

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ОСНОВНОГО РЯДА

Н. А. СТЕПАНОВА¹, Е. Н. СТРЕЛЬЦОВА¹, Х. М. ГАЛИМЗЯНОВ², Б. И. КАНТЕМИРОВА¹

¹ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань

²НИИ красной инфекционной патологии АГМА, г. Астрахань

Изучена частота встречаемости нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом легких по данным ГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани в 2012-2013 гг. Исследование отражает виды и характер нежелательных побочных реакций на специфические химиопрепараты. Установлено, что на комбинацию противотуберкулезных препаратов нежелательные побочные реакции встречаются чаще, чем на один противотуберкулезный препарат. Показана эффективность специфической терапии при нежелательных побочных эффектах.

Ключевые слова: туберкулез легких, противотуберкулезные препараты, эффективность специфического лечения, побочные эффекты, микобактерия туберкулеза, химиопрепараты.

UNFAVORABLE SIDE EFFECTS TO FIRST LINE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

N. A. STEPANOVA¹, E. N. STRELTSOVA¹, KH. M. GALIMZYANOV², B. I. KANTEMIROVA¹

¹Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russia

²Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan, Russia

The article presents the study of frequency of unfavorable side effects to anti-tuberculosis drugs in new pulmonary tuberculosis patients in Regional Clinical TB Dispensary in Astrakhan in 2012-2013. The study reflects the type and nature of unfavorable side effects to specific drugs. It has been found out that side effect occur more often in case of combination of TB drugs compared to one TB drugs. The efficiency of specific therapy in case of side effects has been demonstrated.

Key words: pulmonary tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, efficiency of specific treatment, side effects, tuberculous mycobacteria, drugs.

Современная химиотерапия (ХТ) создала возможность лечения больных не только с ограниченным, но и с тяжело протекающим, распространенным процессом [15]. Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии является актуальной во всем мире [3, 4].

Современная полихимиотерапия – длительный прием нескольких противотуберкулезных препаратов (ПТП), большинство из которых являются потенциально гепатотоксичными [17, 18, 19]. Частота лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии варьирует в пределах 5,4-67,7% [1, 14, 15, 16].

При использовании режимов ХТ, включающих только препараты первого ряда, частота нежелательных побочных реакций (НПР) колеблется от 8 до 61%, при применении резервных препаратов эти показатели достигают 92% [6, 7]. По данным Всемирной организации здравоохранения, НПР – это «любая непреднамеренная, вредная для организма человека реакция, возникающая при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики» [20]. Развитие НПР на фоне противотуберкулезной терапии снижает эффективность последней и наносит дополнительный вред здоровью и жизни пациента [2]. В структуре НПР одно из первых мест занимают лекарственные поражения печени, частота которых

колеблется в широких пределах – от 7 до 74% [9, 11, 13].

Цель исследования: определение частоты встречаемости и характера НПР на ПТП основного ряда у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Проанализирована медицинская документация пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, получавших лечение в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», стационар № 1, в 2012-2013 гг. В исследование включено 114 пациентов – мужчин 66 (57,9%), женщины 48 (42,1%) – в возрасте 19-53 лет, ранее туберкулезом не болевших, у которых на фоне специфического лечения (согласно приказу МЗ РФ № 109 [10]) по I режиму возникли НПР на ПТП. Суточные дозы препаратов, входящих в состав стандартного первого режима ХТ, рассчитывали согласно концентрации ХТ [5]: изониазид – 10 мг/кг массы тела, рифампицин – 10 мг/кг, пиразинамид – 30 мг/кг, этамбутол – 25 мг/кг. Суточная доза данных препаратов назначается в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови [5]. В истории болезни данных пациентов документировали все неблагоприятные

побочные реакции на прием ПТП, включая однократный прием полной суточной дозы. Все случаи возникновения НПР консультировал клинический фармаколог, были поданы извещения. Средняя длительность пребывания пациентов на стационарном лечении составила $5,14 \pm 1,80$ мес.

