



Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализированы данные 36 источников литературы о нейротоксических свойствах противотуберкулезных препаратов, их клинических проявлениях и механизмах нейротоксического действия. Выделены предрасполагающие факторы к развитию нейротоксичности и группы риска. Обоснована необходимость раннего выявления нейротоксичности схем химиотерапии для своевременной коррекции и полноценного лечения пациентов.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, нежелательные реакции, нейротоксичность

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>

The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the analysis of 36 publications about neurotoxic properties of anti-tuberculosis drugs, their clinical manifestations and mechanisms of the neurotoxic action. It specifies predisposing factors for the development of neurotoxicity and risk groups. It highlights the necessity of early detection of neurotoxicity caused by chemotherapy regimens for timely management and adequate treatment of patients.

Key words: anti-tuberculosis drugs, adverse events, neurotoxicity

For citations: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 58-63. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>

Для корреспонденции:

Можоккина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

В структуре нежелательных явлений, возникающих при химиотерапии больных туберкулезом, частота нейротоксических реакций варьирует в широком диапазоне – от 11-12% [8] до 24-26% [1, 11] и 50,8% [14]. Такой разброс данных обусловлен, с одной стороны, широким спектром побочных эффектов со стороны нервной системы, с другой – профилем безопасности препаратов, входящих в режимы химиотерапии, и различными механизмами действия на нервную систему.

Нейротоксичность – нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов, особенно антимикробных препаратов. Проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышечной блокады (поражение периферической нервной системы) до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса (поражение центральной нервной системы) [9]. Предрасполагающими факторами к развитию нейротоксичности являются способность лекарственных средств проникать в центральную нервную систему (ЦНС), определяемая состоянием гематоэнцефалического барьера и липофильностью препарата. Усиливает вероятность нейротоксичности лекарственных средств почечная и/или печеночная недостаточность с нарушением

элиминации препарата,отягощенный анамнез по нейropsychическим заболеваниям, а также пожилой возраст пациентов [9, 20, 36].

Для лекарственных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, характерен весь спектр нейротоксических реакций, которые могут проявляться в форме нарушений моторных, сенсорных функций (нарушается слух, зрение), эмоционального статуса, интегративных функций мозга, таких как память, обучение.

Наиболее часто поражение нервной системы у впервые выявленных больных туберкулезом регистрируют при приеме **изониазида**, оно может проявляться головной болью, головокружением, нарушением сна, невритом или атрофией зрительного нерва, периферическими полиневритами, мышечными подергиваниями и судорогами [13, 24]. Описана особая форма энцефалопатии, характерная для изониазида, при которой симптомы возникают спустя недели и даже месяцы после начала приема препарата, и проявляется преимущественно развитием психоза с изменениями на электроэнцефалограмме [30]. Изониазид обладает наибольшим потенциалом периферического нейротоксического действия. Нередко развившиеся нейротоксические реакции требуют отмены изониазида. Так, по данным [7], у 13,3% пациентов отменили изониазид

из-за токсических реакций со стороны ЦНС и у 11,5% – со стороны периферической нервной системы. В обзоре [13] подробно описаны доказанные механизмы действия изониазида, приводящие к нарушению процессов возбуждения и торможения в ЦНС, и возможные способы коррекции его токсического действия.

Нейротоксичность **циклосерина** может проявляться нарушением зрения, полиневритами, головной болью, головокружением, нарушением сна, дизартрией, нарушением ориентации, сопровождаться потерей памяти, психозом, приступами клонических судорог [22, 24, 25, 28].

Оптическая нейропатия является известным нейротоксическим проявлением при приеме **этамбутола**. Считается, что нейропатия зрительного нерва вторична по отношению к митохондриальной дисфункции, вызванной этамбутолом. При патологических исследованиях выявлены демиелинизирующие поражения зрительного нерва и хиазмы у пациентов с этамбутол-индуцированной оптической нейропатией [30].

