

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕПАРТАМЕНТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

Родина Ольга Викторовна

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПО РЕЖИМАМ С
ВКЛЮЧЕНИЕМ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор
Борисов Сергей Евгеньевич

Москва – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Туберкулез – мировое и российское бремя и новые подходы к химиотерапии	13
1.2. Понятие о побочных явлениях (реакциях) при приеме лекарственных препаратов. Современные методы оценки тяжести и принципы атрибуции	16
1.3. Противотуберкулезные препараты, используемые в основном для лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя	19
1.4. Нежелательные реакции противотуберкулезных препаратов	19
1.5. Влияние нежелательных побочных реакций на эффективность лечения.	31
1.6. Побочные эффекты новых противотуберкулезных препаратов	32
1.7. Предотвращение и прогнозирование нежелательных реакций при лечении туберкулеза	41
Глава 2. Материалы и методы исследования	44
2.1. Дизайн, клиническая база и протокол исследования	44
2.2. Характеристика больных, включенных в исследование	47
2.3. Анализ факторов риска нежелательных реакций	67
2.4. Методы исследования	70
Глава 3. Факторы риска нежелательных побочных реакций при использовании режимов химиотерапии с включением линезолида и бедаквилина	74
Глава 4. Атрибуция нежелательных побочных реакций при использовании поликомпонентных режимов химиотерапии туберкулеза	96
4.1. НПР, вызванные противотуберкулезными препаратами основного ряда	97
4.2. НПР, вызванные противотуберкулезными препаратами резервного ряда	102
4.3. НПР, вызванные несколькими противотуберкулезными препаратами	117
Глава 5. Безопасность и переносимость различных режимов лечения больных туберкулезом органов дыхания	128
5.1. Безопасность лечения	129
5.2. Переносимость терапии	134
Заключение	178
Выводы	192
Практические рекомендации	194
Список сокращений и условных обозначений	196
Список литературы	198

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Согласно оценкам ВОЗ, в 2021 году общее число заболевших туберкулезом в мире составило 10,6 млн человек, что на 4,5% больше, чем в 2020 году. Эффективность лечения пациентов, получавших лечение от туберкулеза схемами первой линии, составила 86% [152], тем не менее в 2021 г. от туберкулеза умерли 1,4 млн человек.

Несмотря на улучшение эпидемиологических показателей за последнее десятилетие, ситуация по туберкулезу в Российской Федерации сохраняется напряженной [152]. В 2020 г. было впервые выявлено 46 108 больных, в 2021 г. – 44 038, показатель заболеваемости составил соответственно 31,5 и 30,2 на 100 тыс. населения, смертности – 4,7 и 4,3 на 100 тыс. населения, распространенности – 70,3 и 63,1 на 100 тыс. населения [10].

Одной из самых серьезных проблем современной фтизиатрии является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ). Лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, требует схем, включающих препараты второго ряда, которые являются более дорогостоящими и вызывают больше побочных эффектов, чем препараты первого ряда для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза [152]. Для туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя характерна высокая смертность (по оценке ВОЗ, риск больного туберкулезом с МЛУ МБТ умереть от туберкулеза составляет не менее 40%) и недостаточная эффективность лечения (по данным ВОЗ – не более 60%) [152].

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ, что обусловлено относительно высокой заболеваемостью туберкулезом и высокой долей туберкулеза с МЛУ МБТ среди больных, как впервые выявленных, так и среди всех состоящих на учете больных туберкулезом органов дыхания. С целью существенного повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ разрабатываются и внедряются новые противотуберкулезные препараты и режимы лечения. В настоящее время лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя подразумевает принципиально новый

подход к формированию режимов химиотерапии, с приоритетом препаратов, недавно разрешенных для применения во фтизиатрии, в первую очередь – бедаквилина и линезолида. При подтвержденной эффективности таких режимов [6; 7; 49; 52; 84] следует отметить недостаток данных по их безопасности.

Клинические исследования режимов с одновременным включением новых препаратов (бедаквилина и линезолида) продолжаются. Данные о частоте и спектре отдельных нежелательных реакций (в том числе класс-специфичных для новых препаратов – нейро- и кардиотоксических) неоднозначны. Неясным остается ряд вопросов: влияние нежелательных реакций на реализацию режима химиотерапии, роль лекарственных взаимодействий и поликомпонентной сопутствующей патологии, предикторы серьезных побочных реакций, способы минимизации этого риска, организация клиничко-лабораторного мониторинга и своевременной коррекции нежелательных реакций.

Контролируемые клинические исследования не могут дать объективного ответа на эти вопросы. Строгие критерии отбора затрудняют экстраполяцию полученных данных на больных с наибольшим риском развития нежелательных реакций и вынужденной отмены препаратов – с клинически значимой сопутствующей патологией, анамнезом лекарственной непереносимости, алкогольной зависимостью, наркоманией, преимущественно формирующих российскую популяцию заболевших туберкулезом.

В настоящее время, с увеличением доли больных с поликоморбидной патологией, непереносимостью препаратов первого ряда, «особыми ситуациями», требующими индивидуализации режимов, все чаще обсуждается включение новых препаратов в режимы лечения пациентов без верифицированной МЛУ/ШЛУ возбудителя. При этом расширяется потенциальная «ниша» применения новых препаратов, а также увеличивается риск развития и модификации их побочных эффектов в условиях отягощенного коморбидного фона. Соответственно, возрастает актуальность всесторонней оценки безопасности применения новых препаратов в реальной клинической практике.

Степень разработанности темы

Нежелательны побочным реакциям (НПР) противотуберкулезной химиотерапии в последнее десятилетие был посвящен ряд работ как оригинального, так и мета-аналитического характера. Все они указывают на значительную частоту развития НПР, что влияет на приверженность к лечению [61; 155] и на реализацию запланированного режима химиотерапии вследствие частой вынужденной отмены противотуберкулезных препаратов [29; 63; 82; 124].

Противотуберкулезная химиотерапия с использованием препаратов резервного ряда, применяемая в основном для лечения больных с устойчивостью МБТ к препаратам первого ряда, приводит к особо значительному числу побочных эффектов. Нежелательные реакции развиваются у 72,8% пациентов, что достоверно снижает эффективность лечения по данным Э. Ливчане [24], у 42,9% – в исследовании В.Ю. Мишина [28], по Е. Bloss с соавт. – у 79% [68], по данным В. Bhushan с соавт. – у 81,2% [66], у 90,7% пациентов по Y. Zhang с соавт [156].

Однако токсичность некоторых новых противотуберкулезных препаратов, не была полностью оценена. Установлено, что бедаквилин, линезолид и фторхинолоны обладают определенной токсичностью [75; 85; 136; 149; 151], причем их широкое введение в режимы химиотерапии у пациентов с различными фоновыми заболеваниями, нарушениями метаболизма и проч. может привести к усилению известных и развитию новых НПР.

До последнего времени имеющийся опыт применения бедаквилина, рекомендованного ВОЗ к широкому применению [84] и являющегося одним из основных препаратов для лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя [22; 23; 40; 50; 51], остается недостаточным для суждения о его безопасности.

В последние годы все большее значение приобретают исследования реальной практики ("*real life study*") применения противотуберкулезных препаратов, которые полнее представляют популяцию пациентов, с которой клиницистам обычно приходится иметь дело в повседневной деятельности [96]. Показано, что схемы, основанные на применении бедаквилина, хорошо переносятся при туберкулезе с МЛУ МБТ и с тяжелой сопутствующей патологией

и длительным предшествующим лечением [53; 73]. Однако международные мультицентровые исследования [70; 72] объединяют данные о пациентах с различными бытовыми привычками, биологическими характеристиками и из различных эпидемиологических, социально-экономических условий, что затрудняет использование их результатов в конкретных условиях.

Данные о нежелательных реакциях на фоне лечения линезолидом переменчивы и, несмотря на наличие отечественного опыта его использования [5], детально не изучены ранее в российской популяции. По данным мета-анализа [57], при включении линезолида в режим химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя, до 35% пациентов не могут закончить курс химиотерапии из-за побочных эффектов: миелосупрессии, нейротоксического действия.

В доступных работах нет также сведений о возможном взаимном потенцирующем эффекте бедаквилаина и линезолида, фторхинолонов и других препаратов резервного ряда на нежелательные реакции. Остаются неясными частота и спектр нежелательных реакций в условиях широкого использования новых препаратов у российской популяции больных туберкулезом.

Цель исследования

Совершенствование подходов к диагностике, прогнозированию и купированию нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных, получающих режимы химиотерапии с бедаквилаином и линезолидом.

Задачи исследования

1. Выявление факторов, влияющих на частоту возникновения нежелательных реакций при использовании режимов с включением бедаквилаина и линезолида и определение групп риска нежелательных реакций, ассоциированных с применением данных препаратов.

2. Сравнение частоты и степени тяжести нежелательных реакций на фоне режимов этиотропного лечения больных туберкулезом органов дыхания с включением линезолида, бедаквилаина и без включения данных препаратов.

3. Оценка влияния нежелательных реакций при использовании режимов с включением и без включения бедаквилина и линезолида на переносимость этиотропной противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом органов дыхания.

4. Анализ спектра нежелательных побочных реакций и определение возможностей атрибуции различных реакций конкретным противотуберкулезным препаратам.

5. Разработка комплекса мероприятий по диагностике, профилактике и купированию нежелательных реакций, ассоциированных с применением новых препаратов при противотуберкулезной химиотерапии.

Научная новизна исследования

В ходе исследования впервые:

Проведен сравнительный анализ нежелательных реакций, развивающихся при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с включением и без включения линезолида и бедаквилина.

Выявлены наиболее часто встречающиеся варианты нежелательных побочных реакций химиотерапии туберкулеза при использовании режимов лечения, основанных на новых противотуберкулезных препаратах – линезолиде и бедаквилине.

Доказана хорошая переносимость новых режимов химиотерапии, сформированных на основе бедаквилина и линезолида.

Выявлены факторы повышенного риска развития нежелательных побочных реакций химиотерапии туберкулеза при использовании режимов лечения, основанных на линезолиде и бедаквилине.

Теоретическая и практическая значимость

Доказано отсутствие новых вариантов нежелательных побочных реакций, их учащения и/или появления более тяжелых клинических проявлений при внедрении новых противотуберкулезных препаратов – линезолида и бедаквилина.

Показана необходимость лабораторного и инструментального мониторинга, дополнительных консультаций специалистов и медикаментозного обеспечения

для профилактики и купирования нежелательных побочных реакций при использовании режимов лечения, основанных на новых противотуберкулезных препаратах – линезолиде и бедаквилине.

Определены критерии формирования групп высокого риска нежелательных реакций при назначении режимов химиотерапии туберкулеза, включающих линезолид и бедаквилин.

Сформированы комплексы лечебно-диагностических мероприятий по диагностике, профилактике, купированию наиболее часто встречающихся при химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания нежелательных реакций.

Методология и методы исследования

Для изучения безопасности режимов противотуберкулезной химиотерапии, включающих новые препараты, в сравнении с традиционными схемами лечения больных проведено открытое сравнительное нерандомизированное одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование, включившее 239 пациентов. Для решения задачи прогнозирования НПР при режимах химиотерапии, основанных на включении бедаквилина и линезолида, помимо основной группы пациентов (80 чел.) были дополнительно обследованы 54 пациента, получавших подобное лечение.

