

КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ: СИСТЕМА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, МОНИТОРИНГА И КУПИРОВАНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРИЕМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

П. Н. ГОЛУБЧИКОВ¹, С. П. МИШУСТИН¹, Н. А. ЗЕМЛЯНАЯ², Т. П. ТОНКЕЛЬ³

CLINICAL MANAGEMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: A SYSTEM OF PREVENTION, MONITORING AND ADDRESSING ADVERSE TB DRUG REACTIONS

P. N. GOLUBCHIKOV, S. P. MISHUSTIN, N. A. ZEMLYANAYA, T. P. TONKEL

¹ ОГБУЗ Томский фтизиопульмонологический медицинский центр,

² Благотворительная организация «Партнеры во имя здоровья»,

³ Томский областной противотуберкулезный диспансер, 1992-2005 гг.

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя является одной из наиболее актуальных проблем в мире и Российской Федерации. В последние годы на фоне снижения общей заболеваемости и распространенности туберкулеза отмечается рост аналогичных показателей туберкулеза с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ). Учитывая длительность лечения, количество принимаемых противотуберкулезных препаратов (ПТП) и их действие, большое влияние на эффективность лечения больных этой когорты оказывают побочные реакции. При проведении химиотерапии, включающей ПТП первого ряда, частота нежелательных реакций колеблется от 8 до 20%, при использовании резервных препаратов достигает 85-100% [5]. Несвоевременное или неполноценное купирование побочных реакций зачастую приводит к отказу больных от приема определенных ПТП, неполноценности схемы лечения, неудачам в лечении, прерыванию лечения [2].

В этом разделе описывается внедренная в Томской области программа мониторинга, выявления и купирования побочных эффектов на противотуберкулезную терапию МЛУ-ТБ.

Основные мероприятия:

- обучение медицинского персонала выявлению, профилактике и купированию побочных реакций;
- обеспечение фтизиатрической службы дополнительными специалистами-консультантами;
- обеспечение мониторинга побочных реакций на всех этапах лечения;
- система регистрации побочных эффектов;
- обеспечение препаратами для купирования побочных реакций;
- административные мероприятия.

Ресурсы:

- Протоколы по дифференциальной диагностике и лечению побочных реакций во время тера-

пии МЛУ-ТБ описаны в «Руководстве по лечению туберкулеза с МЛУ МБТ» [1].

- Формуляр лекарственных средств для купирования побочных эффектов Томской области (приложение 1).

- Распоряжение Департамента здравоохранения Томской области «Об утверждении правил обеспечения лиц, находящихся под диспансерным наблюдением в связи с туберкулезом, и больных туберкулезом бесплатными лекарственными препаратами для лечения туберкулеза в амбулаторных условиях в медицинских организациях Томской области» (приложение 2).

- Памятка для медицинских работников и волонтеров, осуществляющих контролируемое лечение туберкулеза «Диагностика побочных реакций во время проведения амбулаторного лечения больных туберкулезом» (приложение 3).

- Карта регистрации побочных эффектов противотуберкулезной терапии у пациента (приложение 4).

Обучение медицинского персонала выявлению, профилактике и купированию побочных реакций

Ежегодно для врачей-фтизиатров гражданского и пенитенциарного сектора организуются семинары по вопросам выявления и лечения туберкулеза. Во время обучения выделяются вопросы побочных реакций со стороны отдельных органов и систем (печени, почек, желудочно-кишечного тракта, ототоксические, электролитные, эндокринные, нейротоксические, аллергические виды побочных реакций). Разбирается механизм развития, рассматриваются профилактика, клинические проявления, алгоритмы купирования с учетом тяжести побочного эффекта и сопутствующих заболеваний. Во время семинаров преподаватели проводят практические занятия с решением

ситуационных задач и обсуждением клинических случаев.

Активно и своевременно выявлять и купировать побочные эффекты сотрудники противотуберкулезного диспансера обучают средних медицинских работников, осуществляющих контролируемое лечение пациентов с туберкулезом в городе и районах области.

При всех видах обучения обязательно проводится анкетирование до и после тренинга для оценки эффективности обучения.