Наиболее распространенным нейротоксическим эффектом, связанным с **аминогликозидами**, является ототоксичность (токсическое действие на внутреннее ухо, а также на вестибулокохлеарный нерв), обусловленная повышенной концентрацией этих препаратов в жидкостях внутреннего уха и продолжительным сроком их выведения. В результате кохлеотоксического действия развивается разной степени выраженности хроническая сенсоневральная тугоухость; в случае вестибулотоксического действия в течение нескольких лет может сохраняться стойкое нарушение равновесия, мало поддающееся терапевтическому воздействию. Все аминогликозиды в той или иной степени обладают как вестибуло-, так и кохлеотоксичностью. При этом использование стрептомицина чаще вызывает вестибулярные расстройства, а канамицин и амикацин в большей степени ухудшают слух [2]. Проведенный авторами анализ клинических наблюдений показал, что на развитие ототоксичности влияют следующие факторы: доза и длительность приема препарата; заболевания почек с нарушением выделительной функции, в том числе в результате непосредственного нефротоксического действия аминогликозида; одновременное назначение аминогликозида и петлевых диуретиков, которые ускоряют проникновение аминогликозида в эндолимфу; одновременное назначение аминогликозида и другого ототоксического препарата. Одним из вероятных механизмов ототоксичности является эксайтотоксическая активация NMDA-рецепторов в улитке уха, что может привести к окислительному стрессу и гибели клеток [30]. В исследовании [16] установлено, что в механизме развития ототоксичности задействовано нарушение аминогликозидами синтеза митохондриального белка в волосковых клетках внутреннего уха.

Кроме ототоксичности, известны и другие нарушения, такие как периферическая невропатия, энцефалопатия, а также нервно-мышечная блокада, в основе которой лежит пресинаптическое ингибирование количественного высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечном соединении и связывание аминогликозидов с комплексом ацетилхолиновых рецепторов с последующим истощением кальция. Нейротоксические осложнения аминогликозидов чаще встречаются у пациентов с повышенной проницаемостью ЦНС. Первоначально нейромышечные блокирующие эффекты были установлены у больных туберкулезом при применении стрептомицина, а затем обнаружены у амикацина и канамицина [20].

За последнее десятилетие выявлены новые аспекты профиля безопасности фторхинолонов. Ранее наиболее часто (от 1 до 6%) встречались побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как бессонница, головная боль, головокружение, нервозность и беспокойство, которые обычно проходят после прекращения приема препарата, в то время как эпилептические приступы и психозы наблюдались редко (от 0,2 до 2%) [35]. Недавние исследования показали, что фторхинолоны могут быть чаще связаны с делирием и психозом, чем считалось ранее. В 2018 г. Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) на основании анализа спонтанных сообщений, поступивших в базу данных FDA, пришло к выводу, что для фторхинолонов классовыми нежелательными лекарственными реакциями являются гипогликемия и психические нарушения: расстройства внимания, дезориентация, агитация, нервозность, снижение памяти, бред [18]. По данным базы данных национального центра фармаконадзора Франции [17], из 590 сообщений о развитии нейропсихических расстройств в 51% случаев указывалась спутанность сознания, в 27% – галлюцинации, в 13% – агитация, в 12% – бред, причем в 21,7% случаев нейротоксические реакции отнесены к категории серьезных, потребовавших госпитализации пациентов. Расстройства деятельности ЦНС наблюдали при использовании всех известных фторхинолонов для перорального применения, в основном у лиц пожилого возраста (средний возраст пациентов 66 лет). Проанализированы данные российской национальной базы спонтанных сообщений, зарегистрированных Росздравнадзором. Из 57 сообщений о нарушениях психики преобладали депрессия и галлюцинации (15 и 14 случаев), тревожное состояние и острый психоз (6 и 5 случаев). В 20 случаях в качестве подозреваемого фторхинолона указан левофлоксацин, в 9 случаях – моксифлоксацин, в 8 – офлоксацин, в 7 – ципрофлоксацин. Чаще всего нейропсихические нарушения развивались в течение первых 10 дней приема фторхинолонов, при этом у 14 из 28 пациентов – в первый день лечения. В большинстве случаев отмена подозреваемого

фторхинолона сопровождалась купированием всех симптомов или выраженным улучшением самочувствия больного. Средний возраст пациентов составил 44,4 года.

