаратуры для полуколичественного ТЛМ; результатом экспресс-тестирования при этом должно стать различие низкой, нормальной или высокой экспозиции препарата, что поможет врачам принимать обоснованные решения о дозировке лекарств [18, 19]. Предполагается, что такая методика будет менее затратной, позволит использовать не только кровь, но и другие биологические жидкости (что сделает тестирование неинвазивным) и позволит максимально широко использовать ТЛМ в клинической практике.

Интерпретация

Процедура ТЛМ не заканчивается получением результата с измеренной концентрацией препарата (-ов) и комментариями

сотрудника лаборатории. Этот результат нуждается в клинической интерпретации, которая включает следующие этапы [1, 9, 58]:

1) сравнение полученного значения концентрации препарата с нормальным диапазоном, ожидаемым при введенной дозировке (см. табл. 1), с учетом индивидуальных характеристик пациента;

2) сопоставление полученного значения с МИК препарата;

3) при наличии отклонений от целевого диапазона – анализ их возможных причин.

Причинами низкой (вплоть до нулевой) концентрации ПТП в образце могут быть:

- недостаточная доза лекарственного средства;
- замедление или нарушение всасывания при пероральном приеме;
- гипопроотеинемия (особенно для препаратов с высокой степенью связи с белком);
- неприверженность пациента к лечению;
- плохое качество препарата (с низким содержанием действующего вещества);
- нарушение правил забора, транспортировки и хранения;
- загрязнение или разбавление образца, аналитические помехи.

Многие авторы констатировали недостижение целевого диапазона концентраций (в частности, $C_{\max}$) для ПТП первого ряда при вполне удовлетворительных показателях эффективности лечения в смешанных группах пациентов независимо от наличия «особых ситуаций» [22, 35, 49, 59, 63]. Есть мнение, что нижняя граница целевого диапазона $C_{\max}$, например, для изониазида, должна быть смещена в сторону более низких значений [22]; согласно другой точке зрения, стоит ориентироваться на прежний целевой диапазон, но определять концентрацию препарата дважды после приема, через 2 и 6 ч, чтобы исключить субклинические нарушения абсорбции (может быть полезно и при «медленном» типе ацетилирования) [58, 63].

Причин слишком высокой концентрации препарата не так много. Кроме нарушений фармакокинетики (преимущественно на этапах биотрансформации и выведения препарата) и передозировки, среди них также могут оказаться погрешности преаналитического и аналитического этапов.

Если все «технические ошибки» исключены и наблюдаемая концентрация ПТП правдоподобна, но далека от целевого уровня, необходимо определить, как скорректировать ее с помощью изменения дозировки препарата. Существует несколько подходов к коррекции дозы; наиболее простой, эмпирический, заключается в уменьшении или увеличении дозы на одну весовую ступень. Чуть более сложный (применимый для препаратов с линейным выведением, например, для амикацина) предусматривает расчет простой пропорции.

Новую дозу (D_n) рассчитывают по формуле:

$$D_n = D / C \times C_n,$$

где D – текущая доза, C – фактическая концентрация,

C_n – желаемая концентрация.

Более сложные подходы используют компьютерные программы на основе байесовского анализа, нейронных сетей [9, 21, 32]. При недостижении целевого диапазона суточная доза препарата поэтапно увеличивается, при превышении (и соответственно, риске токсического действия) – снижается. При коррекции дозы должны быть учтены клинические факторы (наличие МЛУ и сформированных полостей в легких требует большего наращивания дозы для достижения адекватной концентрации ПТП в очаге поражения) [30]. В некоторых случаях, при небольшом превышении верхней границы диапазона, отсутствии признаков токсических реакций и высоком риске неудачи лечения, оправдано продолжение приема ПТП без снижения дозы. В среднем через 14 дней от начала приема ПТП в скорректированной дозе рекомендуется повторный контроль концентрации [58].

Применение ТЛМ в практике фтизиатра: доказательная база

По сути, эффективность ТЛМ как новой медицинской технологии и стратегии ведения пациентов должна быть подтверждена научно обоснованным подходом, включающим проведение хорошо спланированных контролируемых клинических исследований. Поиск в российских и международных базах данных по ключевым словам *therapeutic drug monitoring, anti-tuberculosis drug concentration, pharmacokinetic, tuberculosis treatment outcome* («терапевтический лекарственный мониторинг», «концентрация противотуберкулезных препаратов», «фармакокинетика противотуберкулезных препаратов», «лечение туберкулеза») позволил обнаружить более 3000 публикаций, в том числе 10 систематических обзоров (5 с мета-анализом) [29, 33, 35, 48, 49, 52, 57, 59, 64, 70]. Большинство этих публикаций были посвящены экспертному анализу методик ТЛМ и его перспектив в отношении разных препаратов и групп пациентов, исследованиям фармакокинетики отдельных препаратов, оценкам ФК/ФД показателей, диаметрально противоположным мнениям о взаимосвязи концентраций отдельных ПТП с показателями эффективности лечения по результатам небольших наблюдательных и экспериментальных исследований [3, 10, 11, 15, 18, 19, 21-23, 41, 47, 55, 56, 58, 69].

