

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО РЯДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

А. А. ТОКТОГОНОВА

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика

В процессе химиотерапии изучены частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у 324 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. У большинства больных (319 – 98,4%) наблюдались различные побочные реакции на прием препаратов второго ряда.

Побочные реакции, вызванные одним или двумя противотуберкулезными препаратами, не оказали отрицательного влияния на эффективность лечения. По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя благоприятных исходов заболевания, и при этом высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь определялась между неблагоприятными исходами и плохой переносимостью больными 3 противотуберкулезных препарата и более, $p = 0,000$, $r = +> 0,9$. Между плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов и случаями летальных исходов у больных выявлена слабая коррелятивная недостоверная связь ($p > 0,05$, $r = +> 0,3$). Недостоверная корреляционная связь также установлена между случаями отрывов от лечения и плохой переносимостью ими противотуберкулезных препаратов, $p > 0,05$, $r = +> 0,3$.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза, переносимость препаратов второго ряда, побочные реакции на противотуберкулезные препараты второго ряда

Для цитирования: Токтогорова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-63-67

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF ADVERSE REACTIONS TO SECOND LINE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN THOSE ILL WITH MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

А. А. ТОКТОГОНОВА

National Phthisiology Center, Bishkek, Kyrgyzstan

During the chemotherapy, frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in 324 patients ill with multiple drug resistant tuberculosis were investigated. The majority of patients (319 - 98.4%) had various adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs.

Adverse reactions caused by one or two drugs provided no negative impact on treatment efficiency. As the number of poorly tolerated drugs increased, the level of favorable treatment outcomes went down, whereby the significant confident correlation was observed between adverse outcomes and poor tolerance of 3 and more anti-tuberculosis drugs $p = 0.000$, $r = +> 0.9$. There was doubtful correlation observed between poor tolerance anti-tuberculosis drugs and cases deaths ($p > 0.05$, $r = +> 0.3$). The doubtful correlation was also observed between cases of lost from treatment and poor tolerance of anti-tuberculosis drugs, $p > 0.05$, $r = +> 0.3$.

Key words: multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria, intolerance of second line anti-tuberculosis drugs, adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs

For citations: Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 63-67. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-63-67

Все лекарственные препараты назначают больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ МБТ) на длительный период, поэтому они могут приводить к возникновению побочных эффектов [3]. Преодоление и купирование побочных реакций на противотуберкулезные препараты – чрезвычайно важный компонент лечения больных с МЛУ МБТ [4]. Диапазон побочных реакций на противотуберкулезные препараты колеблется от незначительных (изменение цвета кожи или жидкостей тела, головная боль) до нежелательных реакций, создающих угрозу для жизни (гепатит, почечная недостаточность) [6-8].

В Кыргызской Республике лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ проводится в соответствии

с национальной туберкулезной программой в течение 11 лет. За это время в стране зарегистрировано 5 744 больных с МЛУ МБТ. Из них лечение препаратами второго ряда (ПВР) получали 5 229 пациентов. Показатель эффективности лечения пациентов с МЛУ МБТ составляет лишь 47,0-62,7%, во многих случаях лечение прерывается, нередко летальные исходы. Доля оторвавшихся от лечения больных в разных когортах составляла от 16 до 32%. В настоящее время для снижения уровня показателя «прерванное лечение» национальной туберкулезной программой активно проводятся мероприятия по улучшению приверженности больных к лечению: оказание социальной помощи, проведение информационно-образовательных программ, активное

выявление побочных реакций на ПВР с их ранним купированием и т. д. [1, 2, 5].

Цель: углубленное изучение побочных реакций на ПВР и поиск эффективных путей их профилактики.

Материалы и методы

Изучены частота и характер побочных реакций у больных туберкулезом с МЛУ МБТ на ПВР, получавших лечение в 2005-2012 гг. (табл. 1), лечение проводили по схеме 8 мес. CmOfPtCsPasZ / 16 мес. OfPtCsPasZ.