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета статистических программ для Windows XP (парный Т-критерий, рассчитываемый с использованием SPSS 14-й версии). Уровень достоверности статистических гипотез составил 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В клинической структуре туберкулеза органов дыхания преобладал инфильтративный туберкулез легких – 46 (40,4%), диссеминированный туберкулез – 31 (27,2%). В меньшем числе случаев диагностирован кавернозный туберкулез легких – 12 (10,5%), экссудативный плеврит – 10 (8,8%), фиброзно-кавернозный – 9 (7,9%), туберкулема – 6 (5,3%). Бактериовыделение установлено у 75 (65,8%) пациентов, деструкция легочной ткани – у 71 (62,3%). Туберкулез бронхов определялся в 15,8% (18 пациентов) случаев.

НПР аллергического характера встречалась у 12 (10,5%) пациентов. Ее проявления в виде эозинофилии установлены у 3 (25%) пациентов, зуда на внутренней поверхности плеч и предплечий, груди, животе, передней поверхности бедер – у 8 (66,7%), сыпи (в том числе крапивница) – у 5 (41,7%) больных.

НПР токсического характера определяли в 66,7% случаев (76 пациентов). Лекарственно-индуцированное поражение печени зарегистрировано у 44 (57,9%) больных, из них подтвержденное только повышением уровня трансаминаз в крови у 38 (86,4%), у 6 (13,6%) пациентов синдром цитолиза сопровождался клиническими проявлениями (повышение фракций прямого билирубина, желтуха, тошнота, рвота). Со стороны нервной системы НПР токсического характера регистрировались у 20 (26,3%) пациентов в виде головных болей, у 14 (18,4%) – в виде расстройства сна. Сердечно-сосудистая система на прием ПТП реагировала у ряда пациентов

следующим образом: повышением артериального давления – у 21 (27,6%) больного, болями в сердце – у 8 (10,5%), метаболическими изменениями на ЭКГ – у 7 (9,2%). Проявления НПР со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались в 63,2% случаев (48 пациентов) в виде тошноты и в 55,3% – рвоты. Со стороны опорно-двигательного аппарата НПР токсического характера в виде артралгий были у 17 (22,4%) больных, в виде ограничения движений в мелких суставах верхних и нижних конечностях – у 11 (14,5%) человек. Со стороны зрительного анализатора – 4 (5,3%) пациента отмечали выпадение полей зрения и двоение предметов.

НПР токсико-аллергического характера зарегистрированы в 22,8% случаев (26 пациентов). У 17 (65,4%) пациентов это проявлялось зудом и гиперемичностью кожных покровов, тошнотой, рвотой; у 5 (19,2%) – зудом, мелкоточечной сылью, тошнотой, повышением артериального давления, болями в эпигастрии; у 4 (15,4%) – сылью, болями в сердце и суставах, повышением уровня трансаминаз.

Этапы формирования НПР отражены в табл., из которой видно, что НПР аллергического характера чаще развивается на начальных этапах ХТ, не превышающих 1 мес., а в 25% случаев (у 3 пациентов из 12) – на однократный прием суточной дозы ПТП. НПР токсического характера в 39,5% (30 пациентов) развиваются на первом месяце лечения и в 55,3% – на втором. НПР токсико-аллергического характера в 69,2% случаев проявляются по получении пациентом 60 доз ПТП, а в 11,5% случаев возможно развитие НПР при лечении в течение 4 мес.

Методом пробного введения по одному ПТП установлено, что НПР на один препарат отмечаются в 46,5% случаев (53 пациента). Чаще всех отмечались реакции на рифампицин – 18 (34%), на изониазид – 16 (30,2%), на пиразинамид – 14 (26,4%), на этамбутол – 5 (9,4%). На комбинацию препаратов реакции отмечались в 53,5% случаев.

Временная отмена ПТП была проведена в 78,9% случаев. Возобновление специфической ХТ после купирования НПР осуществлено в 100% случаев. Повторное появление НПР возникло у 30 (26,3%) пациентов, что потребовало замены ПТП.

Таблица. Сроки формирования НПР

Table. Time of side effects manifestation.

Этап лечения ПТП	Аллергические НПР		Токсические НПР		Токсико-аллергические НПР	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 доза*	3	25	-	-	1	3,8
30 доз	9	75	30	39,5	4	15,4
60 доз	-	-	42	55,3	18	69,3
90 доз	-	-	4	5,2	-	-
120 доз	-	-	-	-	3	11,5
Всего	12	100	76	100	26	100

Примечание: * – суточная доза 4 ПТП основного ряда.