Данные об эффективном применении ТЛМ как новой практики персонализированного ведения больных по сравнению с контролем представлены только в одном исследовании для туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью и одном – для туберкулеза с лекарственной устойчивостью [20, 39]. Так, по результатам ретроспективного когортного

исследования, проведенного Y. Alkabab et al. (2023) в четырех североамериканских штатах с включением 170 пациентов, применение ТЛМ способствовало значимому сокращению сроков лечения и повышению его эффективности у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом; доля больных с конверсией мокроты через 2 месяца лечения в группе ТЛМ составила 87%, в контрольной – 70%, $p = 0,01$; применение ТЛМ позволило сократить сроки прекращения бактериовыделения на 15 дней ($p < 0,001$), общий срок лечения – на 4 дня ($p = 0,04$), более чем в 3 раза увеличивая шансы конверсии мокроты к концу 2-го месяца лечения независимо от наличия полости распада и других факторов негативного прогноза по данным регрессионного анализа (ОШ = 3,05, 95% ДИ 1.35–6.86, $p = 0,007$) [20]. Исследование ТЛМ при МЛУ-туберкулезе показало диаметрально противоположные результаты (более длительные сроки конверсии мокроты и лечения в целом в группе ТЛМ из 49 человек по сравнению с контрольной); следует учесть, что исследование проводилось в 1993–1997 годах, на «заре» внедрения ТЛМ, группы были несопоставимы по тяжести и распространенности процесса (в группе ТЛМ было больше пациентов с генерализованным туберкулезом) [39].

Исследований по оценке клиничко-экономического эффекта применения ТЛМ не обнаружено.

Основными препятствиями к внедрению ТЛМ на современном этапе, по мнению экспертов и результатам электронного опроса, являются высокая стоимость исследования, технические и организационные сложности, недостаток знаний широкого круга врачей о ТЛМ и отсутствие упоминания этой методики в клинических рекомендациях.

Таким образом, ТЛМ является одной из наиболее перспективных технологий, способных значительно улучшить результаты лечения самых сложных категорий больных туберкулезом и оптимизировать процесс лечения. Целевыми популяциями для внедрения методики являются больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, тяжелой поликоморбидной патологией; дети и подростки, пациенты пожилого и старческого возраста с замедленным ответом на лечение и высоким риском тяжелых нежелательных реакций.

Для эффективного внедрения ТЛМ необходимо совершенствование доказательной базы (проведение контролируемых исследований по оценке практических и экономических результатов его применения в российских условиях), разработка оптимальных методик, позволяющих увеличить доступность этой технологии для максимального числа противотуберкулезных учреждений

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. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Литвинов В.И. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий / Под ред. Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова // М.: МНПЦБТ. – 2021. – 504 с.
3. Винокурова М.К., Догорова О.Е., Малогулова И.Ш., Павлова Е.С. Определение концентрации изониазида в сыворотке крови больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Т. 3. – № 2. – С. 75–79.
4. Иванова Д.А., Белиловский Е.М., Богородская Е.М. и др. Влияние сопутствующей патологии на исходы лечения больных туберкулезом // *Терапевтический архив*. – 2024. – Т. 96. – № 8. – С. 790–796. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202812
5. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукуеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.
6. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. В.И. Петрова, Д.А. Сычева, А.Л. Хохлова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 816 с. – DOI:10.33029/9704-8266-7-CP2-2024-1-816.
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» / Утв. Минздравом России. – 2024. – Электронный доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/16_3
8. Краснова Н.М., Кравченко А.Ф., Валь Н.С. Принципы рациональной терапии туберкулеза // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15. – № 27. – С. 20–26. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-20-26
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. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекция при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. – М., 2003. – 20 с.
11. Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можожкина Г.Н. и др. Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в контексте фармакокинетики противотуберкулезных препаратов как основа персонализированного лечения. Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 18–23. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-4-18-23>