Обучение волонтеров, осуществляющих непосредственный контроль за приемом ПТП, проводят участковый фтизиатр в городе, в районе – районный фтизиатр в виде часовой беседы/лекции с последующим еженедельным контролем. Волонтерами могут быть немедицинские работники при отсутствии медицинского пункта в месте проживания пациента, при невозможности приема ПТП пациентом в часы работы амбулаторного звена противотуберкулезной службы.

Обеспечение фтизиатрической службы дополнительными специалистами-консультантами

При внедрении программы лечения МЛУ-ТБ возникла необходимость в консультациях пациентов узкими специалистами: психиатром, наркологом, эндокринологом, кардиологом, лор-врачом, окулистом, терапевтом. В круглосуточном стационаре психиатр, нарколог входили в штат учреждения и оказывали необходимую консультативную помощь. Остальные специалисты привлекались в качестве консультантов на договорной основе. На амбулаторном этапе в городе практика направления пациентов в учреждения общей лечебной сети (ОЛС) не принесла должного результата из-за затрудненного доступа к специалистам ОЛС: необходимость предварительного приема терапевта поликлиники, запись в лист ожидания к узким специалистам (зачастую больше 1 мес.), нежелание социально-дезадаптированных пациентов прилагать усилия для посещения специалистов в ОЛС. Поэтому в головном противотуберкулезном диспансере была оформлена лицензия на оказание соответствующей медицинской помощи (оборудование кабинетов в соответствии со стандартами) и заключен договор с соответствующими диспансерами (наркологический, эндокринологический, психоневрологический) на оказание медицинской помощи на базе противотуберкулезного диспансера.

Общие вопросы организации программы

Описание практики

Программа внедрялась одновременно во всех учреждениях, оказывающих противотуберкулезную помощь на территории области: противоту-

беркулезные учреждения гражданского сектора и пенитенциарного сектора; ведомственные учреждения [противотуберкулезный диспансер больницы ФМБА; туберкулезное отделение психиатрической больницы; учреждения ОЛС, участвующие в лечении больных туберкулезом (ЦРБ)].

При реализации программы особое внимание уделялось амбулаторному этапу лечения. Для уменьшения количества побочных эффектов при лечении МЛУ-ТБ прием препаратов на амбулаторном этапе производился 2-кратно. Зачастую пациенты вынуждены работать (легально/нелегально). При приеме всей дозы ПТП однократно может возникать рвота (в том числе сразу после приема ПТП, что влечет снижение эффективности лечения), плохое самочувствие (невозможность выполнять работу). Для удобства пациентов было увеличено время работы процедурного кабинета и дневного стационара (с 8:00 до 18:00). Работа стационара на дому организована в 3 смены: первый прием ПТП с 09:00 до 12:00, второй прием ПТП с 13:00 до 16:00; дополнительная вечерняя смена для пациентов, которые в силу различных причин не могут принимать ПТП в первые 2 смены: с 16:00 до 19:00. С пациентом согласуют удобное место и время для лечения.

В районах области (в районных центрах и на ФАПх) также организован 2-кратный прием ПТП при необходимости. Во время обучения медицинских работников особое внимание уделяется недопустимости выдачи второй дозы ПТП на руки. В течение кураторского выезда районный фтизиатр, куратор тубдиспансера обязательно посещают пациента дома. В беседе с пациентом выявляются проблемы и сложности в организации лечения, наличие побочных эффектов, осуществляется выдача ПТП на руки.

Мониторинг побочных реакций на всех этапах лечения

Мониторинг побочных реакций обеспечивает своевременное выявление побочных реакций, уменьшение их негативного воздействия на пациента, что способствует эффективному исходу лечения.

Для активного выявления побочных эффектов медицинские сестры, фельдшеры, волонтеры, осуществляющие контролируемое лечение, используют памятки с вопросами, которые необходимо задавать пациенту не реже 1 раза в неделю (приложение 3). О выявленном побочном эффекте медицинский работник, волонтер сообщает лечащему врачу. Использование вопросников помогает своевременно выявить побочные эффекты и улучшает врачебный мониторинг за лечением на амбулаторном этапе.

В рамках мониторинга необходимо обеспечить возможность выполнения различных анализов на всех этапах лечения (табл. 1).