Открытый и нерандомизированный характер исследования обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез» и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях.

Для сбора данных при исследовании эффективности и безопасности режима этиотропной химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ, основанного на первоочередном включении новых препаратов, создана персональная база данных с помощью приложения Microsoft Office Excel.

При анализе данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот

(95%ДИ). Для оценки влияния на исходы лечения различных факторов вычисляли отношение шансов (ОШ). Все статистические тесты выполняли на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. Значимыми факторами риска класс-специфичных нежелательных побочных реакций при лечении по режимам с включением линезолида и бедаквилина являются: для нейротоксических реакций – любое заболевание нервной системы, поликоморбидность, отягощенный лекарственный анамнез и наличие клинико-лабораторных признаков синдрома интоксикации; для кардиотоксических нежелательных реакций – возраст старше 60 лет, наличие трех и более сопутствующих заболеваний, хроническая обструктивная болезнь легких, включение в режим химиотерапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc.

2. Нежелательные побочные реакции являются неотъемлемой частью этиотропного лечения туберкулеза; достоверных различий по частоте нежелательных побочных реакций у пациентов, получавших лечение с включением линезолида, линезолида и бедаквилина, и без включения данных препаратов, выявлено не было, как по отдельным видам реакций, так и по частоте реакций 3-4 степени тяжести.

3. Нежелательные побочные реакции оказывают существенное влияние на реализацию режима этиотропной химиотерапии и требуют отмены препарата-виновника или полной отмены терапии более чем в 50% случаев их развития.

4. Наиболее распространенными типами нежелательных побочных реакций у пациентов, получавших лечение с включением линезолида, линезолида и бедаквилина, и без включения данных препаратов, являются аллергические, гепатотоксические, нейротоксические, гастроинтестинальные и артралгии и/или гиперурикемия (по отдельности или вместе). Несмотря на сложности атрибуции нежелательных побочных реакций при поликомпонентной химиотерапии туберкулеза, в большинстве случаев можно выделить препарат-виновник.

5. При своевременном выявлении нежелательных побочных реакций,

правильном определении препарата-виновника и рациональном лечении максимально возможная схема противотуберкулезной терапии может быть сохранена не менее чем у 90% пациентов.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивались четкой постановкой исследовательских задач, использованием статистических методов, адекватных целям и задачам исследования, комплексным анализом и интерпретацией полученных данных в контексте отечественного и мирового опыта. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором лично. Исследование выполнено в ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в период 2014–2021 гг.

Результаты исследования представлены на V, VI, VII, IX Ежегодных конференциях московских фтизиатров (2017–2021); на VI Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, 2017); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (г. Москва, 2018); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза и инфекционных заболеваний» (г. Москва, 2018); на Юбилейной научно-практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвященной 75-летию Новосибирского НИИ туберкулеза (г. Новосибирск, 2019) и на 29th ERS International Congress (Madrid, Spain, 2019).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.26 Фтизиатрия и области исследования согласно паспорту научной специальности:

п. 6. Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями;

п. 8. Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция.

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Исследование являлось частью комплексной программы научных исследований ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦБТ ДЗМ) «Разработка новых стандартов и протоколов лечения больных туберкулезом на основе усовершенствованных схем химиотерапии. Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения побочных реакций химиотерапии. Новые протоколы раннего выявления туберкулеза у детей и взрослых. Совершенствование методов лечения больных внелегочными формами туберкулеза»; номер госрегистрации 01201457861. Протокол исследования был рассмотрен и утвержден этическим комитетом МНПЦБТ ДЗМ 24.10.2018 г. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук утверждена Ученым советом МНПЦБТ ДЗМ 25.10.2018 г.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены работу клиник и филиалов ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», используются в материалах лекционного курса и практических занятий со слушателями, проходящими обучение на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования» Минздрава России, а также при проведении школ московских фтизиатров.

Личное участие автора в получении научных результатов

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора, включая планирование исследования, определение цели и постановку задач, выборку и формализацию данных с внесением в базу данных, динамическое ведение базы данных по субъектам исследования, промежуточный и заключительный анализ полученных данных, оценку результатов, подведение итогов, формулировку выводов, интерпретацию и анализ практического применения полученных

результатов, подготовку публикаций и текста диссертации. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии в проведении исследования на каждом его этапе: отборе и обследовании пациентов, назначении исследуемых режимов химиотерапии, наблюдении за процессом лечения и оценке его результатов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации, одна из которых опубликована в журнале из международной базы цитирования Scopus.

Объём и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 213, страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 50 рисунками, содержит 3 клинических наблюдения. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике клинического материала и примененных методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 157 источников: 55 отечественных и 102 зарубежных авторов.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Туберкулез – мировое и российское бремя и новые подходы к химиотерапии

Согласно оценкам ВОЗ, в 2021 г. общее число заболевших туберкулезом в мире составило 10,6 млн человек, что на 4,5% больше, чем в 2020 г., впервые после многолетнего медленного снижения. В мировом масштабе в 2020 г. (последняя годовая когорта пациентов, по которой имеются данные) показатель успеха лечения от туберкулеза схемами первой линии, составил 86%.

В 2021 г. в России тенденция снижения заболеваемости туберкулезом сохраняется: 85,1 на 100 тыс. населения в 2008 г.; 41,2 на 100 тыс. населения в 2019 г. (60 531 чел., из них в г. Москве 2849 чел.) и 32,4 на 100 тыс. населения в 2020 г. (47 399 чел., из них в г. Москве 2245 чел.), 31,1 на 100 тыс. населения в 2021 г. (45 420 чел., из них в г. Москве 2530 чел.). Состоит на учете на конец года больных туберкулезом органов дыхания в 2019 г. – 126 737 чел., в 2020 г. – 102 785 чел., в 2021 г. – 91 914 чел. В г. Москве в 2019 г. – 2007 чел. (15,8 на 100 тыс. населения), 2020 г. – 1538 чел. (12,2 на 100 тыс. населения), 2021 г. – 1428 чел. (11,3 на 100 тыс. населения) [37; 10; 42].

В целом по России клиническое излечение впервые выявленных в 2020 г. больных туберкулезом органов дыхания достигнуто в 53,7% случаев (г. Москва – 67,3%), умерли от туберкулеза – 4,3% (г. Москва – 1,4%) [10].

Особо неблагоприятно сказывается на исходах лечения и является одной из самых серьезных проблем современной фтизиатрии туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) [8; 151; 149]. Лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ требует включения препаратов второго ряда, более дорогостоящих и вызывающих больше побочных эффектов, чем препараты первого ряда для лечения туберкулеза без лекарственной устойчивости МБТ [152].

По данным Global TB Report WHO, в 2021 г. в мире было зарегистрировано 450 000 случаев туберкулеза с МЛУ МБТ, 191 000 смертей в результате

туберкулеза с МЛУ МБТ. Наибольшая доля глобального бремени приходится на три страны: Индию (27%), Китай (14%) и Российскую Федерацию (8%). Доля случаев заболевания туберкулезом с МЛУ или устойчивостью МБТ к рифампицину во всем мире составила 3,6% среди новых случаев и 18% среди ранее пролеченных случаев туберкулеза. Характерной чертой является высокая смертность: согласно оценке ВОЗ, риск больного туберкулезом с МЛУ МБТ умереть от туберкулеза составляет не менее 40%. Во всем мире в 2019 г. показатель успеха лечения туберкулеза с МЛУ МБТ составил 60% [152], что существенно ниже целевого показателя глобального плана «Остановить туберкулез» (75%) [87].

В России доля впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ достигла в 2019 г. 32,9%, а больных с рецидивами туберкулеза – 54,8% (от числа обследованных на лекарственную чувствительность возбудителя). При этом число зарегистрированных для лечения случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам постоянно растет: в 2016 г. – 3157 чел., в 2017 – 3434 чел., в 2018 – 4775 чел. и в 2019 – 5347 чел., или 36,3% зарегистрированных для лечения впервые выявленных пациентов и рецидивов туберкулеза с МЛУ МБТ [41].

В 2020 г. в России отмечено снижение заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ среди вставших на учет пациентов: 4,0 на 100 тыс. населения в 2009 г., 5,4 на 100 тыс. населения в 2019 г. (7896 чел., из них в г. Москве 84 чел.) и 4,3 на 100 тыс. населения в 2020 г. (6367 чел., из них в Москве 46 чел.). Однако продолжается рост доли больных туберкулезом с МЛУ МБТ среди пациентов с туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ: 13,0% в 2009 г., 30,1% в 2019 г. и 34,0% в 2020 г. Состоит на учете на конец года больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ 2019 г. – 31 390 чел., 2020 г. – 27 301 чел., в 2021 г. – 24 019 чел. В г. Москве 2019 г. – 252 чел. (2,0 на 100 тыс. населения), 2020 г. – 186 чел. (1,5 на 100 тыс. населения), 2021 г. – 189 чел. (1,5 на 100 тыс. населения) [37; 10; 42].

Исходы случаев лечения по IV, V режимам химиотерапии, зарегистрированных в 2018 г.: в целом по России эффективный курс – 54,9% (г. Москва – 59,8%), неэффективный курс – 12,8% (г. Москва – 5,4%), умерли от туберкулеза – 4,9% (г. Москва – 4,1%), умерли от других причин – 11,3% (г. Москва – 10,8%), прервали курс лечения – 10,8% (г. Москва – 2,0%), выбыли – 4,2% (г. Москва – 17,9%), продолжают лечение – 1,1% (г. Москва – 0,0%). Размер когорты – 28 336 чел. (г. Москва – 537 чел.) [11; 38; 42].

Максимальное выявление и охват эффективным лечением этих больных – одно из основных направлений борьбы с туберкулезом в настоящее время и в ближайшей перспективе. С целью существенного повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ, согласно проекту ВОЗ «End TB» [86, 98], планируется разработать и внедрить во всемирном масштабе новые противотуберкулезные препараты и режимы лечения.

В августе 2018 г. опубликован документ ВОЗ «Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ-ТБ/РУ-ТБ)», содержащий революционные изменения в подходах к формированию режима химиотерапии при туберкулезе с МЛУ возбудителя [151], впоследствии детально изложенные в Сводном руководстве по лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью [148]. В нем пересмотрена классификация противотуберкулезных препаратов, рекомендованных для использования в составе более длительных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ [148].

Препараты перегруппированы по трем категориям и классифицированы «на основании последних данных о соотношении их эффективности и безопасности». В первоочередном порядке рекомендовано назначать препараты группы А – фторхинолон последнего поколения (левофлоксацин или моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид. Во вторую очередь включают в режим препараты группы В (клофазимин и циклосерин/теризидон). При невозможности использования препаратов из групп А и В в режимы химиотерапии включают препараты группы С: этамбутол, деламанид, пиразинамид, имипенем-циластатин,

меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, аминосалициловую кислоту. Режимы химиотерапии рекомендовано составлять таким образом, чтобы в них входили как минимум пять препаратов, считающихся эффективными.

