

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ю.И. Фещенко¹
 С.А. Черенко¹
 В.И. Мальцев²
 А.П. Виктор²
 Е.В. Матвеева²
 И.А. Логвина²
 В.П. Яйченя²
 Н.П. Красильникова³

¹Институт фтизиатрии и пульмонологии
 им. Ф.Г. Яновского АМН Украины, Киев

²Государственный фармакологический центр
 МЗ Украины, Киев

³Национальный медицинский университет
 им. А.А. Богомольца, Киев

Резюме. В статье приведена частота побочных реакций при медицинском применении противотуберкулезных препаратов согласно данным Центра мониторинга побочных реакций ВОЗ, Государственного фармакологического центра МЗ Украины и отдельных авторов. Рассмотрены механизмы развития и проявления побочных реакций, которые свойственны противотуберкулезным препаратам I ряда, меры их профилактики и лечения.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные препараты, побочные реакции.

Туберкулез — серьезная медико-биологическая и социальная проблема многих стран мира. На сегодня численность больных туберкулезом в мире составляет около 60 миллионов. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 г. количество инфицированных палочкой Коха может достигнуть 2 миллиардов (Шаповал О.Н., 2005).

Повышение заболеваемости туберкулезом характерно не только для стран Европы, но и для Украины.

Согласно предварительным статистическим данным за 2006–2007 гг. заболеваемость населения Украины всеми формами туберкулеза составила 79,8 на 100 тыс. населения (Фещенко Ю.И., 2008). Эпидемиологическая ситуация туберкулеза в Украине остается крайне сложной. За последние годы возросла частота выявления пациентов с тяжелыми деструктивными формами туберкулеза, что свидетельствует о несвоевременной, поздней диагностике этого опасного заболевания. Следует признать, что причины такого положения в основном лежат вне компетенции собственно врачей, ведь туберкулез был и остается заболеванием преимущественно социального характера. Высокие показатели заболеваемости туберкулезом во многом являются следствием низкого экономического, образовательного и культурного уровня жизни значительной части населения, его социальной незащищенности. Кроме того, свой вклад в распространенность туберкулеза в Украине вносят и процессы миграции, в том числе нелегальной, ведь, как известно, это явление сопряжено с отсутствием надлежащего диспансерного наблюдения и медицинского обслуживания (Фещенко Ю.И., Черенко С.А., 2007).

Совершенно очевидно, что фармакотерапия и профилактика туберкулеза требуют своевременно и активного применения наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС).

Существуют особенности лечения пациентов с туберкулезом, оказывающие существенное влияние на его результативность, среди которых особое место занимают следующие (World Health Organization, 2003; Чуканов В.И. и соавт., 2004; МОЗ України, 2006):

- Длительность лечения — минимум 6 мес, 24 мес в случае химиорезистентного туберкулеза
- Комбинированное лечение — минимум 4 противотуберкулезных препарата в интенсив-

ную фазу (2 мес) и 2 препарата в поддерживающую фазу (4 мес), для химиорезистентного туберкулеза — 5–6 препаратов в течение 6-месячной интенсивной фазы и 4 препарата в течение 18 мес в поддерживающей фазе

- Ограниченное количество противотуберкулезных (ПТ) ЛС: 5 ПТЛС I ряда для лечения новых случаев и 6 групп препаратов II ряда для лечения повторных случаев заболевания

- Развитие резистентности микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis*) к применяемым химиопрепаратам

- Возникновение побочных реакций (ПР) при проведении комбинированной химиотерапии

- Трудности выявления препарата (-ов), применение которых стало причиной возникновения ПР.

Проведение любой химиотерапии, в том числе и при туберкулезе, к сожалению, чревато возникновением ПР. В этой публикации рассмотрим причины развития ПР ПТЛС, представим взгляд ведущих фтизиатров Украины на эту проблему, дадим оценку влиянию ПР на результаты лечения, предоставив помощь как специалистам, назначающим ПТЛС, так и больным, которые их непосредственно принимают, в объективной оценке ПР и принятии оптимального решения в отношении тактики последующего лечения заболевания.

Группа ПТЛС представлена природными и полусинтетическими соединениями, общим свойством которых является активность в отношении *M. tuberculosis*. Согласно общепринятой классификации ПТЛС делятся на препараты I ряда (основные) и II ряда (резервные):

- **препараты I ряда** (основные) — изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол.

- **препараты II ряда** (резервные) — офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, канамицин, амикацин, капреомидин, этионамид, протионамид, тиоацетазон, кислота *para*-аминосалициловая (ПАСК), циклосерин, рифабутин (World Health Organization, 2003; МОЗ України, 2006).

Такая классификация обусловлена различиями в активности и токсичности ПТЛС. Препараты I ряда сочетают высокую активность против *M. tuberculosis* и умеренную токсичность. Препараты II ряда характеризуются либо меньшей активностью, либо более высокой токсичностью, либо тем и другим одновременно. Препараты I ряда применяют для лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом, II ряда — при неэффективности или плохой переносимости основных ПТЛС (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2001).

По данным Центра мониторинга ПР ЛС ВОЗ (2007) среди монопрепаратов ПТЛС по частоте возникновения ПР в мире доминируют препараты изониазида — 29,2%, рифампицина — 26,7%, капреомидина — 17,1%, этамбутола — 10,2%. Менее 10% ПР отмечены при применении пиразинамида — 9,8%, аминосалициловой кислоты — 2,2%, рифабутина — 2,1% и комбинированных ЛС.

