

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

О.В. Родина

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

ADVERSE EVENTS OF CHEMOTHERAPY IN TUBERCULOSIS WITH MULTIDRUG RESISTANT MYCOBACTERIA

O.V. Rodina

В обзоре представлены современные сведения о распространении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в мире и в России, дан анализ литературных данных о нежелательных побочных явлениях при его лечении, их частоте и видах, методах прогнозирования и предотвращения.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, химиотерапия, нежелательные явления

The review presents current information on the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in the world and in Russia, analyzes the literature data on adverse events of its treatment, their frequency and types, methods of prediction and prevention.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, chemotherapy, adverse events

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – мировое и российское бремя и новые подходы к химиотерапии

Согласно оценкам ВОЗ [8, 113, 114], проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) сохраняет свою актуальность для здравоохранения в мировом масштабе. Предполагается, что ежегодно в мире 580 тыс. больных заболевает туберкулезом с МЛУ возбудителя. Наибольшая доля глобального бремени приходится на три страны: Индию (27%), Китай (14%) и Российскую Федерацию (8%). Доля случаев заболевания туберкулезом с МЛУ или устойчивостью МБТ к рифампицину во всем мире составила 3,3% среди новых случаев и 17,7% среди ранее пролеченных случаев туберкулеза и была наиболее высока (свыше 50% среди ранее пролеченных случаев) в странах бывшего Советского Союза [11]. Характерной чертой является высокая смертность: согласно оценке ВОЗ, риск больного туберкулезом с МЛУ МБТ умереть от туберкулеза составляет не менее 40%. Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ около 9–10% составляют пациенты с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (ШЛУ МБТ, когда ЛУ, помимо рифампицина и изониазида, развивается также к инъекционным препаратам и фторхинолонам), что особо неблагоприятно сказывается на исходах лечения и является одной из самых серьезных проблем современной фтизиатрии [8].

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ, что обусловлено относительно высокой заболеваемостью туберкулезом и высокой долей туберкулеза с МЛУ среди больных как впервые выявленных, так и среди случаев повторного лечения. В России доля впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ достигла в 2019 году 32,9%, а больных с рецидивами туберкулеза – 54,8% (от числа обследованных на лекарственную чувствительность возбудителя). При этом число зарегистрированных для лечения случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ постоянно растет, составив в 2016 году 3157 чел., в 2017-м – 3434 чел., в 2018-м – 4775 чел. и в 2019 году – 5347 чел., или 36,3% зарегистрированных для лечения впервые выявленных пациентов и рецидивов туберкулеза с МЛУ МБТ [32].

Доля успешного лечения больных туберкулезом с МЛУ, зарегистрированных в мире в 2015 году, составляет 54%, что существенно ниже целевого показателя глобального плана «Остановить туберкулез» (75%) [65]. Доля успешного лечения больных туберкулезом с ШЛУ составила 33% [113].

В России когорта больных туберкулезом, зарегистрированных в 2017 году для лечения по IV и V режимам химиотерапии, составила 26 379 чел., эффективный курс зарегистрирован у 56,1%, неэффективный – у 12,5%, умерли от туберкулеза 5,8%, от иных причин – 10,3%, прервали лечение 9,3%, выбыли 4,2% и продолжают лечение на 01.01.2020 г. 1,6%. При этом наиболее

низкая результативность лечения отмечена при V режиме химиотерапии (2720 чел.) – 48,5%, при значительно более высоком уровне неэффективного лечения (17,5%), смертности от туберкулеза (17,4%) и от других причин (8,7%), 10,9% прервавших лечение и 3,0% выбывших [10].

Максимальное выявление и охват эффективным лечением этих больных – одно из основных направлений борьбы с туберкулезом в настоящее время и в ближайшей перспективе. С целью существенного повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ, согласно проекту ВОЗ «End TB» [65, 74], планируется разработать и внедрить во всемирном масштабе новые противотуберкулезные препараты и режимы лечения.

В августе 2018 года опубликован документ ВОЗ «Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ-ТБ/РУ-ТБ)», содержащий революционные изменения в подходах к формированию режима химиотерапии при туберкулезе с МЛУ возбудителя [112], впоследствии детально изложенные в Сводном руководстве по лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью [109].

Эти документы призваны проинформировать руководителей программ по борьбе с туберкулезом и другие заинтересованные стороны в государствах – членах ВОЗ об основных изменениях в режимах химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, вытекающих из результатов оценки новых фактических данных. В нем описаны неотложные шаги, которые необходимо предпринять для того, чтобы лечение больных туберкулезом с МЛУ/РУ МБТ соответствовало «актуальным фактическим данным об эффективности и безопасности».

В частности, пересмотрена классификация противотуберкулезных препаратов, рекомендованных для использования в составе более длительных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ [109].

Препараты перегруппированы по трем категориям и классифицированы «на основании последних данных о соотношении их эффективности и безопасности». В первоочередном порядке рекомендовано назначать препараты группы А – фторхинолон последнего поколения (левофлоксацин или моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид. Во вторую очередь включают в режим препараты группы В (клофазимин и циклосерин/теризидон). При невозможности использования препаратов из групп А и В в режимы химиотерапии включают препараты группы С: этамбутол, деламаид (позиция будет пересмотрена после оценки индивидуальных данных больных из клинического исследования Otsuka 213, которые пока недоступны), пипразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, ПАСК. Режимы химиотерапии рекомендовано составлять таким об-

разом, чтобы в них входили как минимум пять препаратов, считающихся эффективными.

Таким образом, согласно пересмотренным основополагающим принципам ВОЗ, лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя подразумевает новый подход к формированию режимов химиотерапии, с приоритетом определенных препаратов второго и третьего ряда (по прежней классификации ВОЗ от 2009 г.), недавно разрешенных для применения во фтизиатрии. При относительно подтвержденной эффективности таких режимов следует отметить недостаток данных по их безопасности [62, 63, 69].

Понятие о побочных явлениях (реакциях) при приеме лекарственных препаратов. Современные методы оценки тяжести и принципы атрибуции

Термин «неблагоприятная побочная реакция» (НПР) употребляется как перевод термина *adverse drug reaction*, принятого ВОЗ [108] и используемого в России [26]. Согласно определению ВОЗ, нежелательной реакцией считают любую непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, которая возникла при использовании лекарственного препарата в обычной дозе с целью профилактики, лечения или диагностики и для которой установлена причинно-следственная связь с проводимым лечением. Это отличает НПР от более широкого понятия «неблагоприятное явление», которое развивается на фоне лечения, но необязательно связано с ним.

У большинства пациентов, получающих лечение от туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми МБТ, возникает как минимум один побочный эффект. В значительной доле случаев развившаяся нежелательная реакция требует отмены препарата-виновника либо полного прекращения терапии. По данным ВОЗ, как минимум $\frac{2}{3}$ пациентов временно или навсегда прекращают прием по крайней мере одного противотуберкулезного препарата, что влияет на приверженность к лечению [44]. По данным N. Awofeso [48], побочные эффекты были причиной прекращения интенсивной фазы терапии до 23% пациентов. В другом исследовании [61] прекратили лечение из-за нежелательных реакций, вызванных противотуберкулезными препаратами, 24,4% пациентов. Результаты исследования S.Yadav и соавт. [117] показывают, что нежелательные реакции являются ключевым фактором несоблюдения режимов лечения, причиной распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Методы оценки тяжести побочных явлений

Стандартизированных критериев отмены противотуберкулезных препаратов нет. Иногда для оценки степени тяжести нежелательных реакций, развившихся на фоне химиотерапии по поводу туберкулеза, используют критерии токсичности Национального Института рака (США) (*National Cancer Institute CTCAE*) [59], разработанные для оценки тяжести нежелательных реакций в ходе противоопухолевой терапии.