В обзоре [30] приведены сообщения о нейротоксических эффектах ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина и гатифлоксацина, которые проявлялись в виде судорог, спутанности сознания, бессонницы, энцефалопатии, миоклонуса, токсического психоза, а также экстрапирамидных расстройств (нарушение походки, дизартрия). Однако G. B. Schmuck et al. на моделях *in vitro* гиппокампа крыс по анализу вызванных потенциалов показали низкую токсичность для офлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина по сравнению с другими фторхинолонами [31]. Такие же данные получены и по результатам многоцентровых клинических исследований [29]. Наиболее частыми (до 70%) и тяжелыми нейротоксическими реакциями были на флороксацин, в результате чего препарат изъят из обращения. Некоторые исследователи предполагают связь между химической структурой хинолонов и их нейротоксическими эффектами. По данным [23], ципрофлоксацин, тосуфлоксацин, клинафлоксацин тесно связаны с эпилепсией. Однако левофлоксацин и моксифлоксацин не имеют специфических структурно-токсических взаимоотношений, но все же вызывают судороги. М. F. Grill и R. K. Maganti отмечают, что способность фторхинолонов проникать в ЦНС не всегда коррелирует с потенциальной эпилептогенностью. Так, например, офлоксацин, концентрация которого в спинномозговой жидкости составляет 50% от сывороточной, менее нейротоксичен, чем ципрофлоксацин, у которого этот показатель вполнину меньше [20]. Авторы обзора [9] указывают, что судорожные реакции на фторхинолоны встречаются очень редко (0,9-2,0%) и главным образом у лиц с судорожной готовностью или как следствие неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными средствами (эуфиллин, имипенем, метронидазол). Механизм этих осложнений видится в ингибировании фторхинолонами связывания ГАМК со своим рецептором или от активации возбуждающих NMDA-рецепторов. Другими рецепторами, которые могут играть роль в возбуждающем действии хинолонов на ЦНС, являются аденозиновые и аминокислотные рецепторы, дофаминовые и опиоидные рецепторы [30]. По мнению S. Ilgin et al. [21], в качестве возможного механизма нейротоксического действия может выступать повышенный окислительный стресс.

Линезолид может вызывать нейротоксичность в виде энцефалопатии, периферической невропатии, оптической невропатии, паралича Белла [6, 19], которые, по мнению K. Kishor et al. [26], могут влиять на приверженность пациента к лечению и мешать терапии. Механизм токсического действия линезолида, вероятно, связан с ингибированием фермента моноаминоксидазы, который отвечает за

метаболизм моноаминовых нейротрансмиттеров (дофамин, норэпинефрин и серотонин). Совместное применение линезолида с другими серотонинергическими препаратами может повысить риск возникновения гипертонических кризов и серотонинового синдрома [33].

Частота и проявление нейротоксических реакций у больных туберкулезом во многом зависят от схемы химиотерапии. Н. А. Степанова и др. [11] показали, что у впервые выявленных больных туберкулезом, получавших лечение по 1-му режиму химиотерапии, нежелательные реакции (НР) со стороны нервной системы проявлялись в виде головных болей у 26,3% или в виде расстройства сна у 18,4%. Включение в стартовый режим химиотерапии как минимум одного противотуберкулезного препарата (ПТП) резервного ряда ассоциируется с более высокой частотой НР и особенностями их спектра [4]. В частности, автор указывает на значимое повышение частоты ототоксических осложнений.

Анализ НР у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, получавших лечение по схеме CmOfPtCsPasZ, показал, что головные боли отмечались у 25,7% пациентов, психические расстройства, такие как психозы и депрессии, встречались в 13,6% случаев, нарушения сна – в 10,3%, периферическая невропатия – в 4,9%, судороги и судорожные припадки – в 4,4%. Редкими НР были необычные проявления со стороны органов зрения – ощущение вспышек в глазах (1,2%) [12].

В исследовании [14] при лечении больных с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) по схеме CmCs Fq PtoZPas неврологические НР встречались у 50,8% (из группы 437 человек), лечение которых осложнялось хотя бы одной НР. Нарушение сна (64,9%) и головная боль (32,0%) были наиболее частыми неврологическими нарушениями. Депрессивные расстройства, выражающиеся в виде тревоги (39,6%) и подавленности (22,1%), встречались у каждого третьего пациента, при этом 6 пациентам требовались отмена ПТП и назначение антидепрессантов, у 9 психоз купировался медикаментозно. Авторы представили хронологию неврологических симптомов: в начале интенсивной фазы химиотерапии появляются раздражительность, возбуждение, нарушение сна, затем присоединяются подавленность, тревога и головная боль. Выраженное нарушение психической деятельности в виде психоза развивалось в конце интенсивной или в начале поддерживающей фазы лечения.