В Украине ПР при медицинском применении ПТЛС составляют 2,5% всех случаев ПР ЛС, информа-

ция о которых поступила в Государственный фармакологический центр МЗ Украины. Следует отметить, что доминируют проявления ПР при применении пиразинамида (монопрепарат — 33,1%), рифампицина (монопрепарат — 24,9%), изониазида (монопрепарат — 13,5%), протионамида — 6,5%, этамбутола — 5,8%, этионамида — 2,6%.

Таким образом, как в мире, так и в Украине наиболее часто ПР возникали при применении ПТЛС I ряда, что может быть связано с широким использованием этих препаратов при лечении туберкулеза.

Проведение полноценной химиотерапии, особенно при использовании стандартных курсов, может ограничиваться развитием ПР ПТЛС, которые возникают преимущественно в первые 2 мес антибактериальной терапии. В последующем вероятность развития ПР снижается. Частота ПР при применении ПТЛС составляет в среднем 10–15%. Примерно в 4% случаев из-за развития ПР от дальнейшего применения ПТЛС приходится отказаться (Чуканов В.И., 2001).

ПР ПТЛС могут проявляться в двух формах: **аллергической и токсической**. Иногда разграничить такие реакции очень сложно, в этих случаях возникшие ПР относят к токсико-аллергическим. Это разделение носит условный характер, но достаточно удобно для определения методов профилактики и лечения проявлений ПР. Отдельно выделяют дисбактериоз и его последствия.

Наиболее часто в мире сообщается о ПР аллергического генеза. Такая же ситуация характерна и для Украины. В 1996–2007 гг. среди общего количества ПР, возникших при медицинском применении ПТЛС, 46,4% — аллергического генеза, которые проявлялись изменениями кожи и ее производных (70,6%), аллергическими реакциями (24,4%), лихорадкой, гипертермическим синдромом (5,6%), отеком Квинке (0,2%), анафилактическим шоком (0,12%), анафилактической реакцией (0,04%). Следует подчеркнуть, что аллергологический анамнез был отягощен только у 5,8% пациентов.

ПР аллергического происхождения имеют однотипные клинические проявления независимо от химической природы ПТЛС. Такие реакции редко возникают в течение 1-й недели приема ПТЛС, обычно появляются спустя 2–4 нед лечения. Чаще всего проявляются кожным зудом, сыпью, ринитом, повышением температуры тела, бронхоспазмом, редко — отеком Квинке. Наиболее опасной побочной, хотя и крайне редкой, аллергической реакцией является анафилактический шок. К тяжелому и тоже весьма редкому осложнению антибактериальной терапии относят возникновение аутоагрессивной пневмонии. В этих случаях требуется немедленная отмена препарата, действующего как аллерген, и применение десенсибилизирующих средств (Богдельникова И.В., Перельман М.И., 1997). При возникновении выраженной аллергической реакции, проявляющейся гипотензией, эксфолиативным дерматитом или токсическим эпидермальным некролизом, поражением слизистой оболочки, может потребоваться проведение интенсивной детоксикационной и десенсибилизирующей терапии с применением кортикостероидов

(Боун А., 2001). Побочные аллергические реакции нередко проявляются изменениями со стороны периферической крови. Наиболее характерно появление эозинофилии. Реже выявляют лейкоцитоз со сдвигом нейтрофильного ряда влево или лейкопению. Тромбоцитопению и анемию относят к наиболее редким изменениям (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2001).

Аллергические реакции редко развиваются при применении изониазида, рифампицина, этамбутола по сравнению со стрептомицином и тиаоацетазоном. Однако, учитывая специфику лечения туберкулеза, определить, какой именно из назначаемых ПТЛС вызвал возникновение ПР, довольно сложно. Очень редко больные становятся одновременно чувствительными ко всем препаратам стандартной схемы лечения. Например, возникновение зуда при лечении туберкулеза может означать аллергическую реакцию на один или несколько ПТЛС (Боун А., 2001).

В табл. 1 представлены стандартные подходы к постепенному возобновлению приема ПТЛС после развития ПР (Харрис Э. и соавт., 2004).

Таблица 1
Возобновление противотуберкулезной терапии после возникновения ПР

Препараты (в последовательности)	Вероятность того, что препарат является причиной ПР	День		
		1-й	2-й	3-й
Изониазид	↓	50–100 мг	300 мг	300 мг
Рифампицин		75 мг	300 мг	Полная доза
Пиразинамид		250 мг	1 г	Полная доза
Этамбутол		100 мг	500 мг	Полная доза
Стрептомицин	Наиболее вероятно	125 мг	500 мг	Полная доза

По возможности, во время возобновления терапии больной должен получать два ПТЛС, ранее им не применяемые. Смысл такой тактики возобновления терапии — в попытке определить, какое ЛС вызвало ПР. Лечение начинают препаратом, который в наименьшей степени мог быть причиной развития ПР (например изониазидом). Идея возобновления терапии очень низкой дозой препарата состоит в том, что если возникнет реакция на такую дозу, то она не будет столь тяжелой, как на полную дозу ЛС. Дозу первого препарата в течение 3 дней постепенно повышают. Затем процедуру повторяют, добавляя в схему лечения следующий ЛС. Развитие ПР после добавления какого-либо ЛС означает, что именно с ним и было связано первоначально наблюдавшееся осложнение (Харрис Э. и соавт., 2004).