Таблица 1. Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда

Table 1. Frequency of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs

Препараты	Число больных	Из них с побочными реакциями		Устранимые побочные реакции		Неустранимые побочные реакции	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Cm*	324	80	24,7	51	63,8	29	36,2
Of*	324	89	27,5	81	91,0	8	9,0
Pt*	324	221	68,2	198	89,6	23	10,4
Cs*	324	165	50,9	133	80,6	32	19,4
PAS*	324	154	47,5	124	80,5	30	19,5
Z*	324	156	48,1	136	87,2	20	12,8

Примечание: * – аббревиатуры препаратов, применяемые при лечении больных МЛУ-ТБ:

Cm – капреомицин, Of – офлоксацин, Pt – протионамид, Cs – циклосерин, Pas – парааминосалициловая кислота, Z – пиразинамид

Среди пациентов мужчин было 222 (68,5%), а женщин – 102 (31,5%). Их средний возраст колебался $35,7 \pm 11,2$ и $29,8 \pm 10,1$ года соответственно. Сопутствующие заболевания встречались у 105 (32,4%): из них наиболее часто алкогольная и наркотическая зависимость – у 41 (12,7%) больного, положительный ВИЧ статус – у 31 (9,6%) больного, гепатиты – у 25 (7,7%), сахарный диабет – у 12 (3,7%). Пребывание в учреждениях пенитенциарной системы имело место у 135 (41,7%) человек. Новые случаи туберкулеза диагностированы у 64 (19,7%) пациентов, ранее лечились препаратами 1-го ряда – 205 (63,3%) больных, и ранее лечились ПВР по поводу МЛУ-ТБ – 55 (17%) больных. У пациентов в основном была легочная локализация поражения – 322 (99,4%), сочетание легочной и внелегочной локализации отмечалось в 2 (0,6%) случаях. На рентгенограммах органов грудной клетки односторонние деструктивные изменения были у 194 (59,9%), двусторонние – у 114 (35,2%). Различным оперативным вмешательствам подвергались 22 (6,8%) пациента. До начала лечения почти все больные (306 – 94,4%) были бактериовыделителя-

ми. У 30 из 64 (46,9%) пациентов с новыми случаями туберкулеза и у 129 из 205 (62,9%) пациентов с повторным лечением установлен контакт с больным МЛУ-ТБ. Длительность лечения у больных МЛУ-ТБ составляла 19 (МКИ 14-21) мес.

Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерного анализа по программе SPSS-16.0.

Результаты исследования

В процессе химиотерапии 324 больных у подавляющего большинства (319 – 98,4%) наблюдались различные побочные реакции на прием противотуберкулезных ПВР.

У 81 (25,3%) больного была плохая переносимость как минимум одного препарата, у 82 (25,7%) – установлены побочные реакции к двум препаратам, у 66 (20,7%) – к трем, у 51 (16,0%) – к четырем, у 33 (10,3%) – к пяти, у 6 больных (2,0%) – к шести препаратам.

Наиболее часто побочные реакции отмечались при приеме протионамида (68,2%) и циклосерина (50,9%), с одинаковой частотой – парааминосалициловой кислоты и пиразинамида (47,5 и 48,1% соответственно), реже – капреомицина и офлоксацина (24,7 и 27,5% соответственно) (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев побочные реакции на ПТП были устранимы и не требовали отмены «виновного» препарата, за исключением капреомицина. Неустранимые побочные реакции на этот препарат составили 36,2%.

Характер побочных реакций на ПТП был весьма разнообразным (табл. 2). Проявления побочных реакций учитывали в соответствии с «Руководством по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза ВОЗ (2007, 2008)». При назначении препарата обычно отмечалось несколько проявлений побочных реакций.

Аллергические реакции отмечались у 63 (19,7%) больных. В основном они проявлялись кожными высыпаниями, в ряде случаев сопровождалась гипертермией, тошнотой и рвотой, болями в желудке и диареей. Кожные проявления чаще имели распространенный характер.

Согласно полученным данным, все противотуберкулезные препараты в режиме лечения вызывали аллергические реакции, однако частота и выраженность этих реакций различались. Наиболее чаще аллергические реакции наблюдались при приеме капреомицина (27 больных – 42,9%), реже – пиразинамида (9 – 14,3%). С одинаковой частотой аллергические реакции возникали при использовании парааминосалициловой кислоты, протионамида и офлоксацина (по 7 случаев каждый – 11,1%) и еще реже – циклосерина (6 – 9,5%).

