

Н.Н. Перова, Г.А. Батищева, Е.Н. Музалевская, Д.А. Атякшин
**НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ**

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, кафедра клинической фармакологии

Резюме. Работа посвящена анализу рисков возникновения побочных реакций противотуберкулезной химиотерапии. Проведен ретроспективный анализ извещений о нежелательных побочных реакциях на противотуберкулезные препараты, зарегистрированных в Воронежской области в 2016-2018 гг. Исследованы наиболее часто встречающиеся осложнения противотуберкулезной терапии. Изучены взаимосвязи применения различных препаратов с возникающими нежелательными реакциями, дана оценка частоты их возникновения. В структуре нежелательных реакций преобладали гепатотоксические реакции – 70%, которые чаще всего регистрировались при режиме химиотерапии I, интенсивная фаза (препараты Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид, Этамбутол). Основными факторами возникновения нежелательных реакций являются длительность противотуберкулезной терапии и использование одновременно нескольких препаратов, обладающих однонаправленными побочными эффектами.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные препараты, побочные реакции, гепатотоксичность.

Актуальность. Туберкулез – одна из самых значимых причин смерти в мире от инфекционного агента; он представляет собой не только важную медико-биологическую, но и социальную проблему. Для лечения туберкулеза используются различные режимы химиотерапии. Лекарственная терапия включает использование от четырех и более препаратов одновременно. Основными противотуберкулезными препаратами (препаратами первого ряда) являются – Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид, Этамбутол. Второй ряд противотуберкулезной терапии включает препараты группы аминогликозидов, фторхинолонов и другие препараты (линезолид, бедаквилин и др.) Они используются при развитии множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ). Минимальным количеством препаратов в этом случае является пять. Выбор комбинации препаратов зависит от чувствительности микобактерий.

Побочные реакции при использовании противотуберкулезных препаратов возникают в 7 - 69% случаев [1]. По литературным данным, серьезными побочные реакции бывают в 22,2% случаев, а у 7,4% пациентов требуют полной отмены противотуберкулезной терапии [7].

Неблагоприятные побочные реакции (НПР) противотуберкулезных препаратов часто дозозависимы [8], однако основной фармакологический эффект более значим, чем риск НПР [4]. Кроме гепатотоксического, отмечают ототоксический, нефротоксический, кардиотоксический побочные эффекты. Например, включение препарата Бедаквилин увеличивает риск возникновения кардиотоксического действия, обусловленного эффектом самого препарата, а также его взаимодействием с лекарственными средствами, применяющимися в комбинированной терапии. По данным исследований, полная отмена Бедаквилина отмечена в 5,6% случаев [7].

Одной из частых причин развития НПР с летальными исходами в 3,2% случаев является Изониазид [6].

Изониазид - один из основных противотуберкулезных препаратов, может вызывать различные побочные реакции, в том числе токсическое поражение печени [9]. В одном из исследований показано, что Изониазид вызывает цитолитическую желтуху у 1% больных (или у 2% лиц старше 50 лет) и подъем трансаминаз более чем в 3 раза у 10-20% больных. При этом продолжение использования препарата может приводить к летальному исходу [2]. Другие противотуберкулезные препараты тоже обладают гепатотоксическим эффектом различной степени выраженности, что может усиливать повреждающее действие Изониазида на печень в случае комбинированной терапии.

Возникновение серьезной НПР создает угрозу для жизни пациента и может привести к стойкой утрате трудоспособности. Глобальная база ВОЗ (2016 г.) содержит около 13 миллионов отчетов. Одной из самых распространенных нежелательных реакций, связанных с приемом лекарственных средств является гепатотоксичность (около 10 % от всех побочных реакций) [6]. Токсическое поражение печени от легких форм до печеночной недостаточности описано более чем у 1000 лекарственных препаратов [3]. При назначении противотуберкулезной терапии, когда пациент получает несколько препаратов, оказывающих токсическое воздействие, сложно установить причину нежелательной реакции. С другой стороны, прерывание фармакотерапии способствует формированию лекарственной устойчивости микобактерий и снижению эффективности лечения. Кроме того, препараты назначены по жизненным показаниям, и их отмена может привести к ухудшению течения основного заболевания. Среди пациентов с МЛУ-ТБ во всем мире в 2009 году зафиксировано успешное лечение только в 48 % случаях [5].