Возобновление терапии туберкулеза в полном объеме теми ПТЛС, которые пациент хорошо переносит, следует рассматривать как начало нового курса лечения (Боун А., 2001).

Иногда у больных развивается гиперчувствительность к двум наиболее активным ПТЛС — изониазиду и рифампицину. Лечение этими ЛС является краеугольным камнем короткого курса химиотерапии. Если у больного туберкулезом без ВИЧ-инфекции развивается реакция (но не тяжелая) на изониазид или рифампицин, можно попробовать осуществить десенсибилизацию. Однако никогда не следует пытаться прово-

дить десенсибилизацию у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией из-за высокой степени риска развития интоксикации. Процедура десенсибилизации весьма сложна, ее следует осуществлять только в специализированных центрах. В начале десенсибилизации больному дают $1/10$ часть обычной дозы препарата. Затем ежедневно следует повышать дозу на $1/10$ с тем, чтобы на 10-й день пациент получил препарат в полной дозе. Когда таким образом удастся преодолеть повышенную чувствительность к данному ЛС, лечение может быть продолжено по обычной схеме. Если имеется возможность, на время проведения десенсибилизации больному назначают два ПТЛС, которые он ранее не применял. Это делают для снижения риска развития лекарственной резистентности во время проведения десенсибилизации (Харрис Э. и соавт., 2004).

В связи с вышеизложенным возникают следующие вопросы: всегда ли развитие аллергических ПР связано лишь с применением ПТЛС? Может ли туберкулезный процесс способствовать возникновению аллергических реакций? Существуют ли меры профилактики, предупреждения аллергических ПР при проведении химиотерапии туберкулеза?

Развитие аллергических реакций всегда связано с применением как противотуберкулезных, так и патогенетических (витаминов, гепатопротекторов) препаратов. Туберкулезный процесс не имеет отношения к возникновению аллергических реакций, наоборот, иммунный ответ при туберкулезе опосредован клеточными реакциями замедленного типа, тогда как при аллергических заболеваниях активированы иммунные реакции немедленного типа. Чаще всего нами отмечены аллергические реакции на ПТЛС у пациентов с лекарственной аллергией в анамнезе или токсико-аллергические ПР — у пациентов с нарушением функции печени вследствие различных причин (гепатотоксические реакции на ПТЛС, вирусные гепатиты В и/или С, алкогольное поражение печени, беременность, дефицит массы тела). По нашим наблюдениям и по мнению других авторов, такие реакции возникают в первые недели лечения. Предупредить развитие аллергических и токсико-аллергических реакций помогает сочетанное применение кортикостероидов в течение 1-го месяца противотуберкулезной терапии, дезинтоксикационная терапия с применением реосорбилакта, введение 5% раствора декстрозы с аскорбиновой кислотой, назначение гепатопротекторов пациентам с высоким риском возникновения побочных гепатотоксических реакций.

ПР токсического генеза обусловлены избирательным влиянием ПТЛС на функцию различных органов и систем организма. В отличие от аллергических ПР, клинические проявления токсических реакций в значительной степени зависят от дозы применяемого препарата и исходного функционального состояния органов и систем, ответственных за его метаболизм (Чуканов В.И., 2001). Наиболее часто поражаемый орган — печень, поскольку в ней осуществляется инактивация всех ПТЛС. В целом все токсические ПР ПТЛС можно разделить на нейротоксические, гепатотоксические, нефротоксические и гематотоксические.

Помимо общего токсического действия, многие ПТЛС обладают специфическими эффектами. Так, препараты группы аминогликозидов (стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин) вызывают поражение слухового нерва (VIII пара), этамбутол иногда ухудшает функцию зрительного анализатора, ПАСК вызывает выраженное раздражение слизистой оболочки желудка и кишечника, изолированные эозинофилии, пиразинамид — гиперурикемию и нарушение тромбоцитарного роста кроветворения.

Кроме того, ПР делятся на устранимые и неустраиваемые. Устранимые ПР могут полностью исчезнуть или быть значительно ослаблены с помощью различных корригирующих средств, не требуют прекращения курса лечения. К неустраиваемым реакциям относятся клинически выраженные ПР, которые не поддаются лечебным воздействиям (потеря зрения, слуха и т.д.). При их возникновении дальнейшее применение препаратов, вызывающих эти ПР, практически невозможно. Меры, предпринимаемые для устранения ПР, зависят от их вида и степени тяжести.