Таким образом, лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя подразумевает новый подход к формированию режимов химиотерапии, с приоритетом определенных препаратов второго и третьего ряда (по прежней классификации ВОЗ от 2009 г.), недавно разрешенных для применения во фтизиатрии. При относительно подтвержденной эффективности таких режимов следует отметить недостаток данных по их безопасности [84; 85; 91].

На аналогичных принципах формирования режимов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ построены и действующие с января 2023 г. российские клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» [23].

1.2. Понятие о побочных явлениях (реакциях) при приеме лекарственных препаратов. Современные методы оценки тяжести и принципы атрибуции

Термин «неблагоприятная побочная реакция» (НПР) употребляется как перевод термина *adverse drug reaction*, принятого ВОЗ [147] и используемого в России [31]. Согласно определению ВОЗ, нежелательной реакцией считают любую непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, которая возникла при использовании лекарственного препарата в обычной дозе с целью профилактики, лечения или диагностики и для которой установлена причинно-следственная связь с проводимым лечением. Это отличает НПР от более широкого понятия «неблагоприятное явление», которое развивается на фоне лечения, но не обязательно связано с ним.

У большинства пациентов, получающих лечение от туберкулеза, возникает как минимум один побочный эффект. В значительной доле случаев развившаяся НПР требует отмены препарата-виновника, либо полного прекращения терапии. По данным ВОЗ, как минимум $\frac{2}{3}$ пациентов временно или навсегда прекращают прием по крайней мере одного противотуберкулезного препарата, что влияет на

приверженность к лечению [58]. По данным N. Awofeso [63], НПР были причиной прекращения интенсивной фазы терапии у 23% пациентов. В исследовании G.S. Damasceno [82] 24,4% пациентов прекратили лечение из-за нежелательных реакций, вызванных противотуберкулезными препаратами, S. Yadav и соавт. [55] показали, что НПР являются ключевым фактором несоблюдения режимов лечения и причиной распространения туберкулеза с МЛУ МБТ.

Методы оценки тяжести побочных явлений

Стандартизированных критериев отмены противотуберкулезных препаратов нет. Иногда для оценки степени тяжести нежелательных реакций, развившихся на фоне химиотерапии по поводу туберкулеза, используют критерии токсичности Национального Института рака (США) (*National Cancer Institute CTCAE*) [79], разработанные для оценки тяжести нежелательных реакций в ходе противоопухолевой терапии.

Во фтизиатрической практике широко применяют также критерии DMID (*Division of Microbiology and Infection Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, США*) – стандартизированные и часто используемые таблицы токсичности, которые были разработаны для клинических исследований антибиотиков [86]. Критерии сгруппированы по системам органов. Для нежелательных реакций определяют четыре степени тяжести (первая – минимальные проявления, четвертая – наиболее тяжелая, связанная с угрозой жизни) в соответствии со специальной таблицей. Пятая степень тяжести соответствует смерти больного вследствие нежелательной реакции. Любое клиническое явление, сочтенное клиницистом серьезным или угрожающим жизни, следует считать явлением четвертой степени.

Клинические явления, расцениваемые как серьезные или угрожающие жизни, включают (но не ограничиваются ими) следующие события: судороги, кома, тетания, диабетический кетоацидоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, диффузные петехии, паралич, острый психоз, тяжелая депрессия 3–4 степени тяжести; по этим критериям требуют отмены препарата-виновника.

Принципы атрибуции побочных явлений

Для оценки причинно-следственной между предполагаемым препаратом-виновником и развившейся НПР принято использовать классификацию ВОЗ, согласно которой выделяют следующие 6 степеней вероятности такой связи: определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, не классифицируемая [134; 147]. В Российской Федерации применяют методические рекомендации Росздравнадзора [31], для определения степени достоверности используют различные подходы, чаще всего – алгоритм Наранжо (С.А. Naranjo) [123]. Определенное число баллов, которые начисляют в зависимости от того или иного ответа, на 10 (алгоритм С.А. Naranjo) или 5 (алгоритм F.E. Karch, L. Lasagna) [102] вопросов, соответствует определенной степени достоверности.

В странах Европейского Союза используют «систему АВ0», при которой выделяют три степени достоверности. Для определения степени достоверности взаимосвязи «лекарство – НПР» по этиологическому и диагностическому признакам используют также модель-схему С. Venichou [65]. Эти методы применяют и во фтизиатрической практике, однако они имеют меньшее значение в связи с поликомпонентностью противотуберкулезной терапии.

Для лечения больных туберкулезом назначают одновременно несколько препаратов, имеющих зачастую похожий спектр нежелательных реакций. Часть реакций (например, аллергические, гастроинтестинальные) возникает через небольшой промежуток времени от начала приема препарата, и установить причинно-следственную связь между назначением препарата и возникшей нежелательной реакцией несложно. Некоторые реакции, например, гиперурикемию, можно связать с назначением только одного препарата – пиразинамида. Однако значительная часть токсических реакций (кардио-, нейро-, миело-, нефротоксические) требует длительного накопления препарата, и развиваются они через несколько недель, а иногда и месяцев после начала его приема. Выведение из организма препарата также происходит медленно, и связь между временем назначения и возникновением симптомов, временем отмены и купированием реакции в этих случаях не прослеживается. По-прежнему большое

значение имеют опыт врача и знания о спектре наиболее частых реакций, вызываемых каждым противотуберкулезным препаратом [19].

1.3. Противотуберкулезные препараты, используемые в основном для лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя

К используемым для лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ отнесены т.н. «препараты резерва»: канамицин, амикацин, капреомицин, протионамид, этионамид, циклосерин, аминосалициловая кислота и фторхинолоны [22; 23; 40; 50; 51]. Формирование режимов химиотерапии осуществляют на основании данных об индивидуальном спектре лекарственной устойчивости МБТ или на аналогичных косвенных данных [40]. При этом также допускали использование этамбутола, пипразинамида, высоких доз изониазида.

Противотуберкулезная химиотерапия, применяемая для лечения больных с устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам основного ряда, из-за вынужденной длительности лечения, обязательной поликомпонентности и особенностей противотуберкулезных препаратов приводит к значительному числу побочных эффектов. Так, по данным Э. Ливчане, частота нежелательных реакций составляет 72,8%. В исследовании показано, что возникновение нежелательных реакций на противотуберкулезную терапию достоверно снижает эффективность лечения по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада [24]. В.Ю. Мишин отмечает побочные реакции на терапию у 42,9% пациентов данной категории [28], Е. Bloss с соавт. – у 79% включенных в исследование больных [68], по данным В. Bhushan с соавт., общая частота нежелательных реакций составляла 81,2% [66], Y. Zhang с соавт., выявили нежелательные реакции у 90,7% пациентов, получавших лечение по поводу туберкулеза с МЛУ возбудителя [156].

1.4. Нежелательные реакции противотуберкулезных препаратов

Каждый из выше указанных препаратов имеет свой спектр НПР, часто перекрывающийся, поэтому корректнее говорить о НПР, свойственных режимам, либо о типах НПР с несколькими возможными виновниками.

В исследовании E. Nathanson с соавт., объединившем данные о лечении 818 пациентов с МЛУ МБТ в пяти медицинских центрах разных стран, 2,1% пациентов прекратили лечение из-за НПР, в 30% случаев был вынужденно отменен как минимум один противотуберкулезный препарат. Самыми частыми были нарушения со стороны желудочно-кишечного акта (ЖКТ), головокружение, артралгия, снижение слуха. Причиной каждой из зарегистрированных НПР могли быть несколько возможных препаратов-виновников [124].

В исследовании Э. Ливчане (254 пациента), нежелательные реакции зарегистрированы у 72,8%, их клинические и лабораторные признаки отличались разнообразием, однако самым частым было побочное действие на ЖКТ, почки, центральную нервную систему и слуховой аппарат [24].

По данным исследования В.Ю. Мишина и соавт., включавшего 250 больных, общая частота нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты составила 42,4%. Неустранимые НПР и необходимость отмены препарата-виновника существенно снижали эффективность лечения [29].

В исследовании S.S. Shin были включены 244 пациента с МЛУ МБТ, нежелательные реакции по клиническим и лабораторным данным были зарегистрированы у 73,3%, больше (74,8%) – у приверженных к лечению пациентов (принявших не менее 80% доз) [137].

В исследовании E. Bloss и соавт. (1027 пациентов), нежелательные реакции зарегистрированы у 79%. Самыми частыми были гастроинтестинальные нежелательные реакции, самыми серьезными – психотические реакции, токсический гепатит и нефротоксические реакции [68].

Из 266 пациентов с МЛУ МБТ, включенных в исследование А.С. Алмагамбетовой и соавт., нежелательные реакции осложнили лечение 38,5% больных. Самыми частыми были желудочно-кишечные расстройства, артриты и артралгии, аллергические дерматиты и психические нарушения [1].

Диссертационное исследование Г.А. Мусабековой посвящено исследованию переносимости противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом с лекарственно-устойчивыми МБТ, получавших лечение препаратами от разных производителей по программе DOTS-Plus. Переносимость, по мнению автора, зависела от качества препаратов и непосредственным образом отражалась на результатах лечения [30].

По данным метаанализа R. Prasad и соавт., частота НПР при лечении препаратами второго ряда составляет 69-96% [132].

В исследовании К.В. Rathod и соавт. наиболее частыми нежелательными реакциями признаны диспептические, ототоксические, психотические реакции. Общая частота нежелательных реакций в этом исследовании составляла около 34% у 265 пациентов [133].

О нежелательных реакциях на противотуберкулезные препараты сообщили 46,7% из 120 пациентов в исследовании S. Yadav и соавт., включившем [155].

В исследовании В. Bhushan нежелательные реакции зарегистрированы у 81,16% из 207 пациентов. Чаще других наблюдались желудочно-кишечные расстройства, гепатит, нарушение слуха, артралгия, психоз [66].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, чаще всего возникают и имеют наибольшее клиническое значение следующие нежелательные реакции.

Аллергические нежелательные реакции

Спектр аллергических реакций разнообразен – от бессимптомной незначительной (менее 20%) эозинофилии периферической крови и локальных легко купируемых кожных проявлений до тяжелых, иногда фатальных генерализованных токсико-аллергических реакций, таких как анафилактический шок, бронхоспазм, отек Квинке, распространенная крапивница, эозинофилия периферической крови 20% и более, системная аллергическая реакция (сыпь, лихорадка, поражение внутренних органов). Тяжесть проявлений аллергической реакции не зависит от дозы, определяется типом иммунного ответа.

Частота аллергических реакций, по данным разных авторов, находится в широком диапазоне. Д.А. Ивановой [15] описаны все перечисленные выше виды аллергических реакций, развившихся у впервые выявленных больных в 50,6% случаев, в спектре тяжелых нежелательных реакций аллергические составляли 20,8%.

В исследовании Э. Ливчане доля аллергических реакций составила 12,6% [24], по данным А.С. Алмагамбетовой с соавт. [1], аллергические дерматиты входили в число наиболее частых нежелательных реакций, их доля составляла 17,9%. Частота аллергических реакций по наблюдениям Н.П. Докторовой и соавт. составляла 26,7% [13]. В исследовании Е.В. Романовой и соавт. аллергические реакции отмечены у 9% пациентов [44].