Отмена ПТН, проведение дезинтоксикационной, антигистаминной, гепатопротективной терапии значительно удлиняло сроки пребывания пациентов в стационаре в среднем на 38 ± 11 койко-дней ($r = 0.7$; $p < 0.05$).

Заключение

Выявлено, что среди НПР на ПТН основного ряда преобладают НПР токсического характера (66.7%), в частности лекарственно-индуцированное поражение печени в 57.9% случаев ($r = 0.8$; $p < 0.05$). Комбинация ПТН НПР вызывает чаще (53.5% случаев), чем прием одного препарата из схемы лечения в 46.5% ($r = 0.6$). НПР на ПТН существенно удлиняют сроки пребывания пациентов на этапе стационарного лечения в среднем на 38 ± 11 койко-дней ($r = 0.7$; $p < 0.05$).

ЛИТЕРАТУРА

- Возненко А. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 22 с.
- Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. и др. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированных поражений печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. – 2013. – № 11. – С. 25-31.
- Кантемирова Б. И. Клинико-фармакологические подходы к повышению эффективности и безопасности применения лекарственных средств в педиатрической практике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2013. – 43 с.
- Кантемирова Б. И., Григанов В. И., Шилова А. А. и др. Проблема нежелательных побочных реакций лекарственных средств // Астрахан. мед. журнал. – 2011. – № 4. – С. 8-12.
- Концепция химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе. – М.: Триада, 2011. – 53 с.
- Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 20 с.
- Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.
- Мордык А. В., Бerezников А. В., Конев В. П. Лекарственные поражения печени с упорным течением и недостаточным ответом на терапию: результаты ведомственной экспертизы и клинических наблюдений // Probl. tub. – 2010. – № 4. – С. 43-47.
- Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А. и др. Препараты янтарной кислоты в комплексном лечении больных туберкулезом // Probl. tub. – 2014. – № 6. – С. 61-64.
- Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
- Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Зabolotnykh Н. В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) // Антибиот. и химиотерапия. – 2011. – Т. 56, № 12. – С. 12-16.
- Хоменко А. Г. Туберкулез. Руководство для врачей / под ред. А. Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – 496 с.
- Яковлев А. Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. Практические рекомендации. – СПб., 2011. – 32 с.
- Aziz H., Shubair M., Debari V. A. Assessment of age-related isoniazid hepatotoxicity during treatment of latent tuberculosis infection // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 217-221.
- Babalik A., Arda H., Bakirci N. et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment // Tuberk. Toraks. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 136-144.
- Coca N. S., Oliveira M. S., Voietta I. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2010. – Vol. 43, № 6. – P. 624-648.
- Donald P. R., van Helden P. D. Anti-tuberculosis chemotherapy: Progress in Respiratory Research / Basel: Karger, 2011.
- Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. And Experimental Hepatology. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 37-49.
- Shang P. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drugs induced liver injury (ATLI) in China / P. Shang, Y. Xia, F. Liu // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. e21836.
- WHO. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization, 2012. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.htm/ (accessed Dec 27, 2012).