Следует отметить, что выраженность ПР ПТЛС зависит от множества факторов. Особая осторожность необходима при лечении больных, относящихся к группам риска. Это люди пожилого возраста, больные с избыточной массой тела, лица с хроническими заболеваниями почек или печени, люди со склонностью к аллергическим реакциям, а также больные хроническим алкоголизмом. Многие препараты, в частности рифампицин, протионамид, стрептомицин, этамбутол и фторхинолоны, нельзя применять в период беременности из-за возможного повреждающего действия на плод, особенно в ее ранние сроки. Следует также учитывать способность некоторых ПТЛС проникать в материнское молоко, что впоследствии может привести к возникновению ПР у матери и ребенка (Богдельникова И.В., Перельман М.И., 1997). Одним из факторов риска, обуславливающим ПР при проведении химиотерапии, является развитие полигиповитаминоза при активном туберкулезе. При этом возникает дефицит и дисбаланс в обмене большинства витаминов группы В: В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₅ (пантотеновая кислота), В₆ (пиридоксин) и другие, а также витамина С (аскорбиновая кислота), жирорастворимых витаминов А и Е. При полихимиотерапии усугубляется исходный дефицит витаминов В₁, в основном за счет его биологически активной формы — тиаминдифосфата (ТДФ, кокарбоксилаза), С, Е, и А — основных компонентов антиоксидантной системы (<http://s-laboratory.narod.ru/stud/instr.doc>).

Далее остановимся на ПР, которые возникают при применении ПТЛС I ряда.

ИЗОНИАЗИД

Применение изониазида может сопровождаться такими наиболее значимыми ПР, как нейротоксичность и гепатотоксичность, которые возникают приблизительно у 1% пациентов соответственно (<http://www.paco.net/~tuberculos/book/b09.htm>). Также его применение может сопровождаться гематотоксическими, эндокринными нарушениями, реакциями гиперчувствительности (Рахимов К.Д. и соавт., 2004).

• Нейротоксичность

Причина возникновения: антагонизм изониазида с пиридоксином. Метаболиты изониазида угнетают процесс образования основной коферментной формы витамина В₆ — пиридоксальфосфата, которая является коэнзимом, участвующим в разнообразных превращениях аминокислот (трансаминировании, дезаминировании, декарбоксилации).

Проявления: раздражительность, бессонница, тремор, судороги, нарушение чувствительности, затруднения при мочеиспускании. В более редких случаях — энцефалопатия, нарушения памяти, психоз, депрессия, ощущение страха, периферические полинейропатии, поражение зрительного нерва.

Факторы риска: медленный тип ацетилирования, при котором концентрация препарата в организме снижается медленно, что может стать причиной его накопления при повторном применении и последующего развития ПР; неполноценное питание, ведущее к дефициту массы тела; беременность, период грудного вскармливания (попадание изониазида с грудным молоком обуславливает развитие периферических невритов у детей); алкоголизм; диабет; наличие в анамнезе судорожного синдрома, полиомиелита, выраженного атеросклероза; эпилепсия; тяжелые психозы; уремия; заболевания нервной системы; ВИЧ-инфекция. Последний фактор риска представляет особую опасность, ибо ВИЧ/СПИД, подавляя иммунитет, обуславливает рост заболеваемости. Такое сочетание особо актуально для Украины, где отмечают как взаимное перекрестное инфицирование (50% больных ВИЧ/СПИДом являются больными туберкулезом, как правило, в тяжелой форме), так и рекордно высокие темпы распространения обеих инфекций — за последние 12 лет заболеваемость туберкулезом официально возросла в 3 раза, а ВИЧ/СПИДом — в 20 раз (Шаповал О.Н., 2005).

Меры профилактики: применение витаминных препаратов витаминов В₁, В₁₂, пиридоксина (В₆) в дозе 50–100 мг/сут совместно с изониазидом, офтальмологический контроль.

Лечение: отмена изониазида, назначение витаминных препаратов витаминов В₁, В₁₂, пиридоксина (В₆) в дозе 100–200 мг/сут.

• Гепатотоксичность

Причина: образование метаболита изониазида — N-ацетилизониазида, оказывающего гепатотоксическое действие в результате метаболизма изониазида в печени.

Проявления: у 10–20% пациентов проявляется временным бессимптомным повышением активности трансаминаз. В редких случаях развивается гепатит (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2001).

Факторы риска: возраст >35 лет, патология печени, острая печеночная, почечная недостаточность, алкоголизм, беременность, период грудного вскармливания (попадание изониазида с грудным молоком обуславливает развитие гепатита у детей), высокие дозы препарата, одновременное применение парацетамола, рифампицина.

Меры профилактики и лечение: контроль активности трансаминаз, особенно у «медленных ацетиляторов». Применение гепатопротекторов, желчегонных

препаратов. При появлении первых симптомов гепатита (тошнота, потеря аппетита, тупая боль в средней части живота) следует прекратить применение препарата. После полного восстановления функции печени возможно возобновление приема под строгим контролем сначала в половинной (в течение 3 дней), а затем в обычной дозе.

Реже применение изониазида сопровождается возникновением следующих ПР:

- **головокружение** — за счет сосудорасширяющего действия изоникотиновой кислоты, образующейся в процессе ацетилирования изониазида в печени;
- **реакции гиперчувствительности** — лихорадка, гриппоподобный синдром, сыпь, эозинофилия, артропатии, панкреатит;
- **гематотоксичность** — сидеробластная пиридоксиндефицитная анемия, иногда тромбоцитопения, агранулоцитоз;
- **эндокринные нарушения** — гинекомастия, дисменорея, кушингоид, повышение уровня сахара в крови; повышение АД с последующим увеличением ишемии миокарда у лиц пожилого возраста вследствие стимуляции коры надпочечников;
- **тератогенность** — проникая через плацентарный барьер, изониазид может вызвать миеломенингоцеле, гипоспадию, геморрагический синдром (вследствие гиповитаминоза К), задержку психомоторного развития плода;
- **острая передозировка** (при одномоментном приеме >6 г) — тошнота, рвота, нарушения зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, метаболический ацидоз, гипергликемия, судороги, кома, при приеме 15 г возможен летальный исход.