Токсические побочные реакции на противотуберкулезные препараты констатированы у 261 (81,8%) больного. Следует отметить, что при лечении туберкулеза определение эффективности лечебного

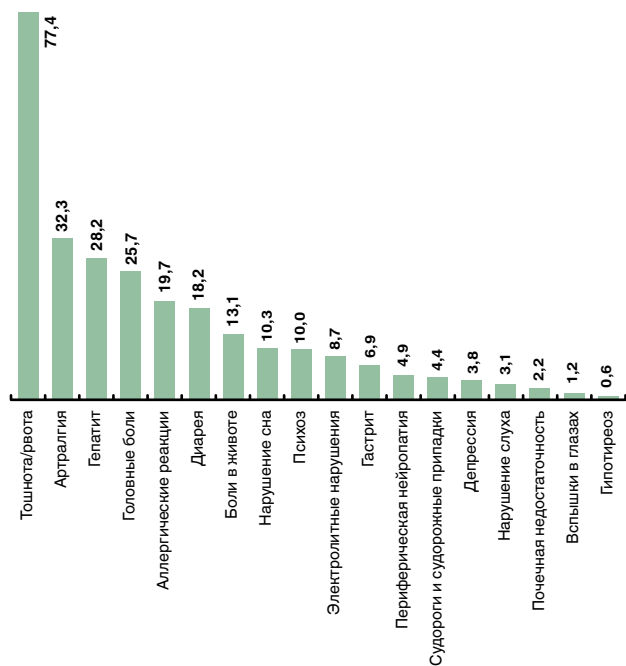
Таблица 2. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда**Table 2. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs**

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты	Препарат	Количество	
		абс.	%
Тошнота/рвота	Pt, Pas, Z	248	77,4
Артралгия	Z, Cm, Cs	103	32,3
Гепатит	Z, Pt, Pas	90	28,2
Головные боли	Cs, Cm	82	25,7
Аллергические реакции	все ПВР	63	19,7
Диарея	Pas	58	18,2
Боли в животе	Pas	42	13,1
Нарушение сна	Cs, Cm	33	10,3
Психоз	Cs	32	10,0
Электролитные нарушения	Cm	28	8,7
Гастрит	Pas	22	6,9
Периферическая нейропатия	Cs, Cm	16	4,9
Судороги и судорожные припадки	Cs, Cm	14	4,4
Депрессия	Cs	12	3,8
Нарушение слуха	Cm	10	3,1
Почечная недостаточность	Cm	7	2,2
Вспышки в глазах	Pt	4	1,2
Гипотиреоз	Pas, Pt	2	0,6

действия, а также токсичности каждого из противотуберкулезных препаратов в отдельности сопряжено с определенными трудностями, поскольку лечение почти всегда проводится комбинацией препаратов. У одного и того же больного определялись одновременно несколько реакций токсического характера.

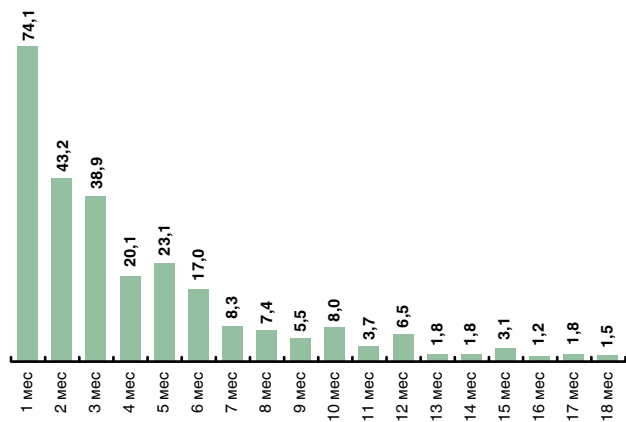
Необходимо отметить, что большинство больных (77,4%) с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты страдали от тошноты и рвоты (рис. 1). Далее по частоте встречаемости нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты были артралгии (32,3%), гепатиты (28,2%) и головные боли (25,7%). Одинаково часто отмечались аллергические реакции и диарея (19,7 и 18,2% соответственно). Психические расстройства, как психозы и депрессии, встречались в 13,6% случаев. Боли в животе наблюдались в 13,8% случаев и в 10,3% – нарушения сна. Встречались и другие не менее важные и серьезные проявления побочного действия противотуберкулезных препаратов, такие как электролитные нарушения (8,7%), периферическая нейропатия (4,9%), судороги и судорожные припадки (4,4%) Редкими побочными реакциями на противотуберкулезные препараты были необычная реакция со стороны органов зрения – вспышки в глазах (1,2%) и явления гипотиреоза (0,6%) на 5-м мес. лечения.

Таким образом, у преобладающего большинства больных при лечении ПВР наблюдаются побочные реакции в виде диспепсических расстройств – тош-

**Рис. 1. Характер проявлений побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных, %****Fig. 1. Specific manifestations of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in the patients, %**

ноты и рвоты, а у каждого 3-го и 4-го пациента имели место артралгии, гепатиты и головные боли.