REFERENCES

- Voznenko A.A. *Leikarsvenno-indutsirovannye porazheniya pečeni u bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya i puti ikh preodoleniya*. Diss. kand. med. nauk. [Drug-induced liver lesions in respiratory tuberculosis patients and ways of their management. Cand. Diss.]. Moscow, 2012, 22 p.
- Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. et al. Frequency, nature and risk factors of drug-induced liver lesions in the treatment of new tuberculosis patients. *Tub.*, 2013, no. 11, pp. 25-31. (In Russ.)
- Kantemirova B.I. *Kliniko-farmakologicheskie podkhody k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti primeneniya leikarsvennykh sredstv v pediatricheskoy praktike* Diss. dokt. med. nauk. [Clinical and pharmacological approaches to enhancement of efficiency and safety of drug use in the pediatric practice. Doct. Diss.]. Volgograd, 2013, 43 p.
- Kantemirova B.I., Griganov V.I., Shilova A.A. et al. The issue of unfavorable side effects to medications. *Astrakhan. Med. Journal*, 2011, no. 4, pp. 8-12. (In Russ.)
- Kontsepsiya khimioterapii i etiologicheskoy (mikrobiologicheskoy i molekulyarno-biologicheskoy) diagnostiki tuberkuloza v Rossiyskoy Federatsii na sovremennom etape*. [Concept for chemotherapy and etiologic (microbiological and molecular-biological) diagnostics of tuberculosis in the Russian Federation on the current stage]. Moscow, Triada Publ., 2011. 53 p.
- Livchane E. *Leikarsvennaya neperenosimost, metody ee diagnostiki i korrektsii pri lechenii bolnykh tuberkulezom legkikh protivotuberkuleznymi preparatami rezervnogo ryada*. Diss. kand. med. nauk. [Drug intolerance, methods of its diagnostics and management during treatment of pulmonary tuberculosis patients with second line drugs. Cand. Diss.]. Moscow, 2003, 20 p.
- Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigoriev Yu.G. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii*. [Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs by the standard and individual chemotherapy regimens]. Moscow, Komp'yut'erb'urg Publ., 2004, 208 p. (In Russ.)
- Mordyk A.V., Bereznikov A.V., Konev V.P. Drug-induced liver lesions with persistent course and poor response to treatment: results of internal expertise and clinical follow-up. *Probl. Tub.*, 2010, no. 4, pp. 43-47. (In Russ.)
- Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. Medications based on succinic acid in the integral treatment of tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2014, no. 6, pp. 61-64. (In Russ.)
- Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)
- Sukhanov D.S., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V. et al. Comparative study of hepatoprotective action of remakol, reamberin and adanethionin in liver lesion induced by anti-tuberculosis drugs (experimental research). *Antibiot. i Khimioterap.*, 2011, vol. 56, no. 12, pp. 12-16. (In Russ.)
- Khomenko A.G. *Tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Tuberculosis. Doctors' Manual]. Edited by A.G. Khomenko, Moscow, Meditsina Publ., 1996, 496 p.
- Yakovlev A.Yu. *Reamberin v praktike infuzionnoy terapii kriticheskikh sostoyaniy. Prakticheskie rekomendatsii*. [Reamberin in the infusion therapy of critical states. Guidelines]. St. Petersburg, 2011, 32 p.
- Aziz H., Shubair M., Debari V.A. Assessment of age-related isoniazid hepatotoxicity during treatment of latent tuberculosis infection. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2006, vol. 22, no. 1, pp. 217-221.

15. Babalik A., Arda H., Bakirci N. et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk. Toraks.*, 2012, vol. 60, no. 2, pp. 136-144.
16. Coca N.S., Oliveira M.S., Voietă I. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. *Rev. Soc. Bras. Med., Trop.* 2010, vol. 43, no. 6, pp. 624-648.
17. Donald P.R., van Helden P.D. Anti-tuberculosis chemotherapy: Progress in Respiratory Research / Basel: Karger, 2011.
18. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J. Clin. Clin. and Experimental Hepatology*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 37-49.
19. Shang P. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drugs induced liver injury (ATLI) in China: P. Shang, Y. Xia, F. Liu. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 7, pp. e21836.
20. WHO, Global tuberculosis report 2012. Geneva, World Health Organization, 2012 http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html (accessed Dec 27, 2012).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»,
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

Степанова Наталья Александровна
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
фтизиатрии.
E-mail: stepaniida@ya.ru

Стрельцова Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии.

Галимзянов Халил Мингалиевич
доктор медицинских наук, профессор, ректор.

Кантемирова Бэла Исмаиловна
доктор медицинских наук, директор НИИ краевой
инфекционной патологии АГМА.
E-mail: niikipagma@mail.ru

Поступила 05.02.2015

FOR CORRESPONDENCE:

*Astrakhan State Medical Academy,
121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000*

Natalya A. Stepanova
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Tuberculosis
Control Department.
E-mail: stepaniida@ya.ru

Elena N. Streltsova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Tuberculosis
Control Department.

Khalil M. Galimzyanov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector.

Bela I. Kantemirova
Doctor of Medical Sciences, Director of Research Institute
of Regional Infectious Pathology.
E-mail: niikipagma@mail.ru

Submitted on 05.02.2015