Меры помощи: промывание желудка, применение рвотных, слабительных препаратов, внутривенное введение пиридоксина в дозе 70–350 мг/кг массы тела в течение 1 ч, проведение форсированного диуреза, коррекция ацидоза, при судорогах — внутривенное введение диазепама.

РИФАМПИЦИН

Применение рифампицина чаще всего сопровождается развитием ПР со стороны печени (у 2% пациентов развиваются гепатотоксические реакции, у 14% — транзиторное повышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови) (Mandell G.L., Sande M.A., 1990; Чуканов В.И. и соавт., 2004).

• Гепатотоксичность

Причина: образование токсических метаболитов рифампицина в результате его диацетилирования в печени.

Проявления: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в крови; реже — лекарственный гепатит.

Следует заметить, что нарушения уровня трансаминаз носят транзиторный характер и показатели ферментативной активности нормализуются в течение 2–3 нед.

Факторы риска: алкоголизм, заболевания печени, период новорожденности (в связи с незрелостью ферментных систем), сочетание с другими гепатотоксичными препаратами, индукторами микросомаль-

ных ферментов, в том числе изониазидом. Медикаменты, которые являются энзиматическими индукторами, могут потенцировать как неблагоприятное действие другого ЛС, так и друг друга. Так, риск развития гепатита повышается у больных, одновременно с изониазидом принимающих рифампицин. При этом гепатиты возникают в 5–8% случаев, тогда как при монотерапии изониазидом возникновение гепатитов отмечают в 1,2% случаев, при монотерапии рифампицином — 0,3% (рисунок) (Чуканов В.И., 2001; Полунина Т.Е., 2005).

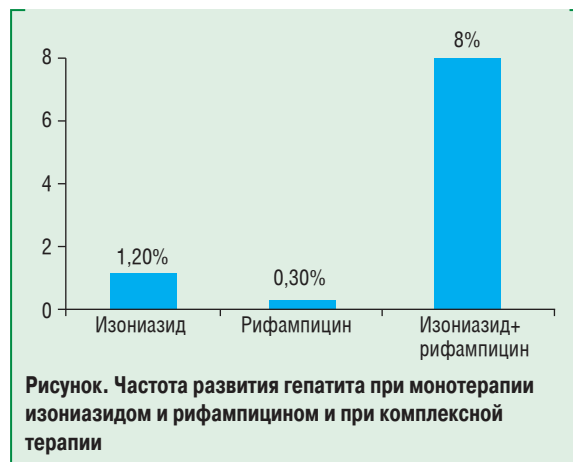


Рисунок. Частота развития гепатита при монотерапии изониазидом и рифампицином и при комплексной терапии

Применение рифампицина у беременных чревато нарушениями со стороны свертывающей системы крови у плода, поражением печени у матери и плода.

Профилактика и лечение: доказана возможность лекарственной гепатопротекции при нарушениях функции печени: назначают эссенциальные фосфолипиды, силимарин, липотропные вещества (метионин) и т.п. При жировом гепатозе показаны пирацетам и инозин. Гипоальбуминемия повышает риск поражения печени за счет повышенного содержания несвязанного рифампицина. Снижение объемного кровотока печени, вызванное длительным приемом рифампицина, может быть скорректировано применением 15% раствора димефосфона (150 мг/кг/сут) (<http://www.paco.net/~tuberculosis/book/b09.htm>).

Реже при медицинском применении рифампицина возникают такие ПР:

- **аллергические реакции:** слезотечение, покраснение, зуд кожи, сыпь, эозинофилия, отек Квинке;
- **гематологические реакции:** тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии); нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в комбинации с пиперазидом и изониазидом), гемолитическая анемия.

Причина: в развитии гипоплазии кроветворения и агранулоцитоза нельзя исключить роль аутоиммунных механизмов или снижения устойчивости клеток крови к лекарственным веществам вследствие дефицита ферментов (по типу развития некоторых гемолитических анемий, например лекарственная гемоглобинурия и пр.). Учитывая большую редкость гипоплазии кроветворения при лечении антибиотиками, некоторые авторы ставят вопрос о том, что это осложнение возникает у лиц, уже имеющих генетический дефект костномозгового кроветворения. Антибиотик при

этом может играть роль толчка в реализации процесса.

- **Гриппоподобный синдром:** головная боль, лихорадка, боль в костях, артралгия, миалгия (чаще развиваются при нерегулярном приеме, при возобновлении приема препарата после перерыва в лечении).

- **Нефротоксичность:** обратимая почечная недостаточность, чаще в ассоциации с гепатоцеллюлярными нарушениями.

Окрашивание мочи, слюны и слезной жидкости в оранжево-красный цвет (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2001).

- **Тератогенность.**

ПИРАЗИНАМИД

ПР при применении пиразинамида отмечают у 1–10% пациентов. Пиразинамид не рекомендуется назначать при тяжелых заболеваниях почек, печени, подагре, нарушениях со стороны пищеварительного тракта, гипотиреозе, эпилепсии, психозе.