Во фтизиатрической практике широко применяют также критерии DMID (*Division of Microbiology and Infection Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, США*) – стандартизированные и часто используемые таблицы токсичности, которые были разработаны для клинических исследований антибиотиков [64]. Критерии сгруппированы по системам органов. Для нежелательных реакций определяют четыре степени тяжести по клинико-лабораторным показателям (первая – минимальные проявления, четвертая – наиболее тяжелая, связанная с угрозой жизни) в соответствии со специальной таблицей. Пятая степень тяжести соответствует смерти больного вследствие нежелательной реакции. Любое клиническое явление, сочтенное клиницистом серьезным или угрожающим жизни, следует считать явлением четвертой степени.

Клинические явления, расцениваемые как серьезные или угрожающие жизни, включают (но не ограничиваются ими) следующие события: судороги, кома, тетания, диабетический кетоацидоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, диффузные петехии, паралич, острый психоз, тяжелая депрессия, 3–4 степени тяжести по этим критериям требуют отмены препарата-виновника.

Принципы атрибуции побочных явлений

Для оценки причинно-следственной между предполагаемым препаратом-виновником и развившейся нежелательной побочной реакцией принято использовать классификацию ВОЗ, согласно которой выделяют следующие 6 степеней вероятности такой связи: определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, не классифицируемая [97, 108]. В Российской Федерации широко применяются методические рекомендации Росздравнадзора [19], для определения степени достоверности используют различные подходы, чаще всего алгоритм Наранжо (C.A. Naranjo) [89]. Определенное число баллов, которые начисляют, в зависимости от того или иного ответа, на 10 (алгоритм C.A. Naranjo) или 5 (алгоритм F.E. Karch, L. Lasagna) [77] вопросов, соответствует определенной степени достоверности.

В странах Европейского Союза используют «систему АВО», при которой выделяют три степени достоверности. Для определения степени достоверности взаимосвязи «лекарство – НПР» по этиологическому и диагностическому признакам используют также модель-схему С. Benichou [49]. Эти методы применяются и во фтизиатрической практике, однако имеют меньшее значение в связи с особенностями противотуберкулезной терапии.

Для лечения больных туберкулезом назначается одновременно несколько противотуберкулезных препаратов, имеющих зачастую похожий спектр нежелательных реакций. Часть реакций (например, аллергические, гастроинтестинальные) возникает через небольшой промежуток времени от момента первого приема препарата, и установить причинно-след-

ственную связь между назначением препарата и возникшей нежелательной реакцией несложно. Некоторые реакции, например, гиперурикемию, можно связать с назначением только одного препарата – пиразинамида. Однако значительная часть токсических реакций (кардиотоксические, нейротоксические, миелотоксические, нефротоксические) требует длительного накопления препарата, и развиваются они через несколько недель, а иногда и месяцев после начала его приема. Выведение из организма препарата также происходит медленно, и связь между временем назначения и возникновением симптомов, временем отмены и купированием реакции в этих случаях не прослеживается. По-прежнему большое значение имеют опыт врача и знания о спектре наиболее частых реакций, вызываемых каждым противотуберкулезным препаратом [18].

Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов, традиционно используемых для лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя

Противотуберкулезная химиотерапия, применяемая для лечения больных с устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам основного ряда, из-за вынужденной длительности лечения, обязательной поликомпонентности и особенностей противотуберкулезных препаратов приводит к значительному числу побочных эффектов. Так, по данным Э. Ливчане, частота нежелательных реакций составляет 72,8%. В исследовании показано, что возникновение нежелательных реакций на противотуберкулезную терапию достоверно снижает эффективность лечения по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада [22]. В.Ю. Мишин отмечает побочные реакции на терапию у 42,9% пациентов данной категории [24], Е. Bloss с соавт. – у 79% включенных в исследование больных [51], по данным В. Bhushan с соавт., общая частота нежелательных реакций составляла 81,2% [50], Y. Zhang с соавт. выявили нежелательные реакции у 90,7% пациентов, получавших лечение по поводу туберкулеза с МЛУ возбудителя [118].

Нежелательные реакции – общая частота развития

Каждый из противотуберкулезных препаратов имеет свой спектр НПР, часто перекрывающийся, поэтому корректнее говорить о НПР, свойственных режимам, либо о типах НПР с несколькими возможными виновниками.

В исследовании Е. Nathanson с соавт., объединившем данные о лечении 818 пациентов с МЛУ МБТ в пяти медицинских центрах разных стран, 2,1% пациентов прекратили лечение из-за нежелательных реакций, в 30% случаев был вынужденно отменен как минимум один противотуберкулезный препарат. Самыми частыми были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), головокружение, артралгия, снижение слуха. Причиной каждой из зарегистрированных нежелательных реакций могли быть несколько возможных препаратов-виновников [90].

В диссертационное исследование Э. Ливчане были включены 254 пациента, нежелательные реакции зарегистрированы у 72,8%, клинические и лабораторные признаки их отличались разнообразием, однако самым частым было побочное действие на ЖКТ, почки, центральную нервную систему и слуховой аппарат [22].

В исследование S.S. Shin были включены 244 пациента с МЛУ МБТ, нежелательные реакции по клиническим и лабораторным данным были зарегистрированы у 73,3%, больше (74,8%) – у приверженных лечению пациентов (принявших не менее 80% доз) [99].

В исследование E. Bloss и соавт. включены 1027 пациентов, нежелательные реакции зарегистрированы у 79%. Самыми частыми были гастроинтестинальные нежелательные реакции, самыми серьезными – психотические реакции, токсический гепатит и нефротоксические реакции [51].

Из 266 пациентов с МЛУ МБТ, включенных в исследование А.С. Алмагамбетовой и соавт., нежелательные реакции осложнили лечение 38,5% больных. Самыми частыми были желудочно-кишечные расстройства, артриты и артралгии, аллергические дерматиты и психические нарушения [1].

Диссертационное исследование Г.А. Мусабековой посвящено исследованию переносимости противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом с лекарственно-устойчивыми МБТ, получавших лечение препаратами от разных производителей по программе DOTS-Plus. Переносимость, по мнению автора, зависела от качества препаратов и непосредственным образом отражалась на результатах лечения [25].

В исследовании K.B. Rathod и соавт. наиболее частыми нежелательными реакциями признаны диспептические, ототоксические, психотические реакции. Общая частота нежелательных реакций в этом исследовании составляла около 34% у 265 пациентов [105].

О нежелательных реакциях на противотуберкулезные препараты сообщили 46,7% пациентов в исследовании S. Yadav и соавт., включившем 120 пациентов [117].

В исследовании B. Bhushan нежелательные реакции зарегистрированы у 81,16% из 207 пациентов. Чаше других наблюдались желудочно-кишечные расстройства, гепатит, нарушение слуха, артралгия, психоз [50].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, чаще всего возникают и имеют наибольшее клиническое значение следующие нежелательные реакции:

Аллергические нежелательные реакции

Спектр аллергических реакций разнообразен – от бессимптомной незначительной (менее 20%) эозинофилии периферической крови и локальных легко купируемых кожных проявлений до тяжелых, иногда фатальных генерализованных токсико-аллергических реакций, таких как анафилактический

шок, бронхоспазм, отек Квинке, распространенная крапивница, эозинофилия периферической крови 20% и более, системная аллергическая реакция (сыпь, лихорадка, поражение внутренних органов). Тяжесть проявлений аллергической реакции не зависит от дозы, определяется типом иммунного ответа.

Частота аллергических реакций, по данным разных авторов, находится в широком диапазоне. Д.А. Ивановой [14] описаны все перечисленные выше виды аллергических реакций, развившиеся у впервые выявленных больных в 50,6% случаев, в спектре тяжелых нежелательных реакций аллергические составляли 20,8%.

В исследовании Э. Ливчане доля аллергических реакций составила 12,6% [22], по данным А.С. Алмагамбетовой с соавт. [1], аллергические дерматиты входили в число наиболее частых нежелательных реакций, их доля составляла 17,9%. Частота аллергических реакций по наблюдениям Н.П. Докторовой и соавт. составляла 26,7% [13].

По данным Баласанянц Г.С. с соавт., частота аллергических реакций на противотуберкулезные препараты возрастает в группах риска: до 45% – у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом, до 42% – у пациентов с сопутствующей патологией печени и почек, до 32% – у работников медицинских учреждений. Повышают риск развития аллергических реакций нерегулярный прием препаратов в анамнезе, хронические формы туберкулеза [2].