При лечении больных с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) МБТ схемами с включением линезолида преобладали нейротоксические реакции в виде периферического неврита и зрительного неврита [3, 15, 27, 32]. Отмена линезолида потребовалась только в случаях применения дозы 600 мг и выше [34].

В исследовании [10] проанализированы эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии с включением бедаквилина и линезолида. Наиболее частыми осложнениями со стороны ЦНС являлись головная боль и головокружение (10,2%), со стороны периферической нервной системы – периферическая невропатия и парестезии (4,2%). Наиболее частыми психиатрическими НР являлись нарушения сна (10,5%), беспокойство (3,2%) и депрессия (2,7%). Авторы отмечают, что у всех пациентов с такими нарушениями схема лечения содержала теризидон.

В статье [6] проведена оценка безопасности режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения 2019 г. [37]. Основой режима считали бедаквилин, вторым препаратом назначали линезолид в дозе 600 мг/сут, следующим включали циклосерин или теризидон. Четвертым по частоте назначения был один из фторхинолонов IV генерации (преимущественно моксифлоксацин). Нейротоксические реакции преобладали в структуре НР 3-4-й степени тяжести. К тяжелым нейротоксическим реакциям отнесены случаи значительного прогрессирования когнитивной дисфункции, тяжелой бессонницы с нарушением повседневной активности пациента, депрессии, повторных приступов *grand mal*, а также развитие тяжелой периферической нейропатии, связанной с приемом линезолида (у 7,4% пациентов). Снижение слуха, головокружение развились у 6,6% человек. Именно объективно тяжелые нейро- и ототоксические реакции были причиной отмены препаратов в 40% случаев. Чаше отменяли моксифлоксацин (у 10,7% пациентов) и линезолид (у 6,6%). Авторы считают, что причиной преобладания в спектре НР нейротоксических проявлений является сочетание в схеме как минимум трех препаратов с известным

нейротоксическим действием (линезолид, циклосерин, фторхинолоны).

Д. А. Иванова и С. Е. Борисов предложили перечень показаний к отмене ПТП при развитии нейротоксических реакций: периферическая невропатия с болевым синдромом, рефрактерным к консервативной терапии; прогрессирующая полинейропатия на фоне приема линезолида; суицидальные идеи; тяжелая депрессия, рефрактерная к лечению, с невозможностью самообслуживания; острый психоз (зрительные и слуховые галлюцинации, бред, паранойя, кататония, девиантное, в том числе агрессивное поведение, дезориентация), любой впервые возникший приступ судорог; выраженная головная боль с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; тяжелая бессонница с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; выраженная сонливость («оглушение») с нарушением повседневной активности [5].

Заключение

Нейротоксические НР, вызванные ПТП, могут иметь множество неврологических проявлений. Пациенты с предшествующим заболеванием центральной и периферической нервной системы, почечной недостаточностью и пожилого возраста могут быть особенно уязвимы. Другим важным фактором, который следует учитывать, является совместное применение нескольких препаратов с нейротоксическим и/или нефротоксическим эффектом. Такая ситуация характерна для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ. Ранняя диагностика нейротоксических проявлений при схемах химиотерапии необходима для их симптоматической коррекции и разработки способов профилактики, чтобы обеспечить полноценное лечение туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – Изд. 3-е дополненное. – СПб., 2014. – 64с.
2. Вавилова А. А., Кочергин Г. А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов // РМЖ. – 2017. – № 6. – С. 435-438.
3. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
4. Иванова Д. А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2018. – 44 с.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya*. [Side effects to anti-tuberculosis drugs and methods of their management]. 3rd ed., revised, St. Petersburg, 2014, 64 p.
2. Vavilova A.A., Kochergin G.A. On the issue of the vestibular toxicity effect of aminoglycosides. *RMJ*, 2017, no. 6, pp. 435-438. (In Russ.)
3. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
4. Ivanova D.A. *Nezhelatelnye reaktsii pri lechenii vpervye vyavlennykh bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannyya diagnostika i kupirovaniye*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Adverse reactions to treatment of new respiratory tuberculosis cases: prevention, early diagnostics and management. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2018. 44 p.

5. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 47-54.
6. 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. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
7. Лысов А. В., Мордык А. В., Затворницкий В. А., Кондря А. В. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечении // Пробл. туб. – 2006. – № 9. – С. 45-48.
8. 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 // Туб. и болезни легких. – 2010. – Т. 88, № 2. – С. 44-48.
9. Постников С. С., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Ермилин А. Е. и др. Нейротоксичность лекарств // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 68-72.
10. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5-14.
11. Степанова Н. А., Стрельцова Е. Н., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 42-45.
12. Токтогонова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
13. Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидразида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 69-73.
14. Щегерцов Д. Ю., Филинчук О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43.
15. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine // J. Antimicrob. Chemother. – 2012 – Vol. 67, № 2. – P. 473-477.
16. Barnhill A.E., Brewer M. T., Carlson S. A. Adverse effects of antimicrobials via pre-dictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2012. – Vol. 56, № 8. – P. 4046-4051.
17. Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database // Rev. Med. Interne. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 448-452.
18. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> Accessed 12 Jul 2018.
19. Fletcher J., Aykroyd L. E., Feucht E. C., Curtis J. M. Early onset probable linezolid-induced encephalopathy // J. Neurology. – 2010. – № 257. – P. 433-435.
20. Grill M. F., Maganti R. K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – № 72. – P. 381-393.
21. Ilgin S., Can O. D., Atli O., Ucel U. I., Sener E., Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: Evaluation of possible underlying mechanisms // Toxicol. Mech. Methods. – 2015. – № 25. – P. 374-381.
22. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug-resistant tuberculosis patient with reversible MRI changes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 417-419.
23. Kamath A. Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review // J. Adv. Pharm. Edu. Res. – 2013. – № 3. – P. 72-75.
24. Kass J. S., Shandera W. X. Nervous system effects of antituberculosis therapy // CNS Drugs. 2010. – Vol. 24, № 8. – P. 655-667.
25. Kim S., Kang M., Cho J. H., Choi S. Reversible magnetic resonance imaging findings in cycloserine-induced encephalopathy: A case report // Neurology Asia. – 2014. – № 193. – A3792.
26. Kishor K., Dhasmana N., Kamble S. S., Sahu R. K. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions – An Update // Curr. Drug. Metab. – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 553-559.
5. Ivanova D.A., Borisov S.E. Discontinue or wait?: indications for cancellation of anti-tuberculosis drugs due to adverse reactions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 47-54. (In Russ.)
6. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.)
7. Lysov A.V., Mordyk A.V., Zatvornitskiy V.A., Kondrya A.V. On the adverse neurotoxic events in tuberculosis chemotherapy and their management. *Probl. Tub.*, 2006, no. 9, pp. 45-48. (In Russ.)
8. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. Frequency of adverse reactions to tuberculosis drugs in new respiratory tuberculosis patients older than 18 years and factors influencing on their development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 44-48. (In Russ.)
9. Postnikov S.S., Kostyleva M.N., Gratsianskaya A.N., Ermilin A.E. et al. Neurotoxicity of medications. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2017, no. 4, pp. 68-72. (In Russ.)
10. Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikeeva M.I., Setkina S.B., Zhurkin D.M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5-14. (In Russ.)
11. Stepanova N.A., Streltsova E.N., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. Unfavorable side effects to first line anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 42-45. (In Russ.)
12. 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, pp. 63-67. (In Russ.)
13. Tyulkova T.E. Effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrazide on the nervous system during tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 69-73. (In Russ.)
14. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Bujnova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.)
15. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, no. 2, pp. 473-477.
16. Barnhill A.E., Brewer M.T., Carlson S.A. Adverse effects of antimicrobials via pre-dictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components. *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 2012, vol. 56, no. 8, pp. 4046-4051.
17. Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database. *Rev. Med. Interne.*, 2006, vol. 27, no. 6, pp. 448-452.
18. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes Available: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> Accessed 12 Jul 2018.
19. Fletcher J., Aykroyd L.E., Feucht E.C., Curtis J.M. Early onset probable linezolid-induced encephalopathy. *J. Neurology*, 2010, no. 257, pp. 433-435.
20. Grill M.F., Maganti R.K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011, no. 72, pp. 381-393.
21. Ilgin S., Can O.D., Atli O., Ucel U.I., Sener E., Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: Evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol. Mech. Methods*, 2015, no. 25, pp. 374-381.
22. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug-resistant tuberculosis patient with reversible MRI changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 417-419.
23. Kamath A. Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review. *J. Adv. Pharm. Edu. Res.*, 2013, no. 3, pp. 72-75.
24. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*, 2010, vol. 24, no. 8, pp. 655-667.
25. Kim S., Kang M., Cho J.H., Choi S. Reversible magnetic resonance imaging findings in cycloserine-induced encephalopathy: A case report. *Neurology Asia*, 2014, no. 193, A3792.
26. Kishor K., Dhasmana N., Kamble S.S., Sahu R.K. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions – An Update. *Curr. Drug. Metab.*, 2015, vol. 16, no. 7, pp. 553-559.