Результаты анализа побочных реакций на противотуберкулезные препараты по времени их проявления представлены на рис. 2. Как видно из рис. 2, большинство (74,1%) побочных реакций на противотуберкулезные препараты отмечаются у больных на 1-м мес. лечения. Нежелательные явления противотуберкулезных препаратов на 2-м мес. химиотерапии выявлены в 43,2% случаев, на 3-м мес. – в 38,9%. Далее частота побочных реакций имела тенденцию

**Рис. 2. Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных в зависимости от сроков химиотерапии, %****Fig. 2. Frequency of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in the patients depending on the duration of chemotherapy, %**

к значительному убыванию, и на 6-м мес. они встречались в 17,0% случаев. К концу 12-месячного лечения побочные действия препаратов отмечались в 6,5% случаев, на втором году терапии – лишь в 1,5%. Коррелятивной связи между частотой побочных реакций на противотуберкулезные ПВР и длительностью химиотерапии не выявлено, $p = 0,685$.

На 1-м мес. лечения наиболее часто из побочных реакций на противотуберкулезные ПВР наблюдались тошнота и рвота, аллергические реакции, периферическая нейропатия, почечная недостаточность, боли в животе, головные боли и психоз. На 2-м мес. терапии отмечались увеличение случаев гастритов, электролитных нарушений, нарушения слуха, гепатитов и судорожных состояний. Далее на 3-м мес. химиотерапии – учащение случаев нарушений слуха, периферической нейропатии, депрессий, а также судорожных состояний. На втором году терапии изредка у больных наблюдались такие побочные действия противотуберкулезных препаратов, как тошнота и рвота, боли в животе и диарея, аллергические реакции, гепатиты, судорожные состояния, депрессия, психоз и артралгии.

Высокая достоверная причинно-следственная связь выявлена между развитием побочных реакций и длительностью приема капреомицина, офлоксацина, протионамида и циклосерина. Также выявлена тенденция, свидетельствующая о возможной связи длительности приема пиразинамида и парааминосалициловой кислоты ($p = 0,07$ и $p = 0,565$ соответственно) и развитием побочных реакций.

При анализе исходов химиотерапии в зависимости от числа противотуберкулезных препаратов, вызвавших побочные реакции у больных, выявлена закономерность снижения эффективности лечения по мере нарастания числа нежелательных эффектов. Побочные реакции, вызванные одним или двумя противотуберкулезными препаратами, не оказали существенного отрицательного влияния на результаты лечения. По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя благоприятных исходов заболевания, и при этом высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь определялась между «неблагоприятными исходами» и плохой переносимостью больными 3 противотуберкулезных препаратов и более, $p = 0,000$. Между плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов и случаями летальных исходов у больных выявлена слабая коррелятивная недостоверная связь ($p > 0,05$). Недостоверная корреляционная связь также установлена между случаями отрывов от лечения и плохой переносимостью ПТП, $p > 0,05$.

Результаты лечения у больных с побочными реакциями на противотуберкулезные ПВР таковы: эффективное лечение отмечено в 59,9% случаев, прерывание лечения – 15,8% случаев, неблагоприятные исходы заболевания – 17,3% случаев, летальный исход – 7,2%.

Таким образом, результаты исследования показывают, что побочные реакции вызывали все противотуберкулезные препараты, включенные в стандартизованную схему (8 мес. CmOfPtCsPasZ / 16 мес. OfPtCsPasZ) лечения больных МЛУ-ТБ. Наиболее часто побочные реакции вызывали протионамид (68,2%) и циклосерин (50,9%), реже – капреомицин (24,7%) и офлоксацин (27,5%). На парааминосалициловую кислоту (47,5%) и пиразинамид (48,1%) побочные реакции отмечались почти с одинаковой частотой. В большинстве случаев побочные реакции на противотуберкулезные препараты были устранимы и не требовали отмены «виновного» препарата, за исключением капреомицина (36,2%). В процессе лечения у больных наблюдались побочные действия нескольких противотуберкулезных препаратов. Так, наиболее часто побочные реакции отмечались при использовании 1, 2 или 3 препаратов (73,5%). Что касается характера побочного действия противотуберкулезных препаратов, то у больных в основном отмечались токсические реакции (81,8%). Среди клинических проявлений побочного действия противотуберкулезных препаратов у большинства больных (77,4%) были тошнота и рвота. В основном побочные действия препаратов проявлялись на 1-м мес. химиотерапии (74,1%). После отмены противотуберкулезных препаратов, вводимых парентерально, частота побочных реакций имела тенденцию к снижению (до 6,5%) и после 12-месяцев химиотерапии они наблюдались крайне редко (1,5%). В этой связи необходимо приложить максимальные усилия для своевременного выявления и купирования побочных действий противотуберкулезных препаратов на 1-м году лечения (особенно в инъекционной фазе терапии и в первые месяцы). Результаты химиотерапии МЛУ-ТБ имели прямую высокодостоверную связь с числом противотуберкулезных препаратов, вызвавших побочные реакции у пациентов, снижая долю благоприятных исходов заболевания. При этом выявлена высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь между «неблагоприятными исходами» и плохой переносимостью больными 3 противотуберкулезных препаратов и более, $p = 0,005$.