В исследовании S. Habibech и соавт. описаны тяжелые случаи нежелательных иммунно-аллергических реакций, таких как крапивница, гематологические реакции и почечная недостаточность, зарегистрирован один случай смерти, связанный с иммунно-аллергической почечной недостаточностью [71].

S. Khan с соавт. описали клинический случай генерализованной реакции гиперчувствительности на несколько препаратов резервного ряда, развившийся у пациентки с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией и потребовавший неотложной помощи [79].

Виновником аллергической реакции может быть любой лекарственный препарат [34], но чаще она возникает на вещества, имеющие большую молекулярную массу, в первую очередь это антибиотики. Среди противотуберкулезных препаратов наиболее частыми виновниками аллергических реакций являются аминогликозиды, капреомицин, несколько реже рифампицин, фторхинолоны.

Гепатотоксические нежелательные реакции

Поражение печени – одна из наиболее частых нежелательных реакций при лечении туберкулеза. Лекарственное поражение печени может проявляться незначительным бессимптомным повышением показателей аминотрансфераз, купируемым гепатопротекторами, но возможны и тяжелые fulminantные формы токсического гепатита, заканчивающиеся печеночной недостаточностью и смертью пациента.

По данным многочисленных исследований, частота гепатотоксических реакций варьирует в большом диапазоне – от 2,5% до 62,5% случаев. Такая разница результатов объясняется тем, что в одних случаях фиксируют все реакции, включая бессимптомное повышение показателей функции печени в биохимическом анализе крови, в других – учитывают только наиболее тяжелые, угрожающие жизни. В статье М. Kargar [78] обобщены многочисленные исследования (21 источник), почти в каждом из которых в числе нежелательных реакций был зарегистрирован гепатит (от 2,5 до 45,3%).

Изучая случаи лекарственного поражения печени, Q.P. Ge и соавт. пришли к заключению, что среди различных схем химиотерапии к наибольшей частоте (20,7%) гепатотоксических реакций приводила комбинация ПАСК, пиразинамида и протионамида [68].

По данным Д.А. Ивановой, гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных наблюдали в 60,6% случаев, среди реакций 3 – 4-й степеней тяжести по критериям DMID случаи лекарственного гепатита составляли 29,8% [14].

В исследовании Э. Ливчане на фоне лечения препаратами резервного ряда клинические проявления нарушения функции печени наблюдали лишь у 6,7% больных, однако, по лабораторным данным, признаки токсического повреждения печени, в большинстве случаев бессимптомного, наблюдали у 120 из 254 больных – 47,2%. Наиболее гепатотоксичным признано сочетание ПАСК и протионамида с пиразинамидом [22].

В исследовании А.В. Мордык токсические гепатиты развились у 62,5% пациенток, получавших лечение по поводу генитального туберкулеза [29].

Поражение печени как нежелательная реакция на противотуберкулезные препараты зарегистрировано у 32,2% пациентов и являлось самой частой нежелательной реакцией в исследовании Ф.К. Ташпулатовой [36].

Гепатотоксичность, индуцированная противотуберкулезной терапией, зарегистрирована у 26% пациентов в исследовании Н.К. Khojaro и соавт., где также были определены факторы риска развития лекарственного поражения печени [80].

Наибольшее значение для предотвращения гепатотоксических реакций имеют прогнозирование и медикаментозная профилактика. С целью оценки риска развития лекарственного поражения печени на фоне лечения туберкулеза для целевой профилактики и мониторинга Д.А. Ивановой разработана анкета с чувствительностью 80% и специфичностью 75% [14, 75]. Тактика подбора схемы лечения больным с развившимся токсическим гепатитом, рекомендации по медикаментозной коррекции, показания к назначению глюкокортикостероидов, возможности применения экстракорпоральных методов детоксикации, вопросы ведения больных с острой печеночной недостаточностью приведены в работе Д.А. Ивановой и М.В. Титюхиной [19]. Для купирования гепатотоксических реак-

ций используют гепатопротекторы, в частности, адеметионин [3]. Для нивелирования нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты и коррекции метаболических нарушений применяют методы экстракорпоральной детоксикации в комплексе с различными вариантами энтерального питания [37].

Указание на гепатотоксические реакции как на вероятный побочный эффект имеется в инструкциях по применению большинства противотуберкулезных препаратов [34], однако наиболее часто их связывают с приемом пиразинамида, изониазида, рифампицина, ПАСК, этионамида. Реже возникают, но не исключены гепатотоксические реакции на прием фторхинолонов, этамбутола, бедаквилина, линезолида, циклосерина.

Ото- и вестибулотоксические нежелательные реакции

Ото- и вестибулотоксические реакции проявляются шумом в ушах, заложенностью, снижением слуха, головокружением. Угрозы жизни такие реакции не представляют, но они могут существенно ухудшить качество жизни, привести к инвалидизации пациента. Частота ото- и вестибулотоксических реакций, по данным разных авторов, находится в диапазоне 5,7–45%: 11% – у Д.А. Ивановой [14], 12,9% – по данным Э. Ливчане [22], у 16,3% (75 из 460) пациентов, включенных в исследование Y.K. Avong [47], в 5,7% случаев – у K.B. Rathod и соавт. [96], у 45% пациентов – по данным E. Sagwa (им при этом отмечена более высокая частота у ВИЧ-инфицированных) [98], у 12% пациентов – в исследовании E. Nathanson и соавт. [90].

Ото- и вестибулотоксические реакции наиболее часто связывают с приемом аминогликозидов и капреомицина, значительно реже – с приемом моксифлоксацина, азитромицина.

Гастроинтестинальные нежелательные реакции

Гастроинтестинальные реакции, а именно различные проявления диспепсии (тошнота, рвота, снижение аппетита), диарея возникают довольно часто – у 21,7–32,9% пациентов, получающих лечение по поводу туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. У ВИЧ-инфицированных этот показатель достигает 64% [89].

В большинстве случаев эти реакции имеют легкое течение и купируются назначением терапии сопровождения и коррекцией диеты. Исключением является диарея, связанная с *Clostridium difficile*. Риск диареи, ассоциированной с *C. difficile*, связан с применением фторхинолонов, увеличивается с возрастом пациента, длительностью пребывания в стационаре и при использовании нозогастрального питания [56]. В тяжелых случаях течения антибиотикоассоциированного колита, вызванного *C. difficile*, может возникнуть угроза жизни вследствие тяжелых водно-электролитных нарушений, требуется лечение в условиях реанимации [14].

По мнению большинства авторов, нежелательные реакции, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта при лечении туберкулеза с МЛУ возбудителя, являются самыми частыми, таких пациентов 21,7% (100 из 460) у Y.K. Avong

с соавт. [47], 29,4% – в исследовании G.S. Damasceno [61], 34,7% – по результатам исследования А.С. Алмагамбетовой [1], у 44,9% больных, включенных в исследование Э. Ливчане [22], 32,8% – у E. Nathanson с соавт. [90].

Чаще всего гастроинтестинальные реакции связывают с приемом протиионамида, ПАСК. Диарея, антибиотикоассоциированный колит, в т.ч. ассоциированный с *Clostridium difficile*, развивается на фоне назначения антибиотиков широкого спектра действия, в первую очередь фторхинолонов, амокси-клава, линезолида.

Артралгии как нежелательные реакции

Причиной развития артралгий на фоне противотуберкулезной терапии могут быть гиперурикемия при лечении пирозинамином либо тендинопатии, возникающие на фоне лечения фторхинолонами [82,104]. Частота артралгий, по данным разных авторов, составляет 8,3–21,8%, у ВИЧ-инфицированных – до 28% (21,8% – у А.С. Алмагамбетовой [1], 8,3% – у Э. Ливчане [22], 14,9% – в исследовании Ф. К. Ташпулатовой [36], 28% – у ВИЧ-инфицированных по E. Sagwa [98]).