По данным Г.С. Баласанянц с соавт., частота аллергических реакций на противотуберкулезные препараты возрастает в группах риска: до 45% – у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом, до 42% – у пациентов с сопутствующей патологией печени и почек, до 32% – у работников медицинских учреждений. Повышают риск развития аллергических реакций нерегулярный прием препаратов в анамнезе, хронические формы туберкулеза [2].

По данным исследования В.Ю. Мишина и соавт., частота кожно-аллергических реакций составляла 9% [29].

В исследовании S. Nabibech и соавт. [94] описаны тяжелые случаи нежелательных иммунно-аллергических реакций, таких как крапивница, гематологические реакции и почечная недостаточность, зарегистрирован один случай смерти, связанный с иммунно-аллергической почечной недостаточностью.

S. Khan с соавт. описали клинический случай генерализованной реакции гиперчувствительности на несколько препаратов резервного ряда, развившейся у пациентки с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией и потребовавший неотложной помощи [106].

Разнообразные кожные проявления НПР от легких до опасных для жизни, возникающие при применении противотуберкулезных препаратов первого и

второго ряда, их патогенез, эпидемиологию, клиническую картину, диагностику и лечение обсуждают в обзоре R.J. Lehloenyu и K. Dheda [114].

Виновником аллергической реакции может быть любой лекарственный препарат [45], но чаще она возникает на вещества, имеющие большую молекулярную массу, в первую очередь это антибиотики. Среди противотуберкулезных препаратов наиболее частыми виновниками аллергических реакций являются аминогликозиды, капреомицин, несколько реже рифампицин, фторхинолоны.

Гепатотоксические нежелательные реакции

Поражение печени – одна из наиболее частых нежелательных реакций при лечении туберкулеза. Лекарственное поражение печени может проявляться незначительным бессимптомным повышением показателей аминотрансфераз, купируемым гепатопротекторами, но возможны и тяжелые фульминантные формы токсического гепатита, заканчивающиеся печеночной недостаточностью и смертью пациента.

По данным многочисленных исследований, частота гепатотоксических реакций варьирует в большом диапазоне – от 2,5% до 87,8% случаев. Такая разница результатов объясняется тем, что в одних случаях фиксируют все реакции, включая бессимптомное повышение показателей функции печени в биохимическом анализе крови, в других – учитывают только наиболее тяжелые, угрожающие жизни. В статье М. Kargar [103] обобщены многочисленные исследования (21 источник), почти в каждом из которых в числе нежелательных реакций был зарегистрирован гепатит (от 2,5 до 45,3%).

Изучая случаи лекарственного поражения печени, Q.P. Ge и соавт. пришли к заключению, что среди различных схем химиотерапии к наибольшей частоте (20,7%) гепатотоксических реакций приводила комбинация аминосалициловой кислоты, пиразинамида и протионамида [90].

По данным Д.А. Ивановой, гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных наблюдали в 60,6% случаев, среди реакций 3–4-й степеней

тяжести по критериям DMID случаи лекарственного гепатита составляли 29,8% [15].

В исследовании Е.С. Чумаковой 87,8% гепатотоксических реакций зарегистрировано в группе больных с МЛУ МБТ, которые изначально получали лечение препаратами основного ряда по 1 режиму химиотерапии с последующей коррекцией на 4 режим. У тех пациентов, которым сразу назначали 4 режим химиотерапии, частота гепатотоксических реакций составляла 31,3% [54].

В исследовании Э. Ливчане на фоне лечения препаратами резервного ряда клинические проявления нарушения функции печени наблюдали лишь у 6,7% больных, однако, по лабораторным данным, признаки токсического повреждения печени, в большинстве случаев бессимптомного, наблюдали у 120 из 254 больных – 47,2%. Наиболее гепатотоксичным признано сочетание аminosалициловой кислоты и протионамида с пипразинамидом [24].

В исследовании А.В. Мордык токсические гепатиты развились у 62,5% пациенток, получавших лечение по поводу генитального туберкулеза [34].

В исследовании В.Ю. Мишина и соавт., гепатотоксические реакции зарегистрированы у 29,9% из 250 пациентов с МЛУ МБТ, включенных в исследование [29].

Поражение печени как нежелательная реакция на противотуберкулезные препараты зарегистрировано у 32,2% пациентов и являлось самой частой нежелательной реакцией в исследовании Ф.К. Ташпулатовой [47].

Гепатотоксичность, индуцированная противотуберкулезной терапией, зарегистрирована у 26% пациентов в исследовании Н.К. Khoharo и соавт., где также были определены факторы риска развития лекарственного поражения печени [107].

Наибольшее значение для предотвращения гепатотоксических реакций имеют прогнозирование и медикаментозная профилактика. С целью оценки риска развития лекарственного поражения печени на фоне лечения туберкулеза для целевой профилактики и мониторинга Д.А. Ивановой разработана анкета с чувствительностью 80% и специфичностью 75% [15; 100]. Тактика подбора схемы

лечения больным с развившимся токсическим гепатитом, рекомендации по медикаментозной коррекции, показания к назначению глюкокортикостероидов, возможности применения экстракорпоральных методов детоксикации, вопросы ведения больных с острой печеночной недостаточностью приведены в работе Д.А. Ивановой и М.В. Титюхиной [20]. Для купирования гепатотоксических реакций используют гепатопротекторы, в частности, адеметионин [3]. Для нивелирования нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты и коррекции метаболических нарушений применяют методы экстракорпоральной детоксикации в комплексе с различными вариантами энтерального питания [48].

Указание на гепатотоксические реакции как на вероятный побочный эффект имеется в инструкциях по применению большинства противотуберкулезных препаратов [45], однако наиболее часто их связывают с приемом пиразинамида, изониазида, рифампицина, аминосалициловой кислоты, этионамида. Реже возникают, но не исключены гепатотоксические реакции на прием фторхинолонов, этамбутола, бедаквилина, линезолида, циклосерина.

Ото-вестибулотоксические нежелательные реакции

Ото- и вестибулотоксические реакции проявляются шумом в ушах, заложенностью, снижением слуха, головокружением. Угрозы жизни такие реакции не представляют, но они могут существенно ухудшить качество жизни, привести к инвалидизации пациента. Частота ото- и вестибулотоксических реакций, по данным разных авторов, находится в диапазоне 5,7–45%: 11% – у Д.А. Ивановой [15], 12,9% – по данным Э. Ливчане [24], у 16,3% (75 из 460) пациентов, включенных в исследование Y.K. Avong [63], в 5,7% случаев – у К.В. Rathod и соавт. [133], у 45% пациентов – по данным E. Sagwa (при этом отмечена их более высокая частота у ВИЧ-инфицированных) [135], у 12% пациентов – в исследовании E. Nathanson и соавт. [124].

Ото- и вестибулотоксические реакции наиболее часто связывают с приемом аминогликозидов и капреомицина, значительно реже – с приемом моксифлоксацина, азитромицина.

Гастроинтестинальные нежелательные реакции

Гастроинтестинальные реакции, а именно различные проявления диспепсии (тошнота, рвота, снижение аппетита), диарея возникают довольно часто – у 21,7–32,9% пациентов, получающих лечение по поводу туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. У ВИЧ-инфицированных этот показатель достигает 64% [124].

В большинстве случаев эти реакции имеют легкое течение и купируются назначением терапии сопровождения и коррекцией диеты. Исключением является диарея, связанная с *Clostridium difficile*. Риск диареи, ассоциированной с *C. difficile* связан с применением фторхинолонов, увеличивается с возрастом пациента, длительностью пребывания в стационаре и при использовании назогастрального питания [76]. В тяжелых случаях течения антибиотик-ассоциированного колита, вызванного *C. difficile*, может возникнуть угроза жизни вследствие тяжелых водно-электролитных нарушений, требуется лечение в условиях реанимации [15].

По мнению большинства авторов, нежелательные реакции, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта при лечении туберкулеза с МЛУ возбудителя, являются самыми частыми, таких пациентов 21,7% (100 из 460) у Y.K. Avong с соавт. [63], 29,4% – в исследовании G.S. Damasceno [82], 34,7% – по результатам исследования А.С. Алмагамбетовой [1], у 44,9% больных, включенных в исследование Э. Ливчане [24], 42,4% в исследовании В.Ю. Мишина и соавт. [29], 32,8% – у E. Nathanson с соавт. [124]. По данным Arbex М.А. и соавт., нежелательные побочные реакции, связанные нарушениями желудочно-кишечного тракта являются самыми частыми побочными эффектами фторхинолонов и возникают у 3–17% пациентов [61].

Чаще всего гастроинтестинальные реакции связывают с приемом протионамида, аминосалициловой кислоты. Диарея, антибиотик-ассоциированный колит, в т. ч. ассоциированный с *Clostridium difficile*, развивается на фоне назначения антибиотиков широкого спектра действия, в первую очередь фторхинолонов, амоксициллина, линезолида.

Артралгии как нежелательные реакции

Причиной артралгий на фоне противотуберкулезной терапии могут быть гиперурикемия при лечении пиразинамидом либо тендинопатии, возникающие на фоне лечения фторхинолонами [110; 143]. Частота артралгий, по данным разных авторов, составляет 8,3–21,8%, у ВИЧ-инфицированных – до 28% (21,8% – у А.С. Алмагамбетовой [1], 8,3% – у Э. Ливчане [24], 14,9% – в исследовании Ф. К. Ташпулатовой [47], 28% – у ВИЧ-инфицированных по E. Sagwa [135]).

Нефротоксические нежелательные реакции

Нарушение функции почек связано с повышением проницаемости клубочкового фильтра при одновременном снижении клубочковой фильтрации за счет токсических механизмов действия аминогликозидов на почечные клубочки и мезангиальные клетки [116; 122]. Клинически нефротоксические реакции проявляются микрогематурией, альбуминурией, нарушением азотовыделительной функции почек с повышением уровня мочевины и креатинина крови, развитием острой почечной недостаточности. В наиболее тяжелых случаях поражение почек требует заместительной почечной терапии и может быть причиной смерти пациента. Кроме этого, нарушение концентрационной и фильтрационной функции почек способствует накоплению препаратов и провоцирует другие побочные реакции. При нарушении функции почек доза препаратов, выводимых с мочой, должна быть пересмотрена. Факторами риска являются длительность применения, высокая концентрация, повторные курсы лечения, предшествующие заболевания почек, низкое содержания калия и магния в сыворотке крови, совместное применение с амфотерицином, циклоспорином или диуретиками [92].

Частота нефротоксических реакций составляет от 10,3 до 59,4%: у Н.П. Докторовой с соавт. – 16,7% [13], по результатам исследования Д.А. Ивановой – 10,3% [15], в исследовании Е.С. Чумаковой – до 45,8% [54], по данным С.М. Лепешиной с соавт. – 59,4% [25], по данным исследования В.Ю. Мишина и соавт. – 16,6% имели нарушение функции почек [29].

Виновниками нефротоксических реакций чаще всего являются аминогликозиды и капреомицин, реже аminosалициловая кислота, пипразинамид, перхлорон, имипенем/циластатин.