27. Koh W. J., Kang Y. R., Jeon K., Kwon O. J., Lyu J., Kim W. S., Shim T. S. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67, № 6. – P. 1503-1507.
28. Kwon H. M., Kim H. K., Cho J., Hong Y. H., Nam H. Cycloserine-induced encephalopathy: evidence on brain MRI // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – № 15. – P. 60-61.
29. Owens R. C., Ambrose P. G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 15. – P. 144-157.
30. Rezaei N. J., Bazzazi A. M., Naseri Alavi S. A. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study // *Neurol. India.* – 2018. – № 66. – P. 1732-1740.
31. Schmuck G. B., Schurmann A., Schluter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42, № 7. – P. 1831-1836.
32. Singla R., Caminero J. A., Jaiswal A., Singla N., Gupta S., Bali R. K., Behera D. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India // *Eur. Respir. J.* – 2012. – 39, № 4. – P. 956-962.
33. Skelly M. K., Wattengel B. A., Starr K. E., Sellick J. A., Mergenhagen K. A. Jr. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatristimes.com/special-reports/> November 29, 2019.
34. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J. W., Anger H. A., Caminero J. A. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 40. – P. 1430-1442.
35. Sowell R. S., Pinner N. A. Quinolone Neurotoxicity: How to Avoid or Minimize the Risk // *Patient Care.* – 2009. – Vol. 49. – August 17.
36. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update // *Drugs. Aging.* – 2010. – № 27. – P. 193-209.
37. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL:<https://www.who.int/tb/publications/2019>.
27. Koh W.J., Kang Y.R., Jeon K., Kwon O.J., Lyu J., Kim W.S., Shim T.S. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, no. 6, pp. 1503-1507.
28. Kwon H.M., Kim H.K., Cho J., Hong Y.H., Nam H. Cycloserine-induced encephalopathy: evidence on brain MRI. *Eur. J. Neurol.*, 2008, no. 15, pp. 60-61.
29. Owens R.C., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 15, pp. 144-157.
30. Rezaei N.J., Bazzazi A.M., Naseri Alavi S.A. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol. India*, 2018, no. 66, pp. 1732-1740.
31. Schmuck G.B., Schurmann A., Schluter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, vol. 42, no. 7, pp. 1831-1836.
32. Singla R., Caminero J.A., Jaiswal A., Singla N., Gupta S., Bali R.K., Behera D. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur. Respir. J.*, 2012, 39, no. 4, pp. 956-962.
33. Skelly M.K., Wattengel B.A., Starr K.E., Sellick J.A., Mergenhagen K.A. Jr. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatristimes.com/special-reports/> November 29, 2019.
34. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W., Anger H.A., Caminero J.A. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2012, no. 40, pp. 1430-1442.
35. Sowell R.S., Pinner N.A. Quinolone Neurotoxicity: How to Avoid or Minimize the Risk. *Patient Care*, 2009, vol. 49, August 17.
36. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update. *Drugs. Aging*, 2010, no. 27, pp. 193-209.
37. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. Available: <https://www.who.int/tb/publications/2019>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной
иммунологии, патологии и биотехнологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.
Тел.: 8 (495) 681-07-46.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 4, 2, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory for Infectious Immunology,
Pathology and Biotechnology.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: mojokina@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (495) 681-07-46.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Поступила 18.01.2020

Submitted as of 18.01.2020