12. Поручение Министра здравоохранения Российской Федерации: поручение от 07.02.2023 № 19.
13. Приказ Минздрава России от 12.10.2003 № 494 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов». – Электронный доступ: <https://docs.cntd.ru/document/901880261>
14. Толкачев Б.Е., Стрыгин А.В., Аникеев И.С. Терапевтический лекарственный мониторинг с использованием метода «высушенной капли»: проблемы и перспективы // *Лекарственный вестник*. – 2021. – Т. 15. – № 3 (83). – С. 13-20.
15. Чубарян В.Т. Использование особенностей фармакокинетики противотуберкулезных препаратов с целью оптимизации комбинированной терапии больных туберкулезом легких: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2006. – 206 с.
16. Эпидемиология, профилактика и лечение туберкулеза в г. Москве, 2022 г. / Под ред. Е.М. Богородской. – М.: МНПЦБТ, 2023. – 294 с.
17. Alffenaar J.C., Akkerman O.W., Tiberi S. et al. Global Tuberculosis Network Bedaquiline study group. Should we worry about bedaquiline exposure in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis? // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, № 2. – P. 1901908. doi: 10.1183/13993003.01908-2019.
18. Alffenaar J.C., Gumbo T., Dooley K.E. et al. Integrating pharmacokinetics and pharmacodynamics in operational research to end tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 70, № 8. – P. 1774-1780. doi: 10.1093/cid/ciz942.
19. Alffenaar J.C., Tiberi S., Verbeeck R.K. et al. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis: practical application for physicians // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 104-105. doi: 10.1093/cid/ciw677.
20. Alkabab Y., Warkentin J., Cummins J. et al. Therapeutic drug monitoring and TB treatment outcomes in patients with diabetes mellitus // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2023. – Vol. 27, № 2. – P. 135-139. doi: 10.5588/ijtld.22.0448.
21. Alsultan A., Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update // *Drugs*. – 2014. – Vol. 74, № 8. – P. 839–854. doi: 10.1007/s40265-014-0222-8.
22. Amorim G., Haas D.W., Cordeiro-Santos M. et al. Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brazil network. Estimating optimal therapeutic drug levels of anti-tuberculosis medications based on treatment safety and effectiveness // *MedRxiv*. – 2024. – 2024.08.30.24312723. – Preprint. doi: 10.1101/2024.08.30.24312723.
23. Anderson G., Vinnard C. Diagnostic accuracy of therapeutic drug monitoring during tuberculosis treatment // *J. Clin. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 62, № 10. – P. 1206-1214. doi: 10.1002/jcph.2068.
24. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents // *J. Infect. Chemother.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 319-329. doi: 10.1016/j.jiac.2015.02.001.
25. Avataneo V., D'Avolio A., Cusato J. et al. LC-MS application for therapeutic drug monitoring in alternative matrices // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2019. – Vol. 166. – P. 40-51. doi: 10.1016/j.jpba.2018.12.040.
26. Bolhuis M.S., van Altena R., van Hateren K. et al. Clinical validation of the analysis of linezolid and clarithromycin in oral fluid of patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, № 8. – P. 3676-3680. doi: 10.1128/AAC.00558-13.
27. Clinical standards for the dosing and management of TB drugs // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2022. – Vol. 26, № 6. – P. 483-499.
28. Cooper R., Houston S., Hughes C., Johnston J.C. Treatment of active tuberculosis in special populations. Chapter 10 // *Canad. J. Respir., Crit. Care and Sleep Med.* – 2022. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 149-166. <https://doi.org/10.1080/24745332.2022.2039500>.
29. Daskapan A., Idrus L.R., Postma M.J. et al. A systematic review on the effect of HIV infection on the pharmacokinetics of first-line tuberculosis drugs // *Clin. Pharmacokinet.* – 2019. – Vol. 58, № 6. – P. 747-766. doi: 10.1007/s40262-018-0716-8.
30. Dheda K., Lenders L., Magombedze G. et al. Drug-penetration gradients associated with acquired drug resistance in patients with tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198, № 9. – P. 1208-1219. doi: 10.1164/rccm.201711-2333OC.
31. Evans D.A., Manley K.A., Mckusick V.A. Genetic control of isoniazid metabolism in man // *Br. Med. J.* – 1960. – Vol. 2, № 5197. – P. 485-491. doi: 10.1136/bmj.2.5197.485.
32. Fuchs A., Csajka C., Thoma Y. et al. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools // *Clin. Pharmacokinetics*. – 2013. – Vol. 52, № 1. – P. 9-22. doi:10.1007/s40262-012-0020-y.
33. Gafar F., Wasmann R.E., McIlleron H.M. et al. Global estimates and determinants of antituberculosis drug pharmacokinetics in children and adolescents: a systematic review and individual patient data meta-analysis / Global Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in Pharmacokinetics of Anti-TB Drugs // *Eur. Respir. J.* – 2023. – Vol. 61, № 3. – P. 2201596. doi: 10.1183/13993003.01596-2022.
34. Ghimire S., Bolhuis M.S., Sturkenboom M.G.G. et al. Incorporating therapeutic drug monitoring into the World Health Organization hierarchy of tuberculosis diagnostics // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – P. 1867-1869. doi:10.1183/13993003.00040-2016.
35. Hong B.L., D'Cunha R., Li P. et al. A Systematic review and meta-analysis of isoniazid pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with tuberculosis // *Clin. Ther.* – 2020. – Vol. 42, № 11. – P. e220-e241. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.09.009.
36. Kafle M.P. Treating tuberculosis in special situations // *Bangladesh J. Med.* – 2024. – Vol. 35, № 20. – P. 141-142. <https://doi.org/10.3329/bjm.v35i20.73388>.