Нейротоксические нежелательные реакции

Причины возникновения поражения нервной системы у пациентов с туберкулезом разнообразны и могут включать сам туберкулез, другие сопутствующие заболевания, такие как ВИЧ, недоедание или сахарный диабет, а также некоторые противотуберкулезные препараты [115].

Нейротоксические реакции при противотуберкулезной терапии проявляются периферической полинейропатией, судорожным синдромом либо психическими нарушениями. Развернутый судорожный приступ и психотические нарушения (депрессия, продуктивная психиатрическая симптоматика) являются НПР 3–4-й степени тяжести, требуют обязательной отмены препарата-виновника и проведения лечения под наблюдением невролога и психиатра. В остальных случаях тяжесть реакции оценивают по выраженности клинических проявлений, в большинстве случаев лечение может быть продолжено в сочетании с адекватной терапией сопровождения.

Частота нейротоксических реакций составляет 0,2–14,9%: 14,9% – в исследовании А.С. Алмагамбетовой [1], 0,2–12% – по данным обзора Д.А. Ивановой и Ж.Х. Заруди [17]. В исследовании Э. Ливчане отмечено 13,8% нейротоксических реакций разных типов [24], в исследовании Ф.К. Ташпулатовой – 12,4% [47]. В исследовании В.Ю. Мишина и соав. частота НПР с поражением центральной и периферической нервной системы составила 19,7% [29].

Периферическую полинейропатию чаще всего вызывают изониазид, линезолид, циклосерин, эписиндром – циклосерин, изониазид, реже фторхинолоны, перхлорон, причиной психотических реакций может быть циклосерин [127], изониазид. Риск нейротоксических реакций возрастает при наличии сопутствующей психиатрической или неврологической патологии. В исследовании Р. Vega большинство пациентов с исходной депрессией испытывали улучшение депрессивных симптомов в течение курса лечения

туберкулеза, частота возникновения депрессии, тревоги и психоза во время лечения туберкулеза с МЛУ МБТ составила 13,3%, 12,0% и 12,0% соответственно [145]. Назначение адекватной терапии сопровождения позволяет назначать необходимые препараты даже этой категории больных [142; 144].

Кардиотоксические нежелательные реакции

Кардиотоксические реакции клинически проявляются тахикардией, дестабилизацией АД, кардиалгией, декомпенсацией сердечной недостаточности, удлинением интервала QT, желудочковой тахиаритмией (*torsades de pointes*), брадиаритмией. Факторами риска развития кардиотоксической реакции являются низкий уровень калия в крови, заболевания сердца, генетически детерминированное количество HERG-рецепторов в миокарде, сопутствующая медикаментозная терапия [32]. Частота кардиотоксических нежелательных реакций относительно невысока, но их значение велико в связи с возрастающим риском развития жизнеугрожающих состояний. По данным Д.А. Ивановой частота кардиотоксических реакций составила 8,8% [15], у пациентов Э. Ливчане зарегистрировано 2,4% кардиотоксических реакций [25]. В исследовании Е.В. Романовой и соавт. НПР со стороны сердечно-сосудистой системы составляли 18,4% [44]. Подобные реакции составляют, по данным А.В. Мордык [33], от 12,6% до 17,3%, в исследовании Ф.К. Ташпулатовой [47] лечение 11,6% пациентов осложнилось побочным действием на сердечно-сосудистую систему. По данным IGAAPS Darmayani и соавт. при использовании бедаквилина клинически значимое удлинение интервала QTc наблюдали у 37,1% пациентов, у которых не было ни аритмии, ни каких-либо других нежелательных явлений со стороны сердца. Удлинение интервала QT привело к прекращению приема бедаквилина у 15,2% пациентов временно и у 6,7% пациентов навсегда [83]. L. Shi и соавт., сравнившие частоту НПР в группах пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета, исследуя профили QT обнаружили довольно высокую частоту нарушений ЭКГ в обеих группах (44,9% среди пациентов с сахарным диабетом и 45,8% в группе без сахарного диабета) [136].

Кардиотоксические реакции наиболее часто связывают с приемом фторхинолонов, изониазида, бедаквилаина, макролидов. Для их предотвращения, в частности, при лечении бедаквилином, ВОЗ рекомендует соблюдать осторожность и ввести строгие процедуры мониторинга [129]. Эти же рекомендации актуальны при назначении других кардиотоксичных препаратов.

Миелотоксические нежелательные реакции

Среди гематотоксических побочных реакций наиболее значимыми являются цитопенические синдромы. Противотуберкулезные препараты могут вызывать миелосупрессию либо ускоренное разрушение кровяных клеток [16]. При легкой и средней степени миелосупрессии лечение может быть продолжено без отмены предполагаемого препарата-виновника под контролем показателей периферической крови [138].

Тяжелые миелотоксические реакции возникают нечасто, требуют обязательной отмены предполагаемого препарата-виновника, при отсутствии положительной реакции необходима полная отмена противотуберкулезной терапии (т.к. практически все противотуберкулезные препараты могут быть причиной гематологических нарушений), мониторинг показателей периферической крови, возможно назначение эритропоэтина и колониестимулирующих факторов; при необходимости трансфузии крови и ее компонентов. Лечение желательно проводить под наблюдением гематолога.

Частота всех миелотоксических реакций составляет 1,2–22,8%. Таких случаев было 11,9% в исследовании Д.А. Ивановой [15]. В исследовании Э. Ливчане гематологические реакции были зарегистрированы у 22,8% пациентов, однако в эту группу были включены все случаи изолированной эозинофилии, что большинством исследователей относится к аллергическим реакциям [24]. В исследовании В.Ю. Мишина и соавт. нежелательные побочные реакции со стороны крови развились у 18,4% пациентов [29].

В исследовании А. Cheepsattayakorn анемия наблюдалась в 32% случаев, лейкопения с нейтропенией и лимфопенией – у 15% пациентов с очень тяжелым течением туберкулеза [77].

Миелотоксические реакции могут возникнуть на фоне применения любого из противотуберкулезных препаратов, наиболее часто их связывают с приемом линезолида, рифампицина/рифабутина, других противотуберкулезных препаратов, являющихся антибиотиками широкого спектра действия.

1.5. Влияние нежелательных побочных реакций на эффективность лечения

Успех лечения больных туберкулезом зависит не только от разработки эффективной схемы лечения, но и от способности медиков контролировать ее безопасность и переносимость, сопутствующие заболевания, потенциальные лекарственные взаимодействия [121]. Поскольку в режим химиотерапии включают 4–5 и более противотуберкулезных препаратов, то их нежелательное действие может усугубиться.

Развитие нежелательных реакций ассоциируется со снижением шансов абациллирования и закрытия полостей, увеличением сроков интенсивной фазы и повышением летальности – преимущественно вследствие отмены ПТП и нарушения принципа непрерывности химиотерапии. По заключению В.Ю. Мишина и соавт., сделанному на основе анализа лечения 250 больных с МЛУ МБТ, неустранимые НПР и необходимость отмены препарата-виновника существенно снижали эффективность лечения [29]. По данным А.В. Мордык, развившиеся нежелательные реакции не повлияли на эффективность, но удлинители сроки лечения [34]; у 44% пациентов Y.K. Avong и соавт. наблюдали широкий спектр НПР, некоторые из них закончились инвалидизацией пациентов или смертью (4 случая из 460) [63]. В исследовании A.S. Vilarica и соавт. нежелательные реакции зарегистрированы у 12,5% пациентов, из них у 4,4% нежелательная реакция была непосредственной причиной смерти [146]. Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов являются одним из основных факторов плохой приверженности к лечению [63; 68; 155]. В исследовании H.W. Kim и соавт., исследовавших причины выбывания из-под наблюдения больных туберкулезом, основную часть (387 из 780 выбывших) составили пациенты, выбывшие из-за побочных эффектов лечения [109].

В большинстве случаев нежелательные побочные реакции не сказываются на эффективности терапии [34; 137], но способствуют удлинению сроков стационарного лечения [28; 34]. Однако ряд авторов отмечают негативное влияние побочных эффектов на противотуберкулезные препараты на эффективность лечения. В исследовании С.М. Лепешиной и соавт. установлено, что у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ нефротоксические реакции на аминогликозиды длительностью более 2-х недель оказывают отрицательное влияние на эффективность лечения и по критерию прекращения бактериовыделения, и по рентгенологической динамике [28]. По мнению В.Ю. Мишина, переносимость больными химиотерапии является одним из основных факторов, определяющих эффективность лечения [26]. Отрицательное влияние НПР на эффективность лечения впервые выявленных больных отмечено в исследовании А.В. Мордык и соавт. [35]. Однако, в соответствии с данными метаанализа R. Prasad, несмотря на высокую распространенность НПР к препаратам 2 ряда (от 69 до 96%), раннее выявление с помощью активного наблюдения и надлежащее лечение этих нежелательных реакций может улучшить приверженность и успех лечения [132].

1.6. Побочные эффекты новых противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя

С внедрением ряда новых препаратов с противотуберкулезным действием, которые частично включены в список противотуберкулезных препаратов, а частично не имеют в инструкции показания «туберкулез» и в массовом порядке применяются «*of label*», потребовалась оценка их безопасности. Эффективность и токсичность некоторых лекарств, используемых в настоящее время для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ, не была полностью оценена. Для большинства новых препаратов не имеется адекватных доказательств безопасности при длительном применении или эффективности при туберкулезе с МЛУ МБТ [149].

Бедаквилин – это диарилхинолиновый антибактериальный препарат. Включение бедаквилина в схемы лечения больных туберкулезом в качестве

противотуберкулезного препарата второго ряда рекомендовано ВОЗ с 2013 г. [141; 151; 153], Федеральными клиническими рекомендациями по туберкулезу – с 2015 г. [22; 23; 40; 50; 51]. Для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в г. Москве бедаквилин применяют с 2014 г. [4]. Клинические исследования препарата начаты в 2008 г. и до сих пор не закончены. Препарат рекомендован ВОЗ к широкому применению после завершения II фазы испытаний, с учетом подтвержденной высокой эффективности [84]. Добавление бедаквилина к лечению больных с МЛУ МБТ повышает частоту успеха лечения этой группы больных.

По данным систематического обзора и мета-анализа 2022 г., Н. Natami и соавт. оценивают совокупный показатель успешности лечения у пациентов с МЛУ МБТ, получавших бедаквилин, в 74,7% в обсервационных исследованиях и 86,1% в экспериментальных исследованиях [97].

По данным Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, начавшим использование бедаквилина с 2014 года [6; 65], из 315 больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ к окончанию 24-го месяца эффективный курс отмечен у 73,3%, а в случае полного соблюдения режима химиотерапии – у 84,7% пациентов [7]. При этом повышение эффективности, по сравнению с традиционными режимами, отмечено во всех группах пациентов (впервые выявленные, хронические больные, пациенты с деструктивными процессами, только с МЛУ МБТ или только с ШЛУ МБТ) [52]. Также отмечена хорошая переносимость используемых режимов: серьезные НПР отмечены только у 24,6–27,6% пациентов, причем вклад бедаквилина в их развитие не являлся существенным (его отмена из-за НПР потребовалась в 2,2% случаев). Спектр НПР практически не отличается от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов [7; 21; 65].