Целью исследования являлось определение наиболее значимых маркеров выявления побочных эффектов противотуберкулезной терапии.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ извещений о побочных реакциях на противотуберкулезные препараты (ПТП), зарегистрированных в Воронежской области за период 2016-2018 гг. Извещения были направлены медицинскими организациями в региональный центр мониторинга безопасности лекарственной терапии (БУ ВО ЦККи СЛС). Вероятность (предсказуемость) реакций определялась по наличию описания токсического действия препарата в инструкции по медицинскому применению и с помощью программного обеспечения для выявления потенциально неблагоприятных комбинаций препаратов (Лаборатория «Элемент», Москва).

Полученные результаты и их обсуждение. Всего БУ ВО ЦККи СЛС за период 2016-2018 зарегистрирована 217 нежелательная побочная реакция на противотуберкулезные препараты (27% от всех извещений о НПР, поступивших в региональный центр за период 2016-2018 гг.). Из них 157 случаев (72%) – составили серьезные НПР. Среди всех пациентов, принимавших противотуберкулезную терапию, частота возникновения побочных реакций составила – 10%.

Количество одновременно принимаемых препаратов варьировало от 5 до 12, что повышало риск лекарственного взаимодействия, поскольку во всех случаях наблюдалась полипрагмазия.

В 20 случаях (9,21%) у пациентов зарегистрирован ототоксический эффект (нейросенсорная тугоухость) на аминогликозиды (Канамицин, Амикацин), гликопептиды (Капреомицин), в сочетании с препаратами группы фторхинолонов (Левифлоксацин, Моксифлоксацин), которые также способны вызывать ухудшение слуха.

В 18 случаях (8,29%) зарегистрировано кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT), потребовавшее отмены ПТП. Кардиотоксический эффект наблюдался на IV и V режимах химиотерапии, в которых был использован препарат Бедаквилин и фторхинолоны (Левифлоксацин, Спарфлоксацин или Моксифлоксацин). В инструкции по применению препарата Бедаквилин указано отсутствие усиления токсического воздействия на сердце при совместном использовании фторхинолонов, но в инструкциях по применению фторхинолонов отмечена возможность повышения риска удлинения интервала QT при совместном применении с другими кардиотоксичными препаратами, что отмечено в клинической практике при сочетании Бедаквилина и фторхинолонов.

В 16 (7,37%) случаях при назначении ПТП I режим химиотерапии зарегистрировано повышение в крови мочевой кислоты, боли в суставах. Нефротоксический эффект наблюдался у 7 пациентах (3,23%). Нейротоксичность выявлена в 8 случаях (3,69%), из них – у 3 больных участились приступы эпилепсии, в 3 случаях зарегистрировано повышение артериального давления. Аллергические реакции на ПТПТ были отмечены у 30 пациентов (13,82%).

В структуре нежелательных реакций преобладали гепатотоксические реакции – 152 (70,05%), из них 1 пациент (0,46%) – с летальным исходом. При оценке условий назначения ПТП в случаях выявления НПР было установлено, что противотуберкулезная терапия часто проводилась на фоне вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени. Это могло увеличить вероятность токсического воздействия на печень ПТП. В 1 случае имелось сочетание противогрибковой и противотуберкулезной терапии, что также повышало риск НПР.

Гепатотоксические реакции чаще всего регистрировались при режиме химиотерапии I и III, интенсивная фаза (препараты Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид, Этамбутол). Гепатотоксичность проявлялась в виде тошноты, ухудшения самочувствия, повышения в крови «печеночных» трансаминаз. Клинические проявления НПР на прием ПТП соответствовали сведениям, представленным в инструкциях по применению лекарственных препаратов Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид. Во всех случаях у пациентов потребовалась временная отмена ПТП до снижения АСАТ, АЛАТ, после чего прием препаратов был продолжен.

Итогом оценки риска межлекарственного взаимодействия с использованием программного обеспечения (лаборатория «Элемент», Москва) показалось, что во всех случаях назначения противотуберкулезной терапии имелся высокий риск

потенциально неблагоприятных комбинаций препаратов с токсическим воздействием на печень.

Выводы. Необходимость комплексного применения рекомендуемых режимов противотуберкулезной химиотерапии создает условия для возникновения побочных эффектов. Наиболее значимым маркером прогноза побочных эффектов противотуберкулезной терапии является сочетание препаратов с однонаправленным побочным действием. Полипрагмазия и использование одновременно нескольких препаратов, обладающих однонаправленными НПР, создает условия для возникновения побочных эффектов. Своевременное выявление НПР и адекватная коррекция режима фармакотерапии позволяет продолжить химиотерапию туберкулеза с учетом индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

Литература.