Нефротоксические нежелательные реакции

Нарушение функции почек связано с повышением проницаемости клубочкового фильтра при одновременном снижении клубочковой фильтрации за счет токсических механизмов действия аминогликозидов на почечные клубочки и мезангиальные клетки [85, 88]. Клинически нефротоксические реакции проявляются микрогематурией, альбуминурией, нарушением азотовыделительной функции почек с повышением уровня мочевины и креатинина в б/х анализе крови, развитием острой почечной недостаточности. В наиболее тяжелых случаях поражение почек требует заместительной почечной терапии и может быть причиной смерти пациента. Кроме этого, нарушение концентрационной и фильтрационной функции почек способствует накоплению препаратов и провоцирует другие побочные реакции. При нарушении функции почек доза препаратов, выводимых с мочой, должна быть пересмотрена. Факторами риска являются длительность применения, высокая концентрация, повторные курсы лечения, предшествующие заболевания почек, низкое содержание калия и магния в сыворотке крови, совместное применение с амфотерицином, циклоспорином или диуретиками [70].

Частота нефротоксических реакций, по данным разных исследователей, составляет от 10,3 до 59,4%: у Н.П. Докторовой с соавт. – 16,7% [13], по результатам исследования Д.А. Ивановой – 10,3% [14], по данным С.М. Лепешинной с соавт. – 59,4% [23].

Виновниками нефротоксических реакций чаще всего являются аминогликозиды и капреомицин, реже ПАСК, пиразинамид, перхлорон, имипенем/циластатин.

Нейротоксические нежелательные реакции

Причины возникновения поражения нервной системы у пациентов с туберкулезом разнообразны и могут включать

сам туберкулез, другие сопутствующие заболевания, такие как ВИЧ, недоедание или сахарный диабет, а также некоторые противотуберкулезные препараты [84].

Нейротоксические реакции, возникающие на фоне противотуберкулезной терапии, проявляются периферической полинейропатией, судорожным синдромом либо психическими нарушениями. Развернутый судорожный приступ и психотические нарушения (депрессия, продуктивная психиатрическая симптоматика) являются нежелательными побочными реакциями 3–4-й степени тяжести, требуют обязательной отмены препарата-виновника и проведения соответствующего лечения под наблюдением невролога и психиатра. В остальных случаях тяжесть реакции оценивается по выраженности клинических проявлений, в большинстве случаев лечение может быть продолжено в сочетании с адекватной терапией сопровождения.

Частота нейротоксических реакций составляет 0,2–14,9%: 14,9% – в исследовании А.С. Алмагамбетовой [1], 0,2–12% – по данным обзора Д.А. Ивановой и Ж.Х. Заруди [16]. В исследовании Э. Ливчане отмечено 13,8% нейротоксических реакций разных типов [22], в исследовании Ф.К. Ташпулатовой – 12,4% [36].

Периферическую полинейропатию чаще всего вызывают изониазид, линезолид, циклосерин, эписиндром – циклосерин, изониазид, реже фторхинолоны, перхлорон, причиной психотических реакций может быть циклосерин [92], изониазид. Риск нейротоксических реакций возрастает при наличии сопутствующей психиатрической или неврологической патологии. В исследовании P. Vega большинство пациентов с исходной депрессией испытывали улучшение депрессивных симптомов в течение курса лечения туберкулеза, частота возникновения депрессии, тревоги и психоза во время лечения туберкулеза с МЛУ МБТ составила 13,3%, 12,0% и 12,0% соответственно [106]. Назначение адекватной терапии сопровождения позволяет назначать необходимые препараты даже этой категории больных [103, 105].

Кардиотоксические нежелательные реакции

Кардиотоксические реакции клинически проявляются тахикардией, дестабилизацией АД, кардиалгией, декомпенсацией сердечной недостаточности, удлинением интервала QT, желудочковой тахикардией (*torsades de pointes*), брадикардией. Факторами риска развития кардиотоксической реакции являются низкий уровень калия в крови, заболевания сердца, генетически детерминированное количество HERG-рецепторов в миокарде, сопутствующая медикаментозная терапия [27]. Частота кардиотоксических нежелательных реакций относительно невысока, но их значение велико в связи с возрастающим риском развития жизнеугрожающих состояний. По результатам исследования Д.А. Ивановой, частота кардиотоксических реакций составила 8,8% [14], у пациентов Э. Ливчане зарегистрировано 2,4% кардиотоксических реакций [22].

Подобные реакции составляют, по данным А.В. Мордык [28], от 12,6% до 17,3%, в исследовании Ф.К. Ташпулатовой [36] лечение 11,6% пациентов осложнилось побочным действием на сердечно-сосудистую систему.

Кардиотоксические реакции наиболее часто связывают с приемом фторхинолонов, изониазида, бедаквилина, макролидов. Для предотвращения возможных осложнений терапии, в частности, бедаквилином, ВОЗ рекомендует соблюдать осторожность при приеме этого лекарства и ввести строгие процедуры мониторинга [93]. Эти же рекомендации актуальны при назначении других кардиотоксичных препаратов.

Миелотоксические нежелательные реакции

Среди гематотоксических побочных реакций наиболее значимыми являются цитопенические синдромы. Противотуберкулезные препараты могут вызывать миелосупрессию либо ускоренное разрушение кровяных клеток [15]. При легкой и средней степени миелосупрессии лечение может быть продолжено без отмены предполагаемого препарата-виновника под контролем показателей периферической крови [100].

Тяжелые миелотоксические реакции возникают нечасто, требуют обязательной отмены предполагаемого препарата-виновника, при отсутствии положительной реакции – полная отмена противотуберкулезной терапии (т.к. практически все противотуберкулезные препараты могут быть причиной гематологических нарушений), мониторинг показателей периферической крови, возможно назначение эритропоэтина и колониестимулирующих факторов; при необходимости – трансфузии крови и ее компонентов. Лечение желателно проводить под наблюдением гематолога.

Частота всех миелотоксических реакций составляет 1,2–22,8%. Таких случаев было 11,9% в исследовании Д.А. Ивановой [14]. В исследовании Э. Ливчане гематологические реакции были зарегистрированы у 22,8% пациентов, однако в эту группу были включены все случаи изолированной эозинофилии, что большинством исследователей относится к аллергическим реакциям [22].

В исследовании А. Cheepsattayakorn анемия наблюдалась в 32% случаев, лейкопения с нейтропенией и лимфопенией – у 15% пациентов с очень тяжелым течением туберкулеза [57].

Миелотоксические реакции могут возникнуть на фоне применения любого из противотуберкулезных препаратов, наиболее часто их связывают с приемом линезолида, рифампицина/рифабутина, других противотуберкулезных препаратов, являющихся антибиотиками широкого спектра действия.

Влияние нежелательных побочных реакций на эффективность лечения

Поскольку в режим химиотерапии включают 4–5 и более противотуберкулезных препаратов, то их нежелательное действие может усугубиться.

Развитие НР ассоциируется со снижением шансов абацилирования и закрытия полостей, увеличением сроков интенсивной фазы и повышением летальности – преимущественно вследствие отмены ПТП и нарушения принципа непрерывности ПТХ. По данным А.В. Мордык, развившиеся нежелательные реакции не повлияли на эффективность, но удлин timer сроки лечения [29]; у 44% пациентов Y.K. Avong и соавт. наблюдали широкий спектр НПР, некоторые из них закончились инвалидизацией пациентов или смертью (4 случая из 460) [47]. В исследовании А.С. Vilariça и соавт. нежелательные реакции зарегистрированы у 12,5% пациентов, из них у 4,4% нежелательная реакция была непосредственной причиной смерти [107]. Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов являются одним из основных факторов плохой приверженности к лечению [44, 48].

Фторхинолоны открыли новую эпоху в лечении туберкулеза, однако оказалось и традиционно принято считать, что лечение больных с использованием препаратов резервного ряда хуже переносится и менее эффективно, чем лечение основными противотуберкулезными препаратами [9, 13].