В исследовании А.М. Тихонова и соавт. (70 пациентов) [49], эффективность лечения с применением бедаквилина по прекращению бактериовыделения составила 100% в группе с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ, 89,3% в группе с ШЛУ МБТ.

В ретроспективном исследовании Y. Zhao и соавт. сравнивали результаты лечения в двух сопоставимых группах пациентов с МЛУ МБТ. Пациентам основной группы к схеме лечения присоединили бедаквилин. Неблагоприятный исход имел место у 23,9% пациентов основной группы против 36,2% пациентов группы сравнения. Возобновление бактериовыделения наблюдали у 0,8% пациентов основной группы против 10,3% пациентов группы сравнения [157].

В исследовании N. Ndjeka и соавт. 200 пациентов с пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ в течение 24 недель получали лечение с применением бедаквилина. Курс лечения был завершен как эффективный у 73% пациентов [100].

По результатам мета-анализа, объединившего результаты 50 исследований, в которые были включены 12 030 пациентов, у 61% лечение было признано эффективным. Успех лечения был связан с назначением линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина, карбапенемов, бедаквилина и клофазимина. Обнаружена значимая связь между снижением смертности и назначением линезолида, левофлоксацина или моксифлоксацина, бедаквилина [78]. При этом данные о безопасности препарата неоднозначны. Описано увеличение частоты удлинения интервала QTc, гепатотоксических реакций по сравнению с группой плацебо, увеличение смертности без четкой связи с приемом препарата [85].

L. Shi и соавт. [136] сравнивали частоту НПП на фоне приема бедаквилина в группах пациентов с сахарным диабетом и без него. Исследуя профили QTc, авторы обнаружили высокую частоту нарушений ЭКГ в обеих группах (44,9% среди пациентов с сахарным диабетом и 45,8% в группе без сахарного диабета).

До последнего времени имеющийся опыт применения бедаквилина у больных туберкулезом оставался недостаточным для суждения о его безопасности. Стратегии лечения туберкулеза с МЛУ МБТ в настоящее время находятся в стадии развития. Новые сокращенные методы лечения, основанные на рекомендованном «бангладешском режиме» [62; 139] или на новых противотуберкулезных препаратах, делаганиде и бедаквилине, могут представлять собой часть будущего сценария. Нужна качественная информация о безопасности и эффективности различных комбинаций лекарств для получения

наилучших возможных схем лечения максимально возможной доли пациентов [131]. Лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ является сложной задачей из-за риска побочных эффектов и лекарственного взаимодействия. Клиническое исследование, включившее 428 пациентов, получающих лечение с применением бедаквилина показало, что прием натоцак снижает концентрацию препарата примерно на 50%, совместное применение бедаквилина с сильными индукторами СУР3А4 (такими как рифампицин и рифапентин) снижают концентрацию бедаквилина приблизительно на 40–80%, препарат для лечения ВИЧ-инфекции эфавиренз снижает концентрацию бедаквилина на 50%, что может привести к субоптимальной концентрации. Другие факторы, такие как высокая масса тела, низкая концентрация альбумина, неконтролируемая ВИЧ-инфекция и проблемы с желудочно-кишечным трактом могут оказывать пагубное влияние на концентрацию бедаквилина, но их сложнее измерить [59]. Анализ собранной информации показал, что бедаквилин является относительно хорошо переносимым препаратом, поскольку его отменяли только у 3,4% и 0,6% пациентов из-за побочных эффектов и удлинения интервала QTc, соответственно. Строгий мониторинг ЭКГ остается обязательным [129].

По мнению других исследователей [118], риск внезапной смерти, непосредственно связанной с *torsades de pointe* (TdP), от пролонгирующих QTc лекарств при лечении туберкулеза составляет менее 1%. Таким образом, риск смерти от неэффективной схемы лечения туберкулеза с МЛУ МБТ намного превышает риск смерти от аритмии.

В последние годы все большее значение приобретают исследования реальной практики ("*real life study*") применения противотуберкулезных препаратов, которые лучше представляют пациентов, с которыми клиницистам обычно приходится иметь дело в повседневной деятельности [96].

Такие реальные клинические наблюдения показали, что схемы, основанные на применении бедаквилина и других противотуберкулезных препаратах второго и третьего ряда, хорошо переносятся при туберкулезе с МЛУ МБТ с тяжелой сопутствующей патологией и длительным предшествующим лечением [53; 73].

В ряде случаев по жизненным показаниям требовалось продление приема бедаквилина сверх сроков, рекомендованных производителем (24 недели). Продолжение исследования показало высокую эффективность и безопасность схем, включающих бедаквилин при более длительном применении препарата [74].

В исследовании L. Guglielmetti сравнивали группы пациентов, получавших стандартный 24-недельный и пролонгированный курс лечения бедаквилином. Существенных различий в исходах или частоте нежелательных явлений между пациентами, получающими стандартное и продолжительное лечение бедаквилином, не наблюдали. Тяжелые и серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 60% и 18% пациентов соответственно [91].

Для уточнения эффективности и безопасности схем с включением «новых» препаратов в не экспериментальных условиях было проведено ретроспективное наблюдательное исследование с включением 428 случаев лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, объединяющее опыт нескольких центров [72]. По заключению авторов, схемы, содержащие бедаквилин, достигли высоких показателей конверсии мокроты и успешного лечения (в сумме – 71,3%) при 5,8% случаев прекращения приема бедаквилина вследствие нежелательных реакций.

L. Mbuagbaw и соавт. в мета-анализе 2019 г. [117], включившим данные о лечении 537 пациентов, показали 78% эффективности по показателю конверсии мокроты, у 65,8% пациентов курс лечения был завершен как эффективный. При этом у 91,1% пациентов было зарегистрировано как минимум одно нежелательное явление, у 11,2% наблюдали серьезное нежелательное явление. В целом авторы пришли к заключению, что использование бедаквилина при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ является эффективным и безопасным в различных условиях, хотя достоверность доказательств была оценена как очень низкая.

В мета-анализе 2022 г. А. Starshinova и соавт. проанализировали данные публикаций 2014–2022 гг. Использование бедаквилина позволило добиться выздоровления больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ в 82,0% случаев, при 9,8% прервавших лечение. Развитие НПП отмечено у 55,7% больных, однако отмена бедаквилина происходила гораздо реже (7,0%; 95%ДИ 3,0–13,0%) [140].

Мета-анализ Z. Lan и соавт, включивший анализ результатов 35 исследований и индивидуальные данные 9178 пациентов, получавших лечение по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ в период с 2009 по 2015 гг., самая низкая частота НПР, приводящих к окончательной отмене препарата была отмечена на фторхинолоны, клоfazимин и бедаквилин: левофлоксацин 1,3% (95%ДИ 0,3-5,0%), моксифлоксацин 2,9% (95%ДИ 1,6-5,0%), бедаквилин (1,7% (95%ДИ 0,7-4,2%) и клоfazимин (1,6% (95%ДИ 0,5-5,3%). Самую высокую частоту отмены имели инъекционные препараты второго ряда, аminosалициловая кислота и линезолид: амикацин: 10,2% (амикацин 10,2% (95%ДИ 6,3–16,0%), канамицин 7,5% (95%ДИ 4,6–11,9%), капреомицин 8,2% (95%ДИ 6,3-10,7%), аminosалициловая кислота 11,6% (95%ДИ 7,1-18,3%) и линезолид 14,1% (95%ДИ 9,9-19,0%) [112].

В исследовании, выполненном Н. Раі и соавт. на большой когорте южноафриканских пациентов с МЛУ МБТ (5981 чел.), показано, что лечение схемами, содержащими бедаквилин, было связано с улучшением выживаемости и эффективности по сравнению со схемами, не содержащими бедаквилин. Успех лечения был достигнут у 66,9% пациентов, получавших бедаквилин, и у 49,4% пациентов, не получавших бедаквилин. Смерть была зарегистрирована у 15,4% пациентов, получавших бедаквилин и у 25,6% не получавших бедаквилин. НПР, связанные с приемом бедаквилина зарегистрированы у 1,8% пациентов, прекратили прием бедаквилина из-за НПР 1,4% пациентов, удлинение QTc > 500 мс на ЭКГ зарегистрировано у 2,5%, получавших бедаквилин [127].

Как указано в документе ВОЗ, «фактических данных о безопасности и эффективности длительности приема бедаквилина свыше 6 месяцев было недостаточно для оценки»; при более длительном применении бедаквилина у отдельных больных необходимо следовать «лучшим практикам применения препарата не по показаниям» [151]. Согласно существовавшим Федеральным клиническим рекомендациям [50] и изданным в 2020 и 2022 годах Клиническим рекомендациям по туберкулезу у взрослых [22; 23], бедаквилин применяли в составе индивидуализированного 4 и 5 режимов химиотерапии. Чаще всего

препарат должен быть включен в режим при лечении пациентов с ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ. Наряду с бедаквилином в этот режим в зависимости от лекарственной устойчивости включают другие противотуберкулезные препараты второго ряда (в т.ч. фторхинолоны) и антибактериальные препараты широкого спектра действия с антимикобактериальной активностью (в первую очередь – линезолид).

Линезолид – антибактериальный препарат, оксазолидинон. Линезолид начали включать в режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ с 2007 г., преимущественно *off-label*, основываясь на высокой эффективности препарата по доклиническим и эмпирическим данным. Согласно данным метаанализа [57], включение линезолида в режим химиотерапии ведет к значимому повышению эффективности лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя, однако до 35% пациентов не могут закончить курс химиотерапии из-за побочных эффектов: миелосупрессии, нейротоксического действия. G.H.Bothamle в отчете по результатам лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Финляндии отметил, что чаще всего в этой когорте НПР возникали на применение линезолида [75]. Анализируя публикации о побочных эффектах линезолида и его общей безопасности, E.I. Metaxas, M.E. Falagas [120] отметили, что диапазон побочных эффектов линезолида увеличивается. Появились сообщения о новых НПР, таких как нефротоксичность и паралич Белла [149]. Как указано в документе ВОЗ, «оптимальная длительность использования линезолида не установлена; применение препарата на протяжении по меньшей мере 6 месяцев показало высокую эффективность, однако токсичность может ограничивать его применение» [151]. M.S. Volhuis и соавторы по результатам систематического обзора, целью которого являлось определение оптимальной дозы линезолида, пришли к заключению, что суточная доза 600 мг оптимальна для баланса между эффективностью и токсичностью. Линезолид имеет очень узкое терапевтическое окно, поэтому для его использования необходим персонализированный подход, то есть желательно измерение фактических значений МИК и терапевтический мониторинг препарата [70].

Данные о частоте нежелательных реакций на фоне режимов с включением линезолида переменны и, несмотря на наличие отечественного опыта его использования [5], детально не изучены ранее в российской популяции.

Фторхинолоны IV поколения (моксифлоксацин) – антибактериальное средство широкого спектра бактерицидного действия.—S. Wu и соавт. в метаанализе 2013 года [154] предоставляют первые эмпирические доказательства того, что использование фторхинолонов более позднего поколения для лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ значительно улучшает результаты лечения, даже несмотря на то, что тестирование лекарственной чувствительности демонстрирует устойчивость к репрезентативному фторхинолону. Эти результаты свидетельствуют о том, что добавление фторхинолонов более позднего поколения в схему лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ может улучшить результаты лечения

Деламанид и претоманид. Препараты этой группы недавно включены в перечень препаратов, применяемых при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, имеющийся опыт показывает хорошую переносимость и эффективность лечения с применением деламанида [67; 98].