- **Диспептические явления** — чаще всего тошнота и рвота.

- **Гепатотоксичность** — повышение активности трансаминаз; тяжелые реакции при применении ЛС в обычных дозах (особенно при сочетании с изониазидом и рифампицином). Отмечается редко, как правило, у пациентов пожилого возраста, лиц с предшествующей печеночной патологией, при использовании в дозе 15 мг/кг массы тела.

- **Нефротоксичность** — интерстициальный нефрит, в редких случаях — миоглобинурическая почечная недостаточность вследствие рабдомиолиза.

- **Гиперурикемия** развивается у 25% пациентов, принимающих пиразинамид.

Причина: основной метаболит пиразинамида — пиразиноевая кислота ингибирует почечную экскрецию мочевой кислоты, что ведет к накоплению мочевой кислоты в организме.

Проявления: артралгия и миалгия.

Меры помощи: иногда требуется назначение аллопуринола.

- **Гематотоксичность** — тромбоцитопения, сидеробластная анемия с эритроидной гиперплазией (Рахимов К.Д. и соавт., 2004).

ЭТАМБУТОЛ

При применении этамбутола наиболее клинически значимой потенциальной ПР является неврит зрительного нерва, который может возникнуть даже при условии использования этого препарата в обычных терапевтических дозах. Гораздо чаще применение этамбутола сопровождается такими ПР, как периферический неврит, изменения со стороны кожи (уртикарная сыпь, ощущение зуда) (The Tuberculosis Control Coordinating Committee (Department of Health) and the Tuberculosis Subcommittee of the Coordinating Committee in Internal Medicine (Hospital Authority), Hong Kong, 1998; British Medical Association Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2004), нарушения со стороны крови, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной системы, пищеварительного тракта.

Следовательно, все ПР, которые возникают при применении этамбутола, можно разделить таким образом:

- **Нейротоксичность**

Причина: неврит зрительного нерва является результатом поражения аксиальных, реже — преаксиальных волокон или тех и других. Точный механизм этой ПР до конца не выяснен. В экспериментах на животных установлено, что этамбутол токсически действует на ретикулярные нервные ганглии (Citron K.M., Thomas G.O., 1986; Chen L., Liang Y., 1999). Одна из гипотез предполагает, что поражение зрительного нерва является результатом образования хелатных соединений с цинком этамбутола и его метаболитов (Kahana L.M., 1987; Shindler K.S. et al., 2000; Yoon Y.H. et al., 2000). Не исключено, что в повреждении зрительного нерва значимы кальциевые механизмы (посредством каспаз — caspase-3, caspase-6), ведущие к усилению процессов апоптоза нервных клеток (Shindler K.S. et al., 2000). Очевидно, возникновение периферической нейропатии также обусловлено хелатными и кальциевыми механизмами.

Проявления:

1) неврит зрительного нерва (односторонний или двусторонний) — проявляется сужением, выпадением полей зрения, снижением остроты зрения, нарушениями цветового восприятия. Степень поражения зависит от дозы и длительности приема. Нарушение зрительной функции — явление, отсроченное во времени, порой она не изменяется в течение длительного времени. Однако зарегистрированы случаи, когда нарушение зрения происходило через несколько дней после начала применения этамбутола в терапевтических дозах. Период восстановления функции может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев. Иногда (чаще у людей пожилого возраста) развиваются необратимые изменения, вплоть до полной слепоты.

Факторы риска: заболевания зрительного нерва, являющиеся противопоказаниями к применению этамбутола; высокая степень нарушения рефракции, глаукома; беременность; гиперпаратиреоз. У детей раннего возраста, как и у пациентов старческого возраста, применение этамбутола нежелательно, поскольку у них трудно оценить нарушения зрения.

Меры профилактики и лечения: офтальмологический контроль каждые 4–6 нед. При возникновении первых признаков неврита зрительного нерва необходимо отменить этамбутол, назначить витаминотерапию (препараты витаминов группы В), позже — физиотерапию;

2) периферическая нейропатия, парестезия, депрессия (редко).

- **Реакции гиперчувствительности** — зуд, дерматит, уртикарная сыпь, артралгия, лихорадка.

- **Диспепсические расстройства** — металлический привкус во рту, тошнота, рвота (Рахимов К.Д. и соавт., 2004).

С учетом того, что этамбутол выделяется в основном почками, его с особой осторожностью, порой снижая дозу, следует применять у детей, пациентов пожилого возраста и при почечной недостаточности. Клиренс креатинина <50 мл/мин является противопоказанием для назначения этамбутола.

СТРЕПТОМИЦИН

ПР при применении стрептомицина отмечают в 10–20% случаев. Наиболее часто проявляются его нефро- и нейротоксические свойства.

• **Нефротоксичность.** Частота развития таких ПР составляет 5–25% и варьирует в зависимости от особенностей пациента, выбора препарата и режимов дозирования (Рафальский В.В., 2000), однако по сравнению с другими широко применяемыми аминогликозидами (например гентамином) стрептомицин реже оказывает нефротоксическое действие, причем обычно развивается неолитурическая острая почечная недостаточность.