Заключение

Побочные реакции, вызванные одним или двумя противотуберкулезными препаратами, не оказали отрицательного эффекта на успешность лечения. По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя благоприятных исходов заболевания, и при этом высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь определялась между неблагоприятными исходами и плохой переносимостью больными 3 противотуберкулезных препаратов и более, $p = 0,000$, $r = + > 0,9$. Между плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов и случаями летальных исходов у больных выявлена

слабая коррелятивная недостоверная связь ($p > 0,05$, $r = + > 0,3$). Недостоверная корреляционная связь также установлена между случаями отрывов от лечения и плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов, $p > 0,05$, $r = + > 0,3$.

Полноценный мониторинг лечения и устранение побочных эффектов ПВР являются непременными компонентами программ борьбы с туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алишеров А. Ш. Состояние противотуберкулезной службы Кыргызской Республики на современном этапе // ЦАМЖ. – Т. XVII. Приложение 1. – 2011. – С. 53.
2. Алишеров А. Ш., Токтогонова А. А., Эсентаева Э. Информация по множественному лекарственно-устойчивому туберкулезу (МЛУТБ) в Кыргызской Республике // Медицинские кадры XXI в. – 2011. – № 1. – С. 60-64.
3. Астахова А. В., Лепакхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. – М.: Когито-Центр, 2004. – 200 с.
4. Рич Л. М., Квонжуне Ж. С., Gilman R. H. et al. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: Партнеры во имя здоровья. – 2-е издание. – 2013. – 302 с.
5. Токтогонова А. А. Распространенность МЛУ-ТБ случаев в Кыргызской Республике // Фтизиопульмонология. – 2013. – № 1 (22). – С. 29-32.
6. Buziashvili M. G., Mirtskhulava V., Kipiani M. et al. Adverse reactions associated with injectable second-line anti-tuberculosis drugs among patients with M/XDR-TB in Tbilisi // Int. J. Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 12. – P. 486. http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf
7. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis / WHO, Geneva. – 2014. – 403 pp.
8. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Results from the DOTS-Plus initiative // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, № 11. – P. 1382-1384. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581210

REFERENCES

1. Alisherov A.Sh. State of TB services in the Kyrgyzstan Republic. *TsAMJ*, vol. XVII, Appendix 1, 2011, pp. 53. (In Russ.)
2. Alisherov A.SH., Toktogonova A.A., Esentaeva E. Data on multiple drug resistant tuberculosis in the Kyrgyzstan Republic. *Meditsinskie Kadry XXI v.*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.)
3. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol bezopasnosti lekarstv: Rukovodstvo po farmakonadzoru*. [Adverse reactions and drug safety monitoring. Pharmacovigilance guidelines]. Moscow, Kogoto-Tsentr Publ., 2004, 200 p.
4. Rich L.M., Kvonzhune J.S., Gilman R.H. et al. *Rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu*. [Guidelines on treatment of multiple drug resistant tuberculosis]. Partners in Health, 2003, 2nd ed., 2013, 302 p.
5. Toktogonova A.A. Prevalence of MDR TB in the Kyrgyzstan Republic. *Phthisiopulmonology*, 2013, no. 1 (22), pp. 29-32. (In Russ.)
6. Buziashvili M.G., Mirtskhulava V., Kipiani M. et al. Adverse reactions associated with injectable second-line anti-tuberculosis drugs among patients with M/XDR-TB in Tbilisi. *Int. J. Tuberc Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 12, pp. 486. http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf
7. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. WHO, Geneva. 2014, 403 p.
8. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Results from the DOTS-Plus initiative. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 11, pp. 1382-1384. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581210

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Токтогонова Атыркуль Акматбековна

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР,
ведущий научный сотрудник терапевтического отдела.
E-mail: atyrkul7@gmail.com

Поступила 08.11.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Atyrkul A. Toktogonova

National Phthisiology Center,
Leading Researcher of Therapy Department.
E-mail: atyrkul7@gmail.com

Submitted as of 08.11.2016