Деламанид – производное нитро-дигидро-имидазо-оксазола. Зарегистрирован в России 08.05.2020 [45]. В обзорах А.Г. Наумова и А.В. Павлунина [36] и В.Н. Зиминой и И.Б. Викторовой [14] приведены сведения о его высокой эффективности (74,5-81,6%), причем частота НПР и отсутствие межлекарственных взаимодействий были близки к «целевым профилям препаратов», составленным ВОЗ. По данным Н.А. Blair и L.J. Scott, деламанид не ассоциировался с клинически значимыми лекарственными взаимодействиями, в т. ч. с антиретровирусными препаратами и препаратами, обычно используемыми для лечения туберкулеза, и в целом хорошо переносился больными [67].

Е. Paikray и соавт. в исследовании, проведенном с целью изучения нежелательных побочных реакций у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ получающих лечение с применением бедаквилаина и деламанида описывают 24 типа НПР, наиболее частое из которых – удлинение интервала QTc на ЭКГ. Реже регистрировали другие побочные эффекты, такие как рвота, артралгия, потеря

слуха, слабость и суицидальные мысли. Большинство побочных реакций были легкими и, возможно, были связаны с подозреваемыми препаратами [128].

Претоманид – бициклический нитроимидазол. Особое внимание привлекают исследования, описывающие сочетанное применение новых препаратов [130], что поддерживается новыми рекомендациями ВОЗ.

Имеющийся опыт показывает высокую эффективность и безопасность режимов с включением новых препаратов [80; 81]. Показаны высокая эффективность и безопасность коротких режимов с включением линезолида, бедаквилина, претоманида: все пациенты (кроме 6 умерших) завершили 26 недель лечения, ни один пациент не был выведен из-за НПР, не требуется продление лечения при поздней конверсии, НПР были обычными, предсказуемыми. Только одна нежелательная реакция, связанная с поражением печени, потребовала отмены терапии, у 89% участников зарегистрирован благоприятный исход. Результаты, опубликованные после завершения исследования, включавшего 181 пациента с туберкулезом, 88% из которых имели ШЛУ или пре-ШЛУ МБТ, показали эффективность от 84 до 93%. Общее соотношение риск/польза было наиболее благоприятным для группы, получавшей схему из трех препаратов с линезолидом в дозе 600 мг в течение 26 недель, с более низкой частотой нежелательных явлений и меньшим количеством модификаций дозы линезолида [81].

Обсервационное проспективное исследование основанное на данных, собранных и предоставленных центрами Глобальной противотуберкулезной сети (GTN) по результатам лечения 883 пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ, получавших лечение с применением бедаквилина и/или деламанида в 52 центрах из 28 стран на всех континентах, показало эффективность по показателю прекращения бактериовыделения равную 93,4% (по методу микроскопии) и 92,8% (по культуральному методу) во всей когорте и 89,3% и 88,8% соответственно у пациентов с окончательным исходом [67].

Для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ результаты лечения были значительно лучше при использовании линезолида, фторхинолонов более позднего поколения, бедаквилаина, клофазимина и карбапенемов [78].

Бедаквиллин, линезолид, фторхинолоны и другие препараты резервного ряда обладают широким спектром лекарственных взаимодействий, могут потенцировать НПР друг друга. Безопасность их совместного применения не изучена. Остаются неясными частота и спектр НПР в условиях широкого использования новых препаратов.

Международное мультицентровое исследование [70], охватившее 658 человек, вызывает большой интерес, однако объединение данных о пациентах с различными биологическими характеристиками и из различных эпидемиологических, социально-экономических условий и бытовых привычек может «размывать» общую картину.

Таким образом, новые ПТП также обладают определенной токсичностью, и их широкое введение в режимы химиотерапии у пациентов с различными фоновыми заболеваниями, нарушениями метаболизма и проч. может привести к усилению известных и развитию новых НПР. Пример – удлинение QT, которое вызывало опасения, но теперь активно дискутируется и рядом авторов признается клинически незначимым [118; 129]. Однако многие вопросы не могут быть решены в рамках КИ, в которые включают отобранные группы пациентов.

1.7. Предотвращение и прогнозирование нежелательных реакций при лечении туберкулеза

С учетом важности влияния НПР на исходы лечения большое внимание уделяется их прогнозированию и предотвращению [43]. Прогнозирование нежелательных реакций основано на оценке факторов риска [46; 47].

По данным L. El Gharbi, пожилой возраст, анемия, лечение по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ, избыточный вес и курение являются независимыми факторами риска НПР на противотуберкулезные препараты [88]. A. Farazi и соавт. показали, что риск развития НПР выше у женщин, пациентов старше 50 лет, ВИЧ-

инфицированных, курильщиков, пациентов, получающих повторное лечение туберкулеза [89]. По данным F.U. Khan и соавт., бедаквилин снижал вероятность нежелательных явлений у больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Пожилые пациенты, активно курящие, а также те, у кого отсрочено начало лечения, более склонны к нежелательным явлениям [105].

По данным M.R. Javadi, женщины, пациенты, ранее принимавшие противотуберкулезные препараты, имевшие лекарственную аллергию в анамнезе, афганцы, курильщики, пациенты с сопутствующими заболеваниями имели более высокий риск развития нежелательных реакций [101]. A. Gupta и соавт. отметили, что у больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями может иметь место лекарственное взаимодействие различных медикаментов с противотуберкулезными препаратами, что потребует изменения дозы или замены препарата [93]. D.K. Kim и соавт. показали, что развитию НПР способствует дефицит массы тела [108]. В исследовании M.W. Merid факторами риска названы старший возраст, исходная анемия и сопутствующие заболевания [119].

Итак, по мнению большинства авторов, такие факторы, как женский пол, ВИЧ-инфекция, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, курение, дефицит массы тела являются общими для большинства нежелательных реакций. Некоторые авторы помимо пожилого возраста и сопутствующей патологии считают фактором риска ограниченный туберкулезный процесс без выраженных симптомов заболевания или назначение противотуберкулезной терапии без явных признаков туберкулеза [35; 60]. Для НПР на фоне лечения новыми препаратами (бедаквилин, линезолид) факторы риска не изучены. Другие факторы, такие как нарушение функции печени и почек, снижение слуха, отягощенный аллергологический анамнез, повышают риск возникновения соответствующих нежелательных реакций.

Для предотвращения развития нежелательных реакций предлагается проводить более тщательный мониторинг, избегать при формировании схемы лечения противотуберкулезных препаратов, способных вызвать предполагаемую реакцию. При необходимости назначения этих препаратов по жизненным

показаниям – медикаментозная профилактика НПР [12; 15]. Д.А. Иванова предлагает универсальный алгоритм профилактики побочных реакций, включающий оценку индивидуального риска с последующим выбором перечня и дозировок противотуберкулезных препаратов, схемы мониторинга и показаний к медикаментозной профилактике [18]. С. Lange и соавт. отмечают, что быстрая оценка, диагностика и лечение нежелательных явлений чрезвычайно важны, поскольку они могут поставить под угрозу эффективность лечения, привести к неэффективности лечения и более высокому уровню смертности. Авторы в своей работе выделили наиболее частые нежелательные побочные реакции и вероятные ответственные за них препараты и предложили стратегии их лечения [113].

Резюме

При химиотерапии туберкулеза вопросы предотвращения и своевременного купирования нежелательных реакций затруднены вследствие вынужденной полипрагмазии, значительной длительности лечения и поликоморбидности. Несмотря на тенденцию к расширенному применению новых препаратов и режимов, их включающих, остаются окончательно не изученными многие вопросы, основными из которых являются:

– Оправдано ли широкое применение данных препаратов с точки зрения не только эффективности, но и переносимости противотуберкулезной химиотерапии?

– Не могут ли высокая частота побочного действия полностью нивелировать положительный эффект от применения данных препаратов?

– Каким образом можно улучшить переносимость лечения, снизить частоту НР и объем их негативных клинических последствий?

Эти вопросы и определили цель настоящего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн, клиническая база и протокол исследования

Для изучения безопасности режимов противотуберкулезной химиотерапии, включающих новые препараты, в сравнении с ранее используемыми схемами лечения больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, проведено клинико-эпидемиологическое открытое сравнительное нерандомизированное одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулёзом ДЗМ» (МНПЦБТ). Больные для участия в исследовании отобраны среди пациентов, получавших лечение в Клиниках № 1 и № 2 МНПЦБТ.

В **основной этап исследования** включены пациенты, получающие основной курс химиотерапии по поводу туберкулеза, разделенные на три группы в зависимости от схемы лечения. Формирование режимов химиотерапии туберкулеза у включенных в исследование больных осуществляли, руководствуясь действовавшими методическими документами: разработанными Российским обществом фтизиатров «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» (издание второе, 2014) [50] и «Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденными приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 [40]. Пациентам, начавшим лечение до 2014 года, режим химиотерапии определяли в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21.02.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»[39]:

1 группа (ретроспективная когорта) – больные с МЛУ МБТ, получавшие лечение в период с 2011 по 2015 гг. по традиционным схемам;

2 группа – больные, в схему лечения которых, помимо противотуберкулезных препаратов резервного ряда, был включен линезолид;

3 группа – больные, которым в первую очередь были назначены новые препараты (бедаквилин и линезолид), дополненные препаратами основного и резервного ряда в соответствии со спектром лекарственной устойчивости МБТ.

Решение о назначении пациенту режима химиотерапии с первоочередным включением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) принимала Центральная врачебная комиссия ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», что оформлялось соответствующим протоколом и записью в журнале заседаний комиссии по установленной форме. Все пациенты были полностью проинформированы о новых режимах химиотерапии туберкулеза и об имеющихся показаниях к их назначению.

Критерии включения в исследование

1. Наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе и при наличии осложнений – поражения бронхов и/или трахеи, плеврита), а также в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, с достоверными клинико-лабораторными признаками активности.

2. Невозможность формирования режима химиотерапии, состоящего по меньшей мере из пяти ПТП с достоверной активностью в отношении выделенного от пациента штамма МБТ, вследствие:

- спектра лекарственной устойчивости МБТ;
- противопоказаний к назначению ПТП из-за наличия сопутствующих заболеваний и/или серьезных нежелательных реакций (НПР) при использовании того или иного ПТП в прошлом.

3. Возраст пациента 18 лет и старше (без ограничения).

4. Тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского [104]: больной способен как минимум сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала.

Критерии невключения

1. Злокачественные новообразования любой локализации.
2. Наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.
3. ВИЧ-инфекция.

4. Беременность и лактация.

5. Наличие исходных значительных отклонений в биохимическом и клиническом анализах крови:

– активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ) сыворотки в три и более раза выше верхней границы нормы;

– общий билирубин сыворотки в 2 раза выше верхней границы нормы;

– креатинин сыворотки в 1,5 раза выше верхней границы нормы;

– калий сыворотки – менее 3,0 ммоль/л;

– гемоглобин – менее 80 г/л;

– тромбоциты – менее 50×10^9 /л.