Причины: накапливаясь в корковом слое почек, стрептомицин связывается с фосфоинозидами клеточных мембран в проксимальных канальцах и клубочках, угнетая функцию ряда ферментов (Na^+ , K^+ -АТФазы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов митохондрий и др.). В результате этого уменьшаются процессы фильтрации и секреции (Скакун М. Н., Посохова К.А., 2003).

Проявления: альбуминурия, микрогематурия, цилиндродурия, нарушение концентрационной способности почек, олигурия вплоть до анурии.

Факторы риска: низкое артериальное давление, дегидратация, гипокалиемия, одновременное или предварительное применение петлевых диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоты), других нефротоксических препаратов (цефалоспоринов, ванкомицина, амфотерицина В), пожилой возраст пациента, заболевания печени, печеночная недостаточность. К особо настораживающим факторам риска следует отнести заболевания почек и почечную недостаточность. Эти состояния обуславливают кумуляцию стрептомицина вследствие нарушения выведения, создание его высоких концентраций в крови и ткани почек, что еще более усугубляет нарушение их функции.

Меры профилактики: необходимо ежемесячно проводить контрольный анализ мочи. Поражение почек носит обратимый характер. Недопустимо одновременное применение мочегонных средств.

• Нейротоксичность

Причины: стрептомицин угнетает сосудодвигательный и дыхательный центры, обладает ганглиоблокирующим и курареподобным действием (в высоких концентрациях), блокируя передачу импульса в нервно-мышечных синапсах за счет угнетения выделения Ca^{2+} и ацетилхолина из пресинаптических окончаний.

Препарату свойственно ото- и вестибулотоксическое действие. Эти ПР являются следствием порой необратимых нарушений структуры и функции волосковых клеток и эфферентных волокон VIII пары черепных нервов в результате взаимодействия стрептомицина с фосфоинозидами клеточных мембран структур внутреннего уха (Скакун М. Н., Посохова К.А., 2003; Харкевич Д.А., 2004).

Проявления:

1) нарушения слуха: выпадает восприятие слуха на высоких частотах, вследствие чего больные могут ощущать звон в ушах; последующее развитие частичной или полной потери слуха.

Однако следует отметить, что при лечении стрептомицином эти реакции бывают большей частью временными, лишь в отдельных случаях может возникнуть стойкое и прогрессирующее поражение VIII пары черепномозговых нервов. Многие больные туберкулезом способны переносить без осложнений инъекции стрептомицина в течение нескольких месяцев (Змушко Е.И., Белозеров Е.С., 2001);

2) вестибулярные расстройства (головокружение, тошнота, рвота, нистагм, нарушение равновесия, шаткость походки);

3) поражение зрительного нерва (затуманенность, неясность видения, затемнение полей зрения);

4) полиневриты;

5) парестезии;

6) головная боль;

7) поражение ЦНС, в частности в результате прямого токсического действия при интратумбальном введении (галлюцинации, эпилептиформные припадки, судороги отдельных групп мышц и общий гипертонус скелетной мускулатуры);

8) нервно-мышечная блокада (нарушение, угнетение дыхания; мышечная слабость).

Факторы риска: сопутствующие воспалительные заболевания органов слуха, травмы черепа, нарушение мозгового кровообращения, менингит, миозит, миастения в анамнезе, одновременное назначение ототоксических препаратов (других аминогликозидов, фуросемида, этакриновой кислоты), длительное лечение. Не следует назначать в период беременности в связи с вероятностью развития необратимой врожденной глухоты у детей.

Меры профилактики и помощи: назначение кальция пантотената, применение стрептомицина в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременно не использовать ЛС, оказывающие нейротоксическое действие (Харкевич Д.А., 2004).

Возникновение ПР приводит к снижению приверженности пациента к лечению, что в некоторых случаях может привести к прерыванию лечения, формированию химиорезистентности *M. tuberculosis* и резкому снижению эффективности лечения. Несоблюдение пациентом режима лечения может привести и к более тяжелым последствиям, когда боязнь ПР приводит к отказу от лечения и смерти больного.

Учитывая, что возникновение ПР в большинстве случаев применения ПТЛС неизбежно, как же следует подойти лечащему врачу к их оценке с тем, чтобы, с одной стороны, не повлиять на эффективность лечения основного заболевания, а с другой — обезопасить другие органы и системы от ПР? На какие ПР следует обращать пристальное внимание и немедленно реагировать в случае их возникновения, а за какими следует наблюдать? Как следует настроить пациента с учетом того, что некоторые ПР ему предстоит ощутить, увидеть?

В зависимости от того, какие ПР возникли, тактика врача и пациента должна быть следующей (табл. 2).

Как же повысить приверженность больных к соблюдению назначенного режима лечения, ведь оно достаточно длительное и в силу применения сразу нескольких препаратов может сопровождаться развитием ПР. Какие пути повышения профиля безопасности противотуберкулезной терапии существуют сегодня?