1. Сысоев П. Г. Побочные проявления полихимиотерапии туберкулеза / П. Г. Сысоев, А.Ю. Александров, Э.Г. Мифтахова // Синергия наук. – 2018. – № 20. – С. 593-598.
2. Буеверов А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов / А.О. Буеверов // Лечащий врач. – 2009. – № 2. – С. 40-42.
3. Буеверов А.О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени / А.О. Буеверов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.) – 2008. – № 1. – С. 43-46.
4. Современное состояние проблемы побочного действия лекарственных средств в медицине / М.В. Ширикина [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. Издательство: Общественная организация «Ассоциация дерматологов, венерологов и косметологов Днепропетровщины» (Днепропетровск) – 2016. – Т. 1-4. – С. 275-283.
5. Эффективность использования новых противотуберкулезных лекарственных средств у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом / Е.М. Скрягина [и др.] // Лечебное дело, Минск. – 2019. – № 1(65). – С. 30-35.
6. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 29(1). – С. 101–131.
7. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / С.Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
8. Маркеры гепатотоксичности при разных режимах терапии больных с туберкулезом. / С.И.Макарова [и др.] // Вестник новосибирского государственного университета. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 116-121.
9. Сналина Н.Е. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида / Н.Е. Сналина, Д.А. Сычев // Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 31-36

Abstract

N.N. Perova, G.A. Batischeva, E. N. Muzalevskaya, D.A. Atyakshin

ADVERSE REACTIONS TO ANTITUBERCULOSIS DRUG

Voronezh State Medical University

The work is devoted to the analysis of the risks of adverse reactions of anti-tuberculosis chemotherapy. A retrospective analysis of the reports of undesirable adverse reactions to anti-TB

therapy registered in the Voronezh region for the period 2016 -2018 was carried out the most common complications of anti-TB therapy were Investigated. Studied the relationship of use of various drugs and groups of drugs with resultant adverse reactions, the estimation of the frequency of their occurrence. The structure of adverse reactions was dominated by hepatotoxic reactions -70%, which were most often recorded in chemotherapy I, intensive phase (drugs Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide, Etambutol). The main factors of adverse reactions are the duration of anti-tuberculosis therapy and the use of several drugs at the same time with unidirectional side effects.

Keywords: tuberculosis, antituberculosis drugs, side effects, hepatotoxicity.

References.

1. Sysoev P.G. Adverse events of chemotherapy of tuberculosis / P.G. Sysoev, A.Y. Alexandrov, E.G. Miftahova // Synergy sciences. – 2018. – № 20. – P. 593-598.
2. Bueverov A.O. Possibilities of treatment of medicinal liver lesions in the conditions of the need to continue taking hepatotoxic drugs / A.O. Bueverov // Lechaschi vrach. – 2009. – № 2. – P. 40-42.
3. Bueverov A.O. Pathogenetic approaches to the treatment of drug-Induced liver damage / A.O. Bueverov // Consilium Medicum. – 2008. – № 1. – P. 43-46.
4. Current status of drugs side effects in medicine. / M.V. Shirikina [et al.] // Dermatovenerology. Cosmetology. Sexual pathology. Publisher: Public organization "Association of dermatologists, venereologists and cosmetologists of Dnipropetrovsk region" (Dnepropetrovsk) – 2016. – Vol. 1-4. – P. 275-283.
5. The efficiency of the new antituberculosis drugs using in patients with drug-resistant tuberculosis / A.M. Skrahina [et al.] // Lechebnoe delo, Minsk. – 2019. – № 1(65). – P. 30-35.
6. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians) / V.T. Ivashkin [et al.] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2019. – № 29(1). P. 101–131.
7. Effectiveness and safety of the bedaquiline-containing six-month chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis patients. / Borisov S.E. [et al.] // Tuberculosis and socio-important diseases. – 2015. – № 3. – P. 30-49.
8. Markers of hepatotoxicity at different regimen of therapy in patients with tuberculosis / S.I. Makarova S.I. [et al.] // Bulletin of Novosibirsk state University – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 116-121.
9. Snalina N.E. Genetic predictors of isoniazid hepatotoxicity / N.E. Snalina, D.A. Sychev // Molekulyarnaya meditsina. – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 31-36.

Сведения об авторах: Перова Наталья Николаевна, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, natalyanp@yandex.ru, +79065847389; Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, bat13@mail.ru, +79204131997; Музалевская Екатерина Николаевна, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, exitmuza@mail.ru, +79202297926; Атякшин Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук, директор, руководитель лаборатории молекулярной морфологии и иммунной гистохимии, НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, earthmars38@yandex.ru.

Цитировать:

Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезной терапии / Н.Н. Перова, Г.А. Батищева, Е.Н. Музалевская, Д.А. Атякшин // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 48-53.