Обязательные анализы, влияющие на своевременное выявление побочных эффектов при лечении МЛУ-ТБ

Показатель	Кратность проведения	Комментарии
Общий анализ крови, общий анализ мочи	Ежемесячно	По показаниям чаще
Биохимический анализ крови (билирубин, печеночные ферменты, креатинин, мочевины, мочевая кислота, белок, глюкоза)	Ежемесячно	По показаниям чаще
Клиренс креатинина	Ежемесячно в сем пациентам с инъекционным препаратом в схеме лечения	Возможно снижение фильтрационной способности почек без увеличения уровня креатинина, мочевины
Электролиты крови (К, Na)	Ежемесячно в сем пациентам с инъекционным препаратом в схеме лечения	
Тиреотропный гормон (ТТГ)	До начала лечения, затем 1 раз в 3 месяца	При назначении в схеме лечения протинамида и/или ПАСКа
Аудиограмма	Ежемесячно в сем пациентам с инъекционным препаратом в схеме лечения	Проведение аудиограммы обязательно даже при отсутствии жалоб, т.к. позволяет на ранних этапах диагностировать ототоксическое действие препаратов. Нарушение слуха является одной из основных причин отказа больных от лечения
Масса тела больного	Ежемесячно	

При гепатотоксических реакциях отмена ПТП проводится при развитии клиники медикаментозного гепатита или если уровень АСТ и/или АЛТ превышает норму более чем в 5 раз. При повышении трансаминаз менее чем в 5 раз (без клинической картины гепатита) лечение продолжается [3].

Масса тела больного определяется ежемесячно. Это важный показатель при лечении МЛУ-ТБ, поскольку у таких пациентов зачастую происходит снижение массы тела в первые 4-6 мес. лечения, что может быть следствием побочных реакций (диарей, снижения или отсутствия аппетита). При этом необходимо следить за оптимальными дозировками ПТП.

Важна доступность проведения дополнительных исследований в процессе лечения пациентов (при наличии показаний): ЭГДС, бронхоскопии, УЗИ, СКТ, МРТ как для уточнения выраженности побочных эффектов (гастрит, язва, колит и т. д.), так и для своевременного выявления и лечения сопутствующей патологии, влияющей на переносимость ПТП и течение туберкулеза.

Организация мониторинга побочных реакций на амбулаторном этапе

Для пациентов на амбулаторном лечении в городе (дневной стационар, поликлиника тубдиспансера, стационар на дому) организован забор анализов (кровь, моча, мокрота) в поликлинике противотуберкулезного диспансера. Медицинские сестры стационара на дому могут взять для проведения анализов кровь, мочу, мокроту на дому у пациентов, ограниченных в передвижении или недисциплинированных. Для проведения остальных исследований амбулаторные пациенты направля-

ются в круглосуточный стационар (стационар одного дня).

В районах области пациенты направляются для забора анализов в районную больницу. В каждом районе принята муниципальная программа по бесплатному проезду больных туберкулезом внутри района по направлению районного фтизиатра. При отсутствии технической возможности проведения анализов в районной больнице (ТТГ, электролиты) организована доставка замороженной крови в головной противотуберкулезный диспансер. При необходимости проведения дополнительных анализов пациенты направляются на консультацию в головной противотуберкулезный диспансер.

Система регистрации побочных эффектов

Система регистрации направлена как на статистический учет возникающих побочных эффектов, так и на повышение внимания врачей за выявлением и купированием побочных эффектов. Система персонафицирована. На каждого пациента с МЛУ-ТБ и побочными реакциями на ПТП на всех этапах лечения лечащим врачом-фтизиатром заполняется карта регистрации побочных эффектов (приложение 4). Данные карты заносятся в базу данных ОМО. Заместители главного врача по лечебной и организационно-методической работе ежеквартально проводят анализ данных, выявляют возможные дефекты в регистрации, мерах купирования побочных эффектов, необоснованную отмену ПТП при возникновении нежелательных явлений. Как следствие, повышается контроль лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ.

Лекарственный менеджмент для обеспечения лекарственными препаратами для купирования побочных реакций

Обеспечение пациентов лекарственными средствами для купирования побочных реакций на всех этапах лечения играет важнейшую роль в лечении МЛУ-ТБ.