Нежелательные реакции при применении «новых» противотуберкулезных препаратов

Признаки изменения ситуации появились с внедрением ряда новых препаратов с противотуберкулезным действием, которые частично включены в список противотуберкулезных препаратов, а частично не имеют в инструкции показания «туберкулез» и в массовом порядке применяются «*of label*» [83].

Эффективность и токсичность некоторых лекарств, используемых в настоящее время для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, не была полностью оценена [111]. По мнению многих авторов, для большинства препаратов группы V не имеется адекватных доказательств безопасности при длительном применении или эффективности при туберкулезе с МЛУ МБТ.

Бедаквилин – это диарилхинолиновый антибиотик. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*.

Включение **бедаквилина** в схемы лечения больных туберкулезом в качестве противотуберкулезного препарата второго ряда рекомендовано ВОЗ с 2013 года [102, 110, 115], Федеральными клиническими рекомендациями по туберкулезу – с 2015 года [31, 40]. Для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в г. Москве бедаквилин применяют с 2014 года [4]. Клинические исследования препарата начаты в 2008 году и до сих пор не закончены. Препарат рекомендован ВОЗ к широкому применению после завершения IIb фазы испытаний, с учетом подтвержденной высокой эффективности [62]. Добавление бедаквилина к лечению больных с МЛУ/ШЛУ

МБТ повышает частоту успеха лечения этой группы больных туберкулезом.

По данным Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, начавшим использование бедаквилина с 2014 года [6], из 315 больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ к окончанию 24-го месяца эффективный курс отмечен у 73,3%, а в случае полного соблюдения режима химиотерапии – у 84,7% пациентов [7]. При этом повышение эффективности, по сравнению с традиционными режимами, отмечено во всех группах пациентов (впервые выявленные, хронические больные, пациенты с деструктивными процессами, только с МЛУ МБТ или только с ШЛУ МБТ) [42]. Также отмечена хорошая переносимость используемых режимов: серьезные НР отмечены только у 24,6–27,6% пациентов, причем вклад бедаквилина в их развитие не являлся существенным (его отмена из-за НР потребовалась в 2,2% случаев). Спектр НР практически не отличается от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов [7, 20].

В исследовании А.М. Тихонова и соавт., включавшем 70 пациентов, эффективность лечения с применением бедаквилина по показателю прекращения бактериовыделения составила 100% в группе с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ, 89,3% – в группе с ШЛУ МБТ [38].

В ретроспективном исследовании Y. Zhao и соавт. сравнивали результаты лечения в двух сопоставимых группах пациентов с МЛУ МБТ. Пациентам основной группы к схеме лечения присоединили бедаквилин. Неблагоприятный исход имел место у 23,9% пациентов основной группы против 36,2% пациентов группы сравнения. Возобновление бактериовыделения наблюдали у 0,8% пациентов основной группы против 10,3% пациентов группы сравнения [119].

В исследовании N. Ndjeka и соавт. 200 пациентов с пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ в течение 24 недель получали лечение с применением бедаквилина. Курс лечения был завершен как эффективный у 73% пациентов [91].

По результатам метаанализа, объединившего результаты 50 исследований, в которые были включены 12 030 пациентов, у 61% лечение было признано эффективным. Успех лечения был связан с назначением линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина, карбапенемов, бедаквилина и клофазимина. Обнаружена значимая связь между снижением смертности и назначением линезолида, левофлоксацина или моксифлоксацина, бедаквилина [58].

При этом данные о безопасности препарата неоднозначны. Описано увеличение частоты удлинения интервала QTc, гепатотоксических реакций, по сравнению с группой плацебо, увеличение смертности без четкой связи с приемом препарата [63].

До последнего времени имеющийся опыт применения бедаквилина у больных туберкулезом оставался недостаточным для суждения о его безопасности. Стратегии лечения тубер-

кулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ в настоящее время находятся в стадии развития. Новые сокращенные методы лечения, основанные на рекомендованном «бангладешском режиме» [46, 101] или на новых противотуберкулезных препаратах, делаганиде и бедаквилине, могут представлять собой часть будущего сценария. Нужна качественная информация о безопасности и эффективности различных комбинаций лекарств для получения наилучших возможных схем лечения максимально возможной доли пациентов [95]. Анализ собранной информации показал, что бедаквилин является относительно хорошо переносимым препаратом, поскольку его отменяли только у 3,4% и 0,6% пациентов из-за побочных эффектов и удлинения интервала QTc соответственно. Строгий мониторинг ЭКГ остается обязательным [93].

По мнению других исследователей [86], риск внезапной смерти, непосредственно связанной с *torsades de pointe* (TdP), от пролонгирующих QTc лекарств при лечении туберкулеза составляет менее 1%. Таким образом, риск смерти от неэффективной схемы лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ намного превышает риск смерти от аритмии.

В последние годы все большее значение приобретают исследования реальной практики (*“real life study”*) применения противотуберкулезных препаратов, которые лучше представляют пациентов, с которыми клиницистам обычно приходится иметь дело в повседневной деятельности [72].

Такие реальные клинические наблюдения показали, что схемы, основанные на применении бедаквилина и других противотуберкулезных препаратах второго и третьего ряда, хорошо переносятся при туберкулезе с МЛУ МБТ с тяжелой сопутствующей патологией и длительным предшествующим лечением [41, 54].

В ряде случаев по жизненным показаниям требовалось продление приема бедаквилина сверх сроков, рекомендованных производителем. Продолжение исследования показало высокую эффективность и безопасность схем, включающих бедаквилин при более длительном применении препарата [55].

В исследовании L. Guglielmetti сравнивали группы пациентов, получавших стандартный 24-недельный и пролонгированный курс лечения бедаквилином. Никаких существенных различий в исходах или частоте нежелательных явлений между пациентами, получающими стандартное и продолжительное лечение бедаквилином, не наблюдалось. Тяжелые и серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 60% и 18% пациентов соответственно [69].

С целью уточнения эффективности и безопасности схем с включением «новых» препаратов в не экспериментальных условиях было проведено ретроспективное наблюдательное исследование с включением 428 случаев лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, объединяющее опыт нескольких центров [53]. По заключению авторов, схемы, содержащие

бедаквилин, достигли высоких показателей конверсии мокроты и успешного лечения (в сумме – 71,3%) при 5,8% случаев прекращения приема бедаквилина вследствие нежелательных реакций.

Как указано в документе ВОЗ, «фактических данных о безопасности и эффективности длительности приема бедаквилина свыше 6 месяцев было недостаточно для оценки; при более длительном применении бедаквилина у отдельных больных необходимо следовать «лучшим практикам применения препарата не по показаниям» [112]. Согласно существовавшим Федеральным клиническим рекомендациям [39] и изданным в 2020 году Клиническим рекомендациям по туберкулезу у взрослых [21], бедаквилин применяется в составе индивидуализированного IV и V режимов химиотерапии. Чаще всего препарат включают в V режим, назначаемый при лечении пациентов с ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ. Наряду с бедаквилином в этот режим в зависимости от данных лекарственной устойчивости включают другие противотуберкулезные препараты второго ряда (в т.ч. фторхинолоны) и антибактериальные препараты широкого спектра действия с антимикобактериальной активностью (в первую очередь – линезолид).

Линезолид – антибактериальный препарат, оксазолидинон. Селективно ингибирует в бактериях синтез белка. Посредством связывания с бактериальными рибосомами он предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося при синтезе белка важным компонентом процесса трансляции.

Линезолид начали включать в режимы лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом с 2007 года, преимущественно *off-label*, основываясь на высокой эффективности препарата по доклиническим и эмпирическим данным. Согласно данным метаанализа [43], включение линезолида в режим химиотерапии ведет к значимому повышению эффективности лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя, однако до 35% пациентов не могут закончить курс химиотерапии из-за побочных эффектов: миелосупрессии, нейротоксического действия. Как указано в документе ВОЗ, «оптимальная длительность использования линезолида не установлена; применение препарата на протяжении по меньшей мере 6 месяцев показало высокую эффективность, однако возникающая токсичность может ограничивать применение данного препарата» [112]. Данные о частоте нежелательных реакций на фоне режимов с включением линезолида вариабельны и, несмотря на наличие отечественного опыта его использования [5], детально не изучены ранее в российской популяции.