37. Laniado-Laborín R. Tuberculosis in special situations: liver and renal disease, pregnancy, extrapulmonary tuberculosis, tuberculosis in immunosuppressed individuals other than HIV, tuberculosis, and diabetes // *Tuberculosis: a clinical practice guide*. – 2020. – Vol. 1. – P. 59. <https://doi.org/10.2174/978981148851120010010>.
38. Lee K., Jun S.H., Choi M.S. et al. Application of the isoniazid assay in dried blood spots using the ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Clin. Biochem.* – 2017. – Vol. 50, № 15. – P. 882-885. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.04.010.
39. Li J., Burzynski J.N., Lee Y.A. et al. Use of therapeutic drug monitoring for multidrug-resistant tuberculosis patients // *Chest*. – 2004. – Vol. 126, № 6. – P. 1770-1776. doi: 10.1378/chest.126.6.1770.
40. Lin B., Hu Y., Xu P. et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid // *Front Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 967311. doi: 10.3389/fpubh.2022.967311.
41. Maranchick N.F., Peloquin C.A. Role of therapeutic drug monitoring in the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2024. – Vol. 36. – P. 100444. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100444.
42. Margineanu I., Akkerman O., Cattaneo D. et al. Practices of therapeutic drug monitoring in tuberculosis: an international survey // *Eur. Respir. J.* – 2022. – Vol. 59, № 4. – P. 2102787. doi: 10.1183/13993003.02787-2021.
43. Martson, A.-G., Burch, G., Ghimire, S. et al. Therapeutic drug monitoring in patients with tuberculosis and concurrent medical problems // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 23-39. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1836158>.
44. Mave V., Kadam D., Gaikwad S. et al. Measuring TB drug levels in the hair in adults and children to monitor drug exposure and outcomes // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 52-60. doi: 10.5588/ijtld.20.0574.
45. Medellín-Garibay S.E., Correa-López T., Romero-Méndez C. et al. Limited sampling strategies to predict the area under the concentration-time curve for rifampicin // *Ther. Drug Monit.* – 2014. – Vol. 36, № 6. – P. 746-751. doi: 10.1097/FTD.0000000000000093.
46. Mehta J.B., Shantaveerapa H., Byrd R.P.J. et al. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1520-1524.
47. Meloni M., Corti N., Müller D. et al. Cure of tuberculosis despite serum concentrations of antituberculosis drugs below published reference ranges // *Swiss Med. Wkly.* – 2015. – Vol. 145. – P. w14223. doi: 10.4414/sm.w.2015.14223.
48. Metwally A.S., El-Sheikh S.M.A., Galal A.A.A. The impact of diabetes mellitus on the pharmacokinetics of rifampicin among tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis study // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2022. – Vol. 16, № 2. – P. 102410. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102410.
49. Mota L., Al-Efraij K., Campbell J.R. et al. Therapeutic drug monitoring in anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 6. – P. 819-826. doi: 10.5588/ijtld.15.0803.
50. Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 200. – P. e93–e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST.
51. Nahid P., Dorman S.E., Alipanah N. et al. Treatment of drug-susceptible tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63. – P. e147–e195. doi:10.1093/cid/ciw376.
52. .Pasipanodya J.G., Srivastava S., Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55. – P. 169-177.
53. Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis // *Drugs*. – 2002. – Vol. 62, № 15. – P. 2169-2183. doi: 10.2165/00003495-200262150-00001.
54. Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring of the antimycobacterial drugs // *Clin. Lab. Med.* – 1996. – Vol. 16, № 3. – P. 717-729.
55. Pranger A.D., van Altena R., Aarnoutse R.E. et al. Evaluation of moxifloxacin for the treatment of tuberculosis: 3 years of experience // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 888-894. doi: 10.1183/09031936.00176610.
56. Ramachandran G., Chandrasekaran P., Gaikwad S. et al. Subtherapeutic rifampicin concentration is associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes / Cohort for Tuberculosis Research by the Indo-US Partnership (CTRIUMPh) Team // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 70, № 7. – P. 1463-1470. doi: 10.1093/cid/ciz380.
57. Rao P.S., Modi N., Nguyen N.T. et al. Alternative methods for therapeutic drug monitoring and dose adjustment of tuberculosis treatment in clinical settings: a systematic review // *Clin. Pharmacokinet.* – 2023. – Vol. 62, № 3. – P. 375-398. doi: 10.1007/s40262-023-01220-y.
58. Sarkar M., Sarkar J. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2024. – Vol. 80, № 11. – P. 1659-1684. doi: 10.1007/s00228-024-03749-8.
59. Sileshi T., Tadesse E., Makonnen E., Aklilu E. The impact of first-line anti-tubercular drugs' pharmacokinetics on treatment outcome: a systematic review // *Clin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1-12. doi: 10.2147/CPAA.S289714.
60. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis / (WHO/CDS/TB/2018.6). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – Geneva: World Health Organization, 2018.
61. Thomas T.A., Lukumay S., Yu S. et al. Rifampin urinary excretion to predict serum targets in children with tuberculosis: a prospective diagnostic accuracy study // *Arch. Dis. Child.* – 2023. – Vol. 108, № 8. – P. 616-621. doi: 10.1136/archdischild-2022-325250.