В Томской области принят формуляр лекарственных средств для купирования побочных эффектов, в соответствии с которым врачи-фтизиатры назначают терапию побочных реакций (приложение 1). Формуляр утверждает главный врач головного противотуберкулезного диспансера. Ежегодно (при необходимости чаще) комиссия (заместитель главного врача по лечебной работе, клинический фармаколог, заведующий аптекой) под руководством главного врача пересматривает и вносит коррективы в формуляр. Круглосуточный и дневной стационар обеспечиваются лекарственными средствами за счет областного бюджета, выделяемого головному противотуберкулезному диспансеру. На амбулаторном этапе [поликлиника противотуберкулезного диспансера, стационар на дому, амбулаторное лечение в муниципальных районах (ЦРБ)] по действующему законодательству больным туберкулезом бесплатно выдаются только гепатопротекторы и витамин В₆. Для организации непрерывного и полноценного обеспечения пациентов лекарственными средствами для купирования побочных эффектов принято распоряжение Департамента здравоохранения Томской области с утверждением формуляра лекарственных средств, разрешенных к бесплатной выдаче больным туберкулезом на амбулаторном этапе (приложение 2). Источник закупки – бюджет головного противотуберкулезного диспансера региона. Закупка за счет муниципальных образований (ЦРБ) не приветствуется, поскольку создается возможность для финансирования по остаточному принципу.

Выдача в непосредственные места лечения осуществляется аптекой противотуберкулезного диспансера по требованиям, с указанием Ф.И.О. пациента, наименования и количества лекарственных средств. Выдача в сторонние учреждения (ЦРБ, психиатрическая больница) осуществляется по доверенностям с передачей на баланс учреждений. Учреждения УИС и ведомственного подчинения (ФМБА) закупают лекарственные средства самостоятельно.

В настоящее время стоимость лекарственных средств для купирования побочных эффектов проводится из расчета 220 руб. в год на одного пациента с полирезистентным ТБ и 450 руб. в год на одного пациента с МЛУ-ТБ (находящихся на лечении, вне зависимости от места лечения).

В том числе закупается сок (2 пакетика по 0,2 л ежедневно) для пациентов, принимающих ПАСК

– профилактика гастроэнтерологических побочных эффектов.

Административные мероприятия

Кроме описанных в предыдущих разделах административных решений, важными в профилактике побочных эффектов являются:

- постепенный перевод пациентов за 2-4 нед. до выписки из стационара на 1-2-кратный (по переносимости) прием ПТП;
- согласование выписки из стационара на амбулаторный этап лечения в районы области за 2 нед. для возможности организации будущего места амбулаторного лечения и обеспечения необходимыми ПТП и симптоматическими препаратами;
- внедрение возможности двукратного приема ПТП на всех этапах амбулаторного лечения.

Эффективность

Детальный анализ ПР первой когорты пациентов, набранных на лечение по 4-му режиму ХТ препаратами КЗС, был приведен в статье С. Шин и др. [5].

Далее приводится анализ возникновения и купирования побочных реакций у пациентов, получавших лечение по 4-му режиму, взятых в период с 17.01.2000 по 20.01.2006 г. в гражданском секторе Томской области (452 пациента с МЛУ-ТБ). Средняя длительность лечения составила 18,6 мес., интенсивная фаза – 8 мес. Терапевтическая схема состояла из 4-7 ПТП (6 в среднем). У 86,3% пациентов отмечались побочные реакции во время терапии ПТП. При этом в трети случаев удалось купировать побочные эффекты без отмены ПТП. У 27% пациентов потребовалась временная отмена одного или нескольких ПТП, а у 27,4% больных побочные реакции оказались неустраняемыми и повлекли постоянную отмену одного или нескольких ПТП (рис. 1). Однако по причине возникновения побочных реакций полностью лечение не прекращали ни одному больному.