Фторхинолоны 4-го поколения (моксифлоксацин) – антибактериальное средство широкого спектра бактерицидного действия. Ингибирует топоизомеразу II (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV – ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации микобактериаль-

ной ДНК. Нарушает синтез ДНК микробной клетки, оказывает бактерицидное действие. Присутствие метоксигруппы в положении 8 способствует повышению активности и снижению возникновения устойчивых мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение дополнительного кольца в 7-м положении предупреждает активный выброс (эффлюкс) фторхинолонов из клетки, связанный с генами *NorA* или *pmrA*, наблюдаемый у определенных грамположительных бактерий.

Метаанализ 2013 года [116] предоставляет первые эмпирические доказательства того, что использование фторхинолонов более позднего поколения для лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ значительно улучшает результаты лечения, даже несмотря на то, что тестирование лекарственной чувствительности демонстрирует устойчивость к репрезентативному фторхинолону. Эти результаты свидетельствуют о том, что добавление фторхинолонов более позднего поколения в схемы лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ может улучшить результаты лечения.

Деламанид и претоманид. Препараты этой группы недавно включены в перечень препаратов, применяемых при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, в России они пока применяются только в рамках клинических исследований, однако имеющийся опыт показывает хорошую переносимость и эффективность лечения с применением деламанида [73].

Деламанид – производное нитро-дигидро-имидазо-оксазола, блокирующее синтез миколиновых кислот в *Mycobacterium tuberculosis* (дестабилизирует ее клеточную стенку). Зарегистрирован в России 08.05.2020 г. [34], появление на российском рынке ожидается в августе 2021 года. В основе принципа ингибирования лежит механизм нарушения синтеза клеточной стенки микобактерий. Это становится возможным благодаря подавлению биосинтеза метоксимиколовой и кетомиколовой кислот. Деламанид способен оказывать мощное бактерицидное действие в отношении микобактерий туберкулеза, а также эффективен в борьбе с внутриклеточной формой МБТ на уровне макрофагов.

Претоманид – бициклический нитроимидазол. Обладает активностью против *Mycobacterium tuberculosis*, при этом действует одновременно как ингибитор роста клеточной стенки (подобно изониазиду) и как дыхательный яд (подобно цианидам).

Особое внимание привлекают исследования, описывающие сочетанное применение новых препаратов [94], что поддерживается новыми рекомендациями ВОЗ.

Имеющийся опыт показывает высокую эффективность и безопасность режимов с включением новых препаратов [60]. Исследование показало высокую эффективность и безопасность коротких режимов с включением линезолида, бедаквилина, претоманида: все пациенты (кроме 6 умерших) завершили 26 недель лечения, ни один пациент не был выведен из-за

нежелательных реакций, не требуется продления лечения для поздней конверсии, нежелательные реакции были обычными, предсказуемыми. Только одна нежелательная реакция, связанная с поражением печени, потребовала отмены терапии, у 89% участников зарегистрирован благоприятный исход.

Для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя результаты лечения были значительно лучше при использовании линезолида, фторхинолонов более позднего поколения, бедаквилина, клофазимина и карбапенемов [58].

Бедаквилин, линезолид, фторхинолоны и другие препараты резервного ряда обладают широким спектром лекарственных взаимодействий, могут потенцировать нежелательные реакции друг друга. Безопасность их совместного применения не изучена. Остаются неясными частота и спектр НР в условиях широкого использования новых препаратов, не определено влияние этих НР на эффективность лечения.

Международное мультицентровое исследование [52], охватившее 658 человек, вызывает большой интерес, однако объединение данных о пациентах с различными биологическими характеристиками и из различных эпидемиологических, социально-экономических условий и бытовых привычек может «размывать» общую картину.

Таким образом, новые ПТП также обладают определенной токсичностью, и их широкое введение в режимы химиотерапии у пациентов с различными фоновыми заболеваниями, нарушениями метаболизма и проч. может привести к усилению известных и развитию новых НПР. Пример – удлинение QT, которое вызывало опасения, но теперь активно обсуждается и рядом авторов признается клинически незначимым. Однако многие вопросы не могут быть решены в рамках КИ, в которые включают отобранные группы пациентов.

Предотвращение и прогнозирование нежелательных реакций при лечении туберкулеза

С учетом важности клинического влияния нежелательных побочных реакций на исходы лечения исследователи большое внимание уделяют их прогнозированию и предотвращению. [33]. Прогнозирование нежелательных реакций основано на оценке факторов риска [35, 36].

По данным L. El Gharbi, пожилой возраст, анемия, лечение по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ, статус избыточного веса и история курения являются независимыми факторами риска, связанными с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты [66]. Исследование A. Farazi и соавт. показало, что риск развития нежелательных реакций выше у женщин, пациентов старше 50 лет, ВИЧ-инфицированных, курильщиков, пациентов, получающих повторное лечение туберкулеза [67]. По данным M.R. Javadi, женщины, пациенты, ранее принимавшие противотуберкулезные препараты, имевшие лекар-

ственную аллергию в анамнезе, афганцы, курильщики, пациенты с сопутствующими заболеваниями имели более высокий риск развития нежелательных реакций [76]. В исследовании D.K. Kim и соавт. показано, что развитию НПР способствует дефицит массы тела [81]. В исследовании M.W. Merid факторами риска названы старший возраст, исходная анемия и сопутствующие заболевания [87].

Итак, по мнению большинства авторов, такие факторы, как женский пол, ВИЧ-инфекция, пожилой возраст, дефицит массы тела являются общими для большинства нежелательных реакций. Некоторые авторы помимо пожилого возраста и сопутствующей патологии считают фактором риска ограниченный туберкулезный процесс без выраженных симптомов заболевания или назначение противотуберкулезной терапии без явных признаков туберкулеза [30, 45]. Другие факторы, такие как нарушение функции печени и почек, снижение слуха, отягощенный аллергологический анамнез, повышают риск возникновения соответствующих нежелательных реакций.

Для предотвращения развития нежелательных реакций предлагается проводить более тщательный мониторинг, избегать при формировании схемы лечения противотуберкулезных препаратов, способных вызвать предполагаемую реакцию. При необходимости назначения этих препаратов по жизненным показаниям – медикаментозная профилактика НПР [12, 14]. Д.А. Иванова предлагает универсальный алгоритм профилактики побочных реакций, включающий оценку индивидуального риска с последующим выбором перечня и дозировок противотуберкулезных препаратов, схемы мониторинга и показаний к медикаментозной профилактике [17].

Резюме

При химиотерапии туберкулеза вопросы предотвращения и своевременного купирования нежелательных реакций затруднены вследствие вынужденной полипрагмазии, значительной длительности лечения и поликоморбидности. Несмотря на тенденцию к расширенному применению новых препаратов и режимов, их включающих, остаются окончательно не изученными многие вопросы, основными из которых являются:

- Оправдано ли широкое применение данных препаратов с точки зрения не только эффективности, но и переносимости противотуберкулезной химиотерапии?
- Не могут ли высокая частота побочного действия полностью нивелировать положительный эффект от применения данных препаратов?
- Каким образом можно улучшить переносимость лечения, снизить частоту НР и объем их негативных клинических и экономических последствий?

Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Алмагамбетова А.С., Алгиева Р.А., Бекназарова А.А., Бисенова Б. Виды побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда // Оренбургский медицинский вестник. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С. 37-40.
2. Баласанянц, Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие. / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов, Д.Л. Айзиков. – 3-е изд. – СПб.: Тактик-Студио, 2011. – 84 с.
3. Бирон Э.В., Калинина М.В. Лекарственные поражения у больных туберкулезом и возможности их коррекции // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 84–92.
4. Борисов С.Е., Иванова Д.А. Новый противотуберкулезный препарат – бедаквилин // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1–2. – С. 44-51.
5. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Линезолид в комплексной химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 164-165.
6. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Филиппов А.В., Литвинова Н.В., Родина О.В., Гармаш Ю.Ю., Сафонова С.Г., Богородская Е.М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30–49.
7. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40.
8. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-17. doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
9. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Н., Черноусова Л.Н. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 9-14. doi:10.15690/vramn.v67i11.465.
10. Галкин В.Б., Пономарев С.Б., Саенко С.С. Исходы лечения больных туберкулезом. / В кн. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – С. 19-29.
11. Глобальный отчет по туберкулезу 2020 г.: резюме [Global tuberculosis report 2020: executive summary]. – Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. 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. – № 4. – С. 576-582.
13. Докторова Н.П., Морозова Т.И., Паролина Л. Е. Частота побочных реакций при лечении больных туберкулезом // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 19.
14. Иванова Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.16. – М., 2018. – 41 с.
15. Иванова Д.А. Гематологические реакции при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 4. – С. 56-65.
16. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 58-65.
17. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом: общие вопросы // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 57-65.
18. 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.
19. Иванова Д.А., Титюхина М.В. Лекарственные поражения печени при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1–2. – С. 32-43.
20. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В., Филиппов А.В., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5-15.
21. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. – 2020. [Электронный ресурс] URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/16>. (Дата обращения 08.02.2021 г.).
22. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26. – М., 2003. – 28 с.
23. Лепешина С.М., Юровская Е.И., Сердюк О.В. Нефротоксические реакции на аминокгликозиды у больных мультирезистентным туберкулезом легких без сопутствующей патологии // Университетская клиника. – 2016. – Т. 12. – № 3. – С. 68-72.
24. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.

25. Мусабекова Г.А. Диагностика, устранение и профилактика побочных реакций при лечении резистентных форм туберкулеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26. – Алматы, 2006. – 24 с.
26. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / утв. Росздравнадзором 02.10.2008 [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=433869#0 (Дата обращения 28.01.2021).
27. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 4. – С. 56–62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
28. Мордык А.В. Патогенез и обоснование способов коррекции кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Омск, 2008. – 42с.
29. Мордык А.В., Клинышкова Т.В., Яковлева А.А., Плеханова М.А. Частота нежелательных побочных реакций при химиотерапии генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием и высокой приверженностью к лечению // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 92. – № 1. – С. 52–55. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-52-55>.
30. Мордык А.В., Кондря А.В., Гапоненко Г.Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 2. – С. 44–48.
31. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России № 951 от 29.12.2014 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840>. (Дата обращения 28.01.2021).
32. Попов С.А., Мезенцева Н.И., Пономарев С.Б. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам / В кн. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – С. 14–19.
33. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство / Д. А. Андреев [и др.]; под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
34. Регистр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения 28.01.2021).
35. Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза легких: пат. 2591615 Рос. Федерация / Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М., Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России. – № 2014147541/14; заявл. 25.11.14; опубл. 20.06.16, Бюл. № 20. – 8 с.
36. Ташпулатова Ф.К., Мухтаров Д.З. Метод прогнозирования риска развития побочных реакций у больных туберкулезом легких, вызванным возбудителем с лекарственной устойчивостью // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1 (12). – С. 22–33.
37. Титюхина М. В. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом различной локализации при применении эфферентных методов детоксикации и нутритивной поддержки: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.16. – М, 2012. – 58 с.
38. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., Романов В.В., Васильева И.А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22–26.
39. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
40. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
41. Филиппов А.В., Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Безопасность новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1 (12). – С. 49–50.
42. Филиппов А.В., Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д. Когортный анализ эффективности новых и традиционных режимов химиотерапии больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 17–26.
43. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Annals Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 15:41. doi 10.1186/s12941-016-0156-y.
44. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis. Enhancing the safety of the TB patient / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2012. – 111 pp.
45. Anand A.C., Seth A.K., Paul M., Puri P. Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment // Med. J. Armed Forces India. – 2006. – Vol. 62. – № 1. – P. 45–49.
46. Aung K.J., Van Deun A., Declercq E., Sarker M.R., Das P.K., Hossain M.A., Rieder H.L. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18. – N. 10. – P. 1180–1187.
47. Avong Y.K., Isaakidis P., Hinderaker S.G., Van den Bergh R., Ali E., Obembe B.O., Ekong E., Adebamowo C., Ndembu N., Okuma J. Doing no harm? Adverse events in a nationwide cohort of patients with multidrug resistant tuberculosis in Nigeria // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – N. 3. – e0120161. doi:10.1371/journal.pone.0120161.
48. Awofeso N. Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment // Bull. World Health Organ. – 2008. – Vol. 86. – N. 3. – P. B-D. doi: 10.2471/blt.07.043802

49. Benichou C. Ed. *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*. Chichester: John Wiley & Sons, 1994.
50. Bhushan B., Chander R., Kajal N.C., Ranga V., Gupta A., Bharti H. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab // *Indian J. Tuberc.* – 2014. – Vol. 61 – N. 4. – P. 318–324.
51. Bloss E., Kuksa L., Holtz T.H., Riekstina V., Skripconoka V., Kammerer S. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2010. – N. 14. – P. 275–281.
52. Borisov S., Danila E., Maryandyshev A. et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54. – N. 6. – 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
53. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicenter study // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – N. 5. – 1700387. doi: 10.1183/13993003.00387.
54. Borisov S., Filippov A., Ivanushkina T., Ivanova D., Litvinova N. Bedaquiline-containing regimens for MDR TB treatment – Focus on the safety // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48 (Suppl. 60). – OA3518.
55. Borisov S.E., Filippov A., Ivanushkina T., Ivanova D., Litvinova N. Bedaquiline-containing regimens for chronic XDR-TB patients: up to 120 weeks after initiation // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50. – Suppl 61. – PA3487.
56. Chang K.C., Leung C.C., Yew W.W., Lam F.M., Ho P.L., Chau C.H., Cheng V.C., Yuen K.Y. Analyses of fluoroquinolones and *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in tuberculosis patients // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13. – N. 3. – P. 341–346.
57. Cheepsattayakorn A., Cheepsattayakorn R. Hematological manifestations in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis // *J. Lung Pulm. Respir. Res.* – 2014. – Vol. 1. – N. 1. – P. 00005.
58. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P., Bang D. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392. – N. 10150. – P. 821–834.
59. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.0 / National Cancer Institute, 2009
[Электронный ресурс]. URL: www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. (Дата обращения 09.02.2020).
60. Conradie F., Diacon A., Howell P. et al. Sustained high rate of successful treatment outcomes: Interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid // *The Union Conference, The Hague, The Netherlands. 24-27 October 2018.*
61. Damasceno G.S., Guaraldo L., Santos E.S., Engstrom M., Filha M.M.T., Vasconcelos R., Rozenfeld S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil // *Clinics.* – 2013. – Vol. 68. – N. 3. – P. 329–337.
62. Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – N. 6. – P. 3271–3276.
63. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723–732.
64. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / *Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools* // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 28.01.2021).
65. The End TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. – Geneva, World Health Organization, 2014. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1. (Дата обращения 08.02.2021 г.).
66. El Gharbi L., Baccar M.A., Azzabi S. Risk factors of side effects of antituberculosis drugs // *Tunis Med.* – 2006. – Vol. 84. – N. 8. – P. 487–491.
67. Farazi A., Sofian M., Jabbarias M., Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients // *Tuberculosis Research and Treatment.* – 2014. [Электронный ресурс]. URL: doi.org/10.1155/2014/412893. (Дата обращения 09.02.2020).
68. Ge Q.P., Wang Q.F., Duan H.F., Wang J., Chu N.H. Clinical analysis of protonamide and para-aminosalicylic acid induced hepatotoxicity in 129 cases // *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi.* – 2013. – Vol. 36. – N. 10. – P. 737.
69. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Du D., Lachâtre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49: 1601799.
70. Guo X., Nzerue C. How to prevent, recognize and treat drug-induced nephropathy // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2002. – Vol. 69. – N. 4. – P. 289–312.
71. Habibeche S. Immuno-allergic reactions to antituberculosis treatment / S. Habibeche, H. Racil, S. Hfaïdh, S. Cheikhrouhou, N. Chaouch, A. Chabbou // *Eur. Resp. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 44–58.
72. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27. – N. 149. – 180080. doi: 10.1183/16000617.0080-2018: 180080.
73. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z., Hayrapetyan A., Jonckheere S., Khaidarkhanova Z., Mohr E., Sinha A., Skrahina A., Vambe D., Vasilyeva I., Lachenal N., Varaine F. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23. – N. 10 – P. 1746–1748. doi: 10.3201/eid2310.170468.
74. Implementing the End TB strategy: the essentials. – Geneva: WHO, 2015. – 113 p. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1. (Дата обращения: 28.01.2021).
75. Ivanova D., Borisov S., Ryzhov A. Frequency, severity and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of new tuberculosis patients // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40 (Suppl. 56). – 482s.