62. Thu N.Q., Tien N.T.N., Yen N.T.H. et al. Push forward LC-MS-based therapeutic drug monitoring and pharmacometabolomics for anti-tuberculosis precision dosing and comprehensive clinical management // *J. Pharm. Anal.* – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 16-38. doi: 10.1016/j.jpha.2023.09.009.
63. Trentalange A., Borgogno E., Motta I. et al. Rifampicin and isoniazid maximal concentrations are below efficacy-associated thresholds in the majority of patients: time to increase the doses? // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2021. – Vol. 57, № 3. – P. 106297. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106297.
64. Van den Elsen S.H.J., Oostenbrink L.M., Heysell S.K. et al. Systematic review of salivary versus blood concentrations of antituberculosis drugs and their potential for salivary therapeutic drug monitoring // *Ther. Drug Monit.* – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 17-37. doi: 10.1097/FTD.0000000000000462.
65. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities / Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – Geneva: World Health Organization, 2024.
66. WHO. Global Tuberculosis Report 2024. – Geneva: World Health Organization, 2024. – P. 1-68. – URL: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/
67. WHO Operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization; 2022.
68. WHO Operational Handbook on Tuberculosis: Module 4: Treatment: drug-resistant tuberculosis treatment / Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – Geneva: World Health Organization, 2020.
69. Wilby K.J., Hussain F.N. A review of clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships and clinical implications for drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2020. – Vol. 45. – P. 305-313. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00604-5>.
70. Xavier R.M., Sharumathi S.M., Kanniyappan P.A. et al. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of anti-tuberculosis medications: a systematic review of their feasibility and clinical utility // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2023. – Vol. 141. – P. 102367. doi: 10.1016/j.tube.2023.102367.

Об авторах

Иванова Диана Александровна – ученый секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт Городского клинико-диагностического центра ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел.: +7 (499) 269-14-10

e-mail: d-ivanova@list.ru

Литвинова Наталья Витальевна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел.: +7 (499) 269-14-10

e-mail: natali.litwinowa2015@yandex.ru

Кубракова Елена Петровна – заведующая туберкулезным легочным отделением филиала по СЗАО ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 38

Тел.: +7 (499) 190-04-11

e-mail: doccpk75@mail.ru

Юровская Екатерина Игоревна – врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического отделения филиала по СЗАО ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 38

Тел.: +7 (499) 190-04-11

e-mail: dr.the_end_tb@mail.ru

Митрофанова Юлия Юрьевна – редактор отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел.: +7 (499) 269-14-10

e-mail: yuyumit@yandex.ru