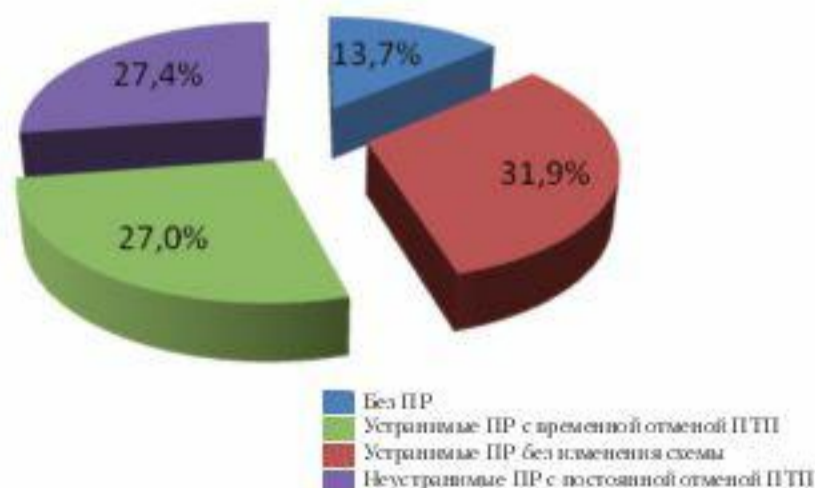


Рис. 1. Частота возникновения побочных реакций и изменения схемы противотуберкулезной терапии

Наиболее часто (42,7%) пациенты предъявляли жалобы на побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея и т. д.). Почти у трети больных возникали боли в суставах (32,5%), нарушение слуха (37,4%), побочные реакции со стороны мочевыделительной системы (36,5%). У каждого пятого пациента отмечались нежелательные явления со стороны гепатобилиарной системы (21,2%), а также психические расстройства (24,8%) и повышение уровня тиреотропного гормона (27,2%). Реже возникали электролитные нарушения (12,4%) и аллергические реакции (15,3%).

В первые 6 (8) мес. лечения было зарегистрировано 69% (76,6%) всех побочных реакций (рис. 2). Тем не менее побочные реакции отмечались вплоть до окончания курса химиотерапии у небольшой доли пациентов. Следует отметить, что анализ проведен среди пациентов, находившихся на лечении, то есть в него не могут быть включены побочные реакции, которые испытывали бы пациенты, прервавшие химиотерапию после момента прерывания и приема последней дозы.

В связи с большой распространенностью синдрома алкогольной зависимости среди пациентов были проанализированы исходы ле-