76. Javadi M.R., Shalviri G., Gholami K., Salamzadeh J., Maghooli G., Mirsaedi S.M. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2007. – Vol.16. – N. 10. – P. 1104–1110.
77. Karch F.E., Lasagna L., Towards the operational identification of adverse drug reactions // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1977. – Vol. 21. – P. 247–254.
78. Kargar M., Mansouri A., Hadjibabaie M., Javadi M., Radfar M., Gholami K. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13. – N. 7. – P. 875–891.
79. Khan S., Andries A., Pherwani A., Saranchuk P., Isaakidis P. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report // *BMC Research Notes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 537.
80. Khoharo H.K., Ansari S., Siddiqui A.A., Qureshi F. Standard antituberculosis drug induced hepatotoxicity: do the risk factors matter? // *J. Liaquat. Uni. Med. Health Sci.* – 2010. – Vol. 9. – N. 2. – P. 84–87.
81. Kim D.K., Kim H.J., Kwon S.Y. et al. Nutritional deficit as a negative prognostic factor in patients with miliary tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – N. 4. – P. 1031–1036.
82. Kim G.K., Del Rosso J.Q. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture: what does the clinician need to know? // *J. Clinical Anesthetic Dermatology.* – 2010. – Vol. 3. – N. 4. – P. 49–54.
83. Lehloeny R.J., Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future // *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* – 2012. – Vol. 10. – N. 4. – P.475–486.
84. Mafukidze A.T., Calnan M., Furin J. Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis // *J. Clinical Tuberc. Mycobacterial Dis.* – 2016. – Vol. 2. – P. 5–11.
85. Martínez-Salgado C., López-Hernández F.J., López-Novoa J.M. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 223. – N. 1. – P. 86–98.
86. Monedero-Recuero I., Hernando-Marrupe L., Sánchez-Montalvá A. et al. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22. – N. 12. – P. 1411–1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
87. Merid M.W., Gezie L.D., Kassa G.M. et al. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 286. doi.org/10.1186/s12879-019-3919-1.
88. Nagai J. Molecular mechanisms underlying renal accumulation of aminoglycoside antibiotics and mechanism-based approach for developing nonnephrotoxic aminoglycoside therapy // *J. Yakugaku Zasshi.* – 2006. – Vol. 126. – N. 5. – P. 327–35.
89. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1981. – Vol. 30. – P. 239–245.
90. Nathanson E., Gupta R., Huamani P., Leimane V., Pasechnikov A.D., Tupasi T.E., Vink K., Jaramillo E., Espinal M. A. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8. – N. 11. – P. 1382–1384.
91. Ndjeka N., Schnippel K., Master I., Meintjes G., Maartens G., Romero R., Padanilam X., Enwerem M., Chotoo S., Singh N., Hughes J., Variava E., Ferreira H., Te Riele J., Ismail N., Mohr E., Bantubani N., Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – N. 10. – pii: 1801528.
92. Otu A.A., Offor J.B., Ekpok J.A., Olarenwaju O. New-onset psychosis in a multi-drug resistant tuberculosis patient on cycloserine in Calabar, Nigeria: a case report // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 13. – N. 2. – P. 303–305.
93. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50. – N. 5: 1701462. doi: 10.1183/13993003.01462-2017.
94. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori GB. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – N. 1: 1800934. doi: 10.1183/13993003.00934-2018.
95. Pontali E., Visca D., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori GB. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 24. – N. 3. – P. 244–252.
96. Rathod K.B., Borkar M.S., Lamb A.R., Suryavanshi S.L., Surwade G. A., Pandey V.R. Adverse events among patients of multi drug resistant tuberculosis receiving second line anti TB treatment // *Int. J. Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 1 – N. 6. – P. 253–257.
97. *Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions.* – Geneva: WHO, 2012. – 19 p.
[Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 28.01.2021).
98. Sagwa E., van Wyk B., Mantel-Teeuwisse A.K., Musasa J.P., Pal S., Dhliwayo P. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia // *Southern Med. Review.* – 2012. – Vol. 5. – N. 1. – P. 6–13.
99. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y. et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11. – N. 12. – P. 1314–1320.
100. Song H.H., Lim C.M., Lee S.D. et al. Isolated leukopenia during antituberculosis treatment // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2000. – Vol. 48. – N. 4. – P. 420–427.
101. Sotgiu G., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Fuentes Z., Zumla A., Migliori GB. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – N. 3. – P. 190–193.
102. *The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance.* – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
103. Trenton A.J., Currier G.W. Treatment of comorbid tuberculosis and depression // *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 3. – N. 6. – P. 236–243.

104. Tsai W.-C., Yang Y.-M. Fluoroquinolone-associated tendinopathy // *Chang Gung Med. J.* – 2011. – Vol. 34. – N. 5. – P. 461–466.
105. van der Watt J.J., Harrison T.B., Benatar M., Heckmann J.M. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – N. 6. – P. 722–728.
106. Vega P., Sweetland A., Acha J., Castillo H., Guerra D., Smith Fawzi M.C., Shin S. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8. – N. 6. – P. 749–759.
107. Vilariça A.S., Diogo N., André M., Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors // *Rev. Port. Pneumol.* – 2010. – Vol. 16. – N. 3. – P. 431–451.
108. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 14th Annual meeting of Participating National Centres, Barcelona, September 30 - October 1, 1991.
109. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – WHO/CDS/TB/2019.7 – Geneva: WHO; 2019. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
110. WHO Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence, 2016. [Электронный ресурс]
URL: https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/who-hm-tb-2017-01-eng.pdf?sfvrsn=257346b5_2. (Дата обращения 21.01.2021).
111. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46. – N. 5. – P. 1461–1470. doi: 10.1183/13993003.00649-2015.
112. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva, World Health Organization, 2018.
113. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018.
114. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. [Электронный ресурс]
URL: www.who.int/tb/publications/global_report/tb19_Exec_Sum_15October2019.pdf?ua=1/ (Дата обращения 21.01.2021).
115. World Health Organization. Interim guidance on the use of bedaquiline to treat MDR-TB. [Электронный ресурс]
URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf;jsessionid=EAAD25084F03BD9B2446E587AF54F4AB?sequence=1. (Дата обращения 21.01.2021).
116. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *American J. Ther.* – 2016. – Vol. 23. – N. 2: e521–e530. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
117. Yadav S., Pillai K.K., Kapur P. Causality assessment of suspected adverse drug reaction with antitubercular therapy by WHO probability scale // *J. Appl. Pharmaceutical Science.* – 2011. – Vol. 1. – P. 26–29.
118. Zhang Y., Wu Sh., Xia Y. et al Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: an ambispective cohort study / *Medical Science Monitor: Int. Med. J. Experimental and Clinical Research.* – 2017. – Vol. 23. – P. 2348-2356. doi: 10.12659/MSM.904682.
119. Zhao Y., Fox T., Manning K., Stewart A., Tiffin N., Khomo N., Leslie J., Boule A., Mudaly V., Kock Y., Meintjes G., Wasserman S. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68. – N. 9. – P. 1522-1529. doi: 10.1093/cid/ciy727.

Сведения об авторе

Родина Ольга Викторовна – заведующая туберкулезным легочным отделением № 1 Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (903) 748-05-70

e-mail: o.v.rodina179@mail.ru