Тактика врача и пациента при возникновении ПР		
ПР	Препараты, которые могут вызвать ПР	Действия врача и пациента
Менее серьезные		
Потеря аппетита, тошнота, боль в животе	Пиразинамид Рифампицин	Продолжать прием ПТЛС, проверить их дозы Принимать лекарства с небольшим количеством пищи или перед сном
Боль в суставах, мышцах	Пиразинамид	Принимать кислоту ацетилсалициловую, аллопуринол
Повышение уровня трансаминаз	Рифампицин Изониазид Пиразинамид	Может возникнуть в первый месяц лечения; носит транзиторный характер, может пройти самостоятельно В случае если уровень трансаминаз не нормализуется спустя месяц лечения, как впрочем, и с целью предупреждения гепатотоксического действия ПТЛС, следует применять одновременно с ПТЛС гепатопротекторы, желчегонные средства
Ощущение жжения в стопах, другие проявления периферической нейропатии	Изониазид	Принимать пиридоксин (витамин В ₆) – 100 мг ежедневно
Оранжевый/красный цвет мочи, пота, слюны	Рифампицин	Перестрахование: пациентов необходимо предупредить перед началом лечения, что такая ПР неизбежна, возникает у всех пациентов, которые принимают рифампицин, неопасна
Более серьезные		
Зуд, высыпания на коже	Стрептомицин Изониазид Рифампицин Пиразинамид	Прекратить применение препаратов, которые обусловили возникновение ПР Приостановить применение ПТЛС. В зависимости от интенсивности проявления ПР – отменить ПТЛС
Глухота (при условии отсутствия серы в ушах при проведении отоскопии)	Стрептомицин	Прекратить прием стрептомицина, назначить этамбутол
Головокружение, нистагм, шаткая походка	Стрептомицин	Прекратить прием стрептомицина, назначить этамбутол
Желтуха, гепатит	Изониазид Рифампицин Пиразинамид	Отмена ПТЛС, контроль уровня трансаминаз и билирубина
Подозрение на острую печеночную недостаточность, вызванную ПТЛС	Большинство ПТЛС	Отмена ПТЛС, контроль уровня трансаминаз и билирубина
Нарушение зрения	Этамбутол	Прекратить прием этамбутола
Шок, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность	Рифампицин	Прекратить прием рифампицина

Как известно, большинство ЛС может оказывать не только терапевтическое, но и отрицательное воздействие на организм человека, и ПТЛС в этом смысле не являются исключением. Следует также учитывать, что взрослый пациент с туберкулезом, как правило, уже имеет и другую сопутствующую патологию (заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, печени, почек и др.), наличие которой обуславливает повышение риска проявления токсического действия препаратов. Поэтому лечение пациентов с туберкулезом практически всегда является комплексным: помимо собственно противотуберкулезной терапии, больным назначают гепатопротекторы, дезинтоксикационные средства, витаминотерапию и др. В случаях непереносимости, проявления серьезных ПР того или иного ПТЛС либо противопоказаний к его применению врачи индивидуально подбирают больному альтернативное лечение. То есть существование стандартов терапии вовсе не исключает индивидуальный подход к лечению каждого пациента, и в конечном счете последнее слово всегда остается за врачом-фтизиатром (Фещенко Ю.И., Черненко С.А., 2007).

ЛИТЕРАТУРА

Богдельникова И.В., Перельман М.И. (1997) Антибактериальная терапия туберкулеза легких. Универсум Паблицинг, Москва, 80 с.

Боун А. (2001) Туберкулез и ВИЧ/СПИД. В кн.: П. Боллини (ред.) ВИЧ в тюрьмах. Практ. пособие (для пенитенциарных систем Новых Независимых Государств). Европейское бюро ВОЗ, Копенгаген (http://www.afew.org/russian/prisons_articles/14-8prisoners.php).

Змушко Е.И., Белозеров Е.С. (2001) Медикаментозные осложнения. Питер, Санкт-Петербург, 448 с.

МОЗ України (2006) Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. (<http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6270>).

Полуннина Т.Е. (2005) Лекарственные поражения печени. Лечащий врач, 3: 69–72.

Рафальский В.В. (2000) Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей. РМЖ, 8(3): 110–116.

Рахминов К.Д., Пальгова Л.К., Аленова А.Х., Зординова К.А., Курманова Б.С. (2004) Справочник по побочным действиям лекарственных средств. Алматы, 224 с.

Скакун М.Н., Посохова К.А. (2003) Фармакология: Пособие. Укрмедкнига, Тернополь, 740 с.

Страчунский Л.С., Козлов С.Н. (2001) Современная антимикробная химиотерапия. Боргес, Москва, 432 с.

Фещенко Ю.И., Черненко С.А. (2007) Отечественная фтизиатрия сегодня: по итогам рабочего совещания. Здоровье Украины, 2/1: 11–12.

Фещенко Ю.И. (2008) Пропозиції щодо поліпшення контролю за туберкульозом в Україні. Доповідь на нараді в МОЗ України 7 лютого 2008 року (<http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/feschenko2008.pdf>).

Харкевич Д.А. (2004) Фармакология: Учебник для ВУЗов. 8-е изд., перераб., доп. и испр. Гэотар-Медиа, Москва, 736 с.

Харрис Э., Махер Д., Грехем С. (2004) ТБ/ВИЧ. Клиническое руководство. 2-е изд. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 224 с. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9244546345_rus.pdf).

Чуканов В.И. (2001) Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания. РМЖ, 9(21): 954–959.

Чуканов В.И., Каминская Г.О., Ливчане Э. (2004) Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 10: 6–10.

Шаповал О.Н. (2005) Проблемы и перспективы лечения туберкулеза. Провизор, 20: http://www.provisor.com.ua/archive/2005/N20/art_33.htm.