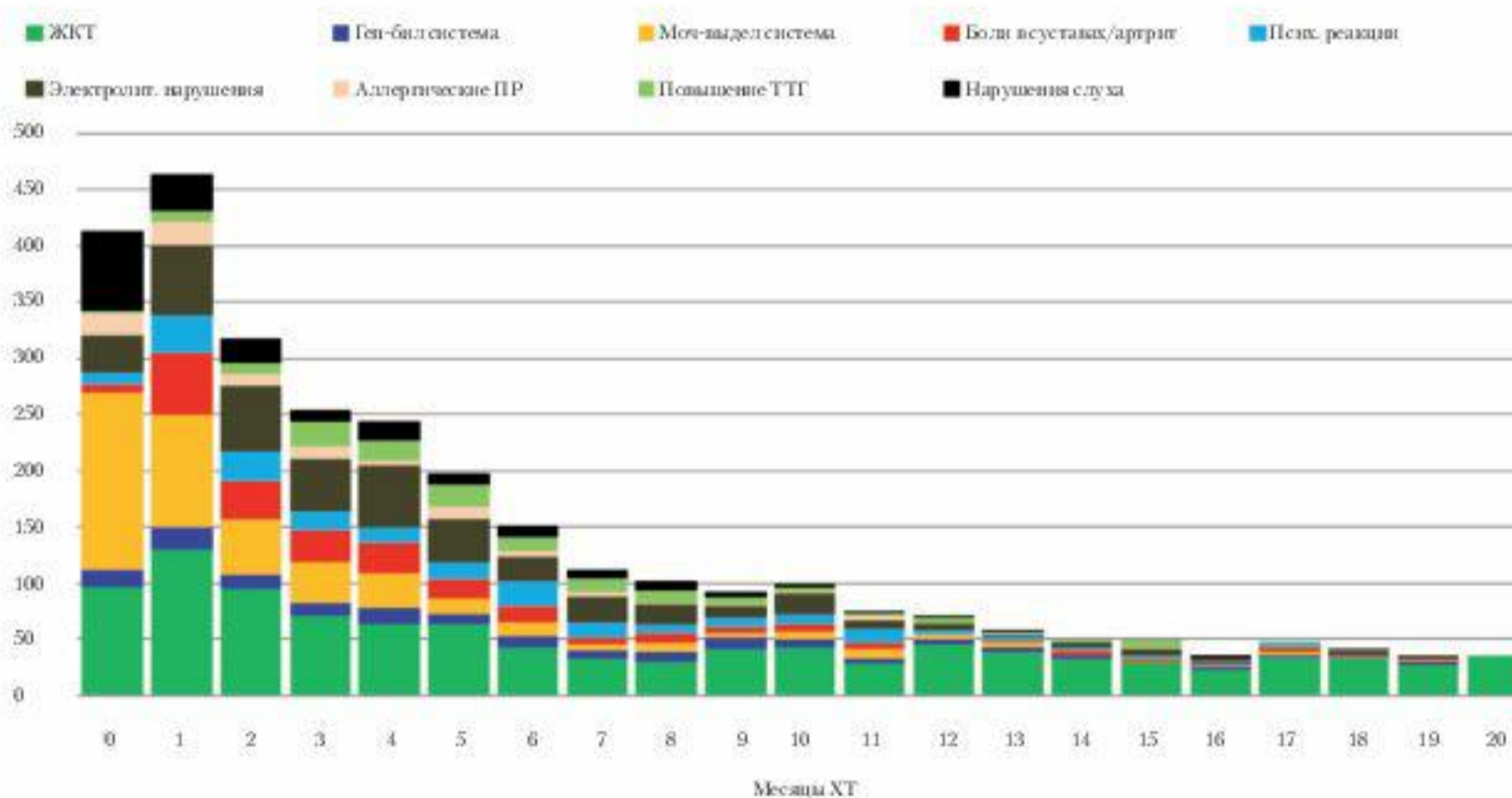


Рис. 2. Встречаемость и частота побочных реакций у пациентов, получающих 4-й режим химиотерапии, Тюменская область

Таблица 2

Побочные реакции у пациентов, употреблявших алкоголь во время лечения МЛУ-ТБ, по сравнению с непьющими пациентами (407 человек)

Побочные реакции	n	Употребляющие алкоголь (n = 253) n (%)	Не употреблявшие алкоголь (n = 154) n (%)	P value
Любые побочные реакции		230 (90,9)	137 (88,9)	0,52
Тошнота и рвота	246	145 (57,3)	101 (65,6)	0,1
Диарея	163	88 (34,8)	75 (48,7)	0,005
Депрессия	33	26 (10,3)	7 (4,6)	0,04
Психоз	13	23 (9,1)	14 (9,1)	1,00
Судорожный синдром	45	31 (12,2)	14 (9,1)	0,32
Ототоксичность	60	42 (16,6)	27 (17,5)	0,81
Боли в суставах	180	119 (47,0)	61 (39,6)	0,14
Аллергические реакции	44	31 (12,2)	13 (8,4)	0,23
Нейропатия	27	20 (7,9)	7 (4,6)	0,19
Нефроотоксичность	36	17 (6,7)	19 (12,3)	0,05
Гепатотоксичность	55	32 (12,7)	23 (14,9)	0,51
Гипокальциемия	156	96 (37,9)	60 (39,0)	0,83
Гипотиреоз	28	14 (5,5)	14 (9,1)	0,17

чения, частота побочных эффектов среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем, по сравнению с больными, не принимавшими алкоголь в процессе терапии МЛУ-ТБ [4]. Достоверного различия в частоте возникновения побочных реакций у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и не пьющих не выявлено, кроме диареи, возникающей чаще у непьющих больных (табл. 2). Тем не менее с исходом «излечен» завершили терапию 74,6% пациентов, не употреблявших алкоголь во время лечения, по сравнению с 46,6% злоупотреблявших алко-

лем ($p < 0,001$). Статистически подтвердилась гипотеза, что благоприятные исходы лечения у злоупотребляющих алкоголем пациентов были связаны с приверженностью к лечению (прием 80% доз ПТП и более) [3].

В результате организации различных программ (в том числе по профилактике, мониторингу, купированию побочных эффектов), направленных на профилактику неудач, отрывов в лечении, достигнуты стабильно высокие результаты в лечении МЛУ-ТБ у пациентов на территории Томской области (рис. 3).

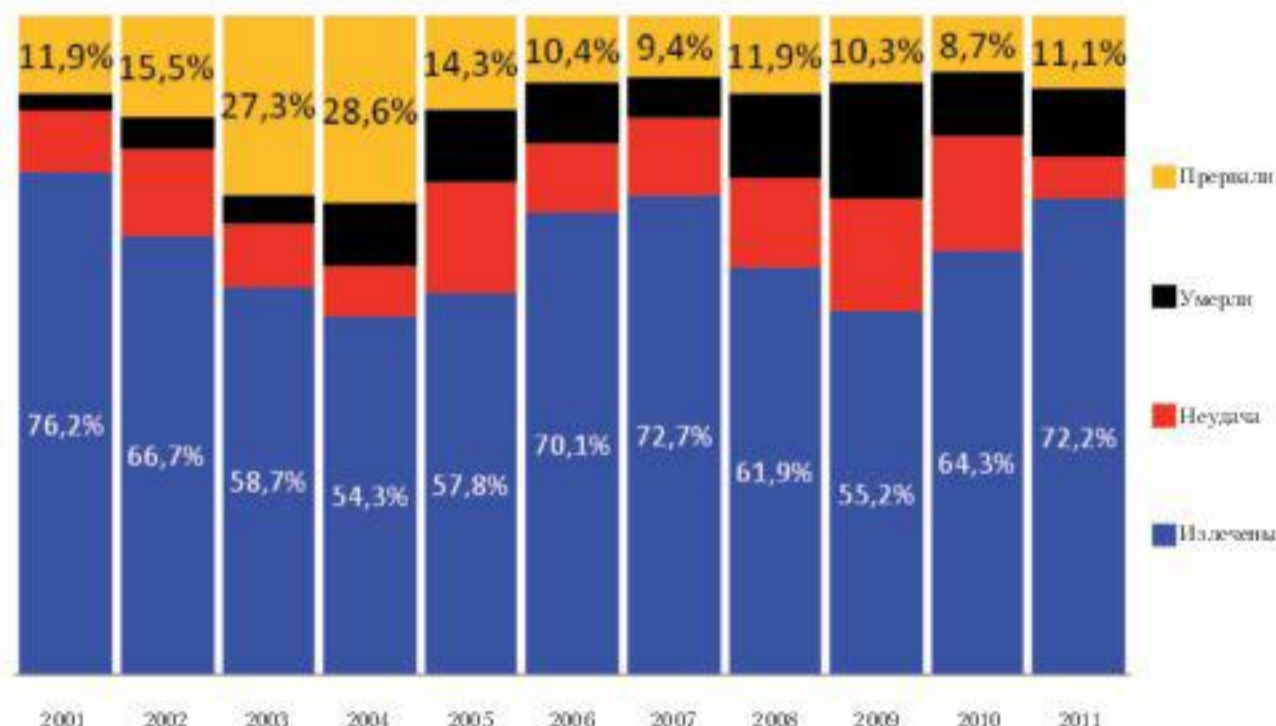


Рис. 3. Исходы лечения пациентов, получавших терапию по 4-му режиму в проекте КЗС, гражданский сектор, Томская область

ЛИТЕРАТУРА

1. Пасечников А., Рич М. Л. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Международное издание. – Партнеры во имя здоровья. – 2003, 173 с.
2. Gelmanova I. Y., Keshavjee S., Golubchikova V. T. et al. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default, and the acquisition of multidrug resistance // Bull World Health Organ. – 2007. – Vol. 85, № 9. – P. 703-711.
3. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Shin S. S. et al. Hepatotoxicity

during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management, and outcome // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 596-603.

4. Miller A. C., Gelmanova I. Y., Keshavjee S. et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 7. – P. 891-896. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0795>

5. 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, № 12. – P. 1314-1320.