Критерий исключения: пребывание в стационаре менее 60 дней.

Критерии безопасности лечения

Главным критерием оценки безопасности и переносимости режимов химиотерапии туберкулеза была доля (в %) развития неблагоприятных побочных реакций (НПР). Учитывали частоту (в %) развития НПР в целом, долю больных, прекративших прием противотуберкулезных препаратов вследствие НПР, частоту (в %) нежелательных реакций без отмены противотуберкулезных препаратов и, в особенности, НПР III и IV степени тяжести.

Прием противотуберкулезных препаратов (препарата-виновника, нескольких подозрительных или всех, включенных в режим) прекращали при НПР III и IV степени тяжести (серьезная¹ НПР), а также при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом.

¹ Серьезная НПР – любая НПР, приведшая к смерти, к состоянию, представляющему угрозу для жизни, к состоянию, требующему срочной госпитализации или ее продления, к инвалидности или значительной и стойкой нетрудоспособности, к развитию врожденных аномалий, к другим клинически значимым событиям.

2.2. Характеристика больных, включенных в исследование

В основной этап исследования включены 239 пациентов, разделенных на три сопоставимых по объему группы в зависимости от схемы лечения:

1 группа – 82 (34,3%) пациента с МЛУ возбудителя, получали лечение с применением препаратов основного и резервного ряда;

2 группа – 77 (32,2%) пациентов, помимо препаратов основного и резервного ряда в схему лечения был включен линезолид;

3 группа – 80 (33,5%) человек, получали лечение с применением, помимо других препаратов, линезолида и бедаквилина.

В ряде случаев во 2 и 3 группу были включены пациенты с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ к ПТП или пациенты без бактериовыделения, которым было невозможно подобрать полноценную схему лечения без «новых» препаратов из-за непереносимости препаратов основного ряда или из-за наличия противопоказаний к их назначению.

Анализ факторов риска нежелательных реакций, ассоциированных с назначением бедаквилина и линезолида, определил необходимость формирования большей по объему выборки пациентов, получавших в составе режима химиотерапии оба этих препарата. В связи с этим набор пациентов в 3 группу после завершения основного этапа был продлен при соблюдении вышеперечисленных критериев отбора; итоговая численность группы, **используемой только для анализа факторов риска**, составила 134 чел., характеристики группы представлены в разделе 2.3. Всего в исследовании, таким образом, приняли участие 293 чел.

Демографические характеристики

Распределение по полу включенных в исследование пациентов (основной этап) представлено в Таблице 1.

Среди включенных в исследование пациентов во всех группах преобладали мужчины (в 1-й группе 51 (62,2%), во 2-й – 44 (57,1%), в 3-й – 56 (70%) человек), достоверных различий между группами по половой структуре не отмечено.

Возрастная характеристика пациентов: преобладали пациенты молодого и среднего возраста (Рисунок 1 и Таблица 2): доля лиц в возрасте до 50 лет составила в целом 80% (191 чел.). Достоверных различий в возрастной структуре пациентов, зачисленных в группы исследования не выявлено.

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу

Группа пациентов	Мужчины			Женщины		
	<i>абс.</i>	%	95%ДИ	<i>абс.</i>	%	95%ДИ
1 группа	51	62,2	51,4-71,9	31	37,8	28,1-48,6
2 группа	44	57,1	46,0-67,6	33	42,9	32,4-54,0
3 группа	56	70,0	59,2-79,0	24	30,0	21,0-40,8
Всего	151	63,2	56,9-69,0	88	36,8	31,0-43,1

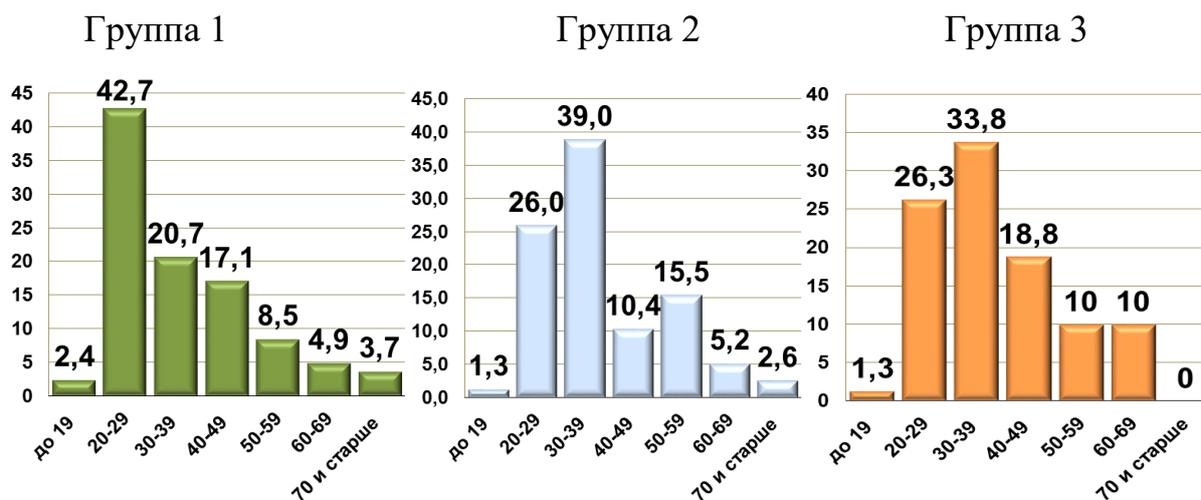


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту (%)

В 3-й группе (получавших бедаквилин и линезолид) статистически значимо ($p < 0,05$) большая доля пациентов заболела туберкулезом в местах лишения свободы: 17 (21,3%) человек против 5 (6,1%) пациентов 1-й группы и 2 (2,6%) – во 2-й группе.

Характеристики туберкулезного процесса

У всех пациентов был диагностирован туберкулез органов дыхания с наличием клинических, рентгенологических и лабораторных признаков активности специфического процесса.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту

Группа пациентов	Возраст пациентов в годах (абс/%/95%ДИ)							Всего
	До 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и старше	
1	2/2,4/ 0,2-9,0	35/42,7/ 32,5-53,5	17/20,7/ 13,3-30,8	14/17,1/ 10,3-26,8	7/8,5/ 3,9-16,9	4/4,9/ 1,5-12,3	3/3,7/ 0,8-10,7	82
2	1/1,3/ 0-7,7	20/26,0/ 17,4-36,8	30/39,0/ 28,8-50,1	8/10,4/ 5,1-19,4	12/15,6/ 9,0-25,5	4/5,2/ 1,6-13,0	2/2,6/ 0,2-9,5	77
3	1/1,3/ 0-7,4	21/26,3/ 17,8-36,9	27/33,8/ 24,3-44,7	15/18,8/ 11,6-28,8	8/10,0/ 4,9-18,8	8/10,0/ 4,9-18,8	–	80
Всего	4/1,7/ 0,5-4,4	76/31,8/ 26,2-38,0	74/31,0/ 25,4-37,1	37/15,5/ 11,4-20,6	27/11,3/ 7,8-16,0	16/6,7/ 4,1-10,7	5/2,1/ 0,8-4,9	239

Таблица 3 – Распределение пациентов в группах в зависимости от длительности периода от начала заболевания до момента включения в исследование

Группа пациентов	Количество пациентов (абс/%/95%ДИ)						Всего
	до 3 мес.	3-6 мес.	6-12 мес.	1-5 лет	5-10 лет	больше 10 лет	
1 группа	15/18,3/ 11,3-28,1	13/15,9/ 9,4-25,4	21/25,6/ 17,3-36,1	13/15,9/ 9,4-25,4	10/12,2/ 6,6-21,2	10/12,2/ 6,6-21,2	82
2 группа	20/26,0/ 17,4-36,8	14/18,2/ 11,0-28,4	15/19,5/ 12,1-29,8	10/13,0/ 7,0-22,5	8/10,4/ 10,4-19,4	10/13,0/ 7,0-22,5	77
3 группа	15/18,8/ 11,6-28,8	4/5,0/ 1,6-12,6	16/20,0/ 12,6-30,2	11/13,8/ 7,7-23,1	10/12,5/ 6,7-21,7	24/30,0/ 21,0-40,8	80
всего	50/20,9/ 16,2-26,5	31/13,0/ 9,3-17,9	52/21,8/ 17,0-27,4	34/14,2/ 10,3-19,3	28/11,7/ 8,2-16,5	44/18,4/ 14,0-23,8	239

Большая часть больных, 55,7% (133 чел.) – заболели туберкулезом в течение 12 месяцев до включения в исследование. У значительной части пациентов, 30,1% (72 чел.), диагноз туберкулеза был впервые установлен более чем за пять лет до включения в исследование, при этом в 3-й группе таких пациентов больше (34 (32,5%) человека), тогда как в 1-й группе туберкулезный анамнез больше 5 лет имелся у 20 (24,4%) больных, во 2-й группе – у 18 (23,4%). У 34 (14,2%) больных, включенных в исследование, длительность заболевания составляла от 1 до 5 лет (табл. 3). Однако отмеченные различия не были статистически достоверными.

Распределение больных по категориям (впервые выявленные, рецидивы, пациенты после неэффективного предыдущего курса лечения, прервавшие лечение) имело статистически значимые различия (Рисунок 2, Таблица 4).

В группах 1 и 2 статистически достоверно ($p < 0,05$) преобладали впервые выявленные больные: 48 чел. (58,5%) в группе 1 и 43 чел. (55,8%) в группе 2. В группе пациентов, принимающих и линезолид и бедаквилин, доля таких больных была меньше – всего 22 чел. (27,5%).

Таблица 4 – Категории больных, включенных в исследование

Группа исследования и число пациентов (<i>n</i>)	Группа по отношению к предшествующему лечению:											
	впервые выявленные			рецидив			неэффективное лечение			прочие		
	<i>абс.</i>	%	95% ДИ	<i>абс.</i>	%	95% ДИ	<i>абс.</i>	%	95% ДИ	<i>абс.</i>	%	95% ДИ
I (<i>n</i> = 82)	48	58,5	47,7-69,4	22	26,8	17,1-36,6	8	9,8	3,2-16,3	4	4,9	0,2-9,6
II (<i>n</i> = 77)	43	55,8	44,6-67,1	21	27,3	17,2-37,4	11	14,3	6,4-22,2	2	2,6	0,0-6,2
III (<i>n</i> = 80)	22	27,5	17,7-37,4	19	23,8	14,3-33,2	27	33,8	23,2-44,3	12	15,0	7,0-22,9
Всего (<i>n</i> = 239)	113	47,3	40,9-53,6	62	25,9	20,4-31,5	46	19,3	14,2-24,3	18	7,5	4,2-10,9

Интенсивную фазу химиотерапии назначали по поводу рецидива туберкулеза в общей сложности 62 пациентам: 22 чел. (26,8%) в 1-й группе, 21 чел. (27,3%) во 2-й группе, 19 чел. (23,8%) – в 3-й группе. В 3-й группе была достоверно наибольшей ($p < 0,05$) часть больных после неэффективного предшествующего курса лечения (27 чел., 33,8%, 95%ДИ 23,2-44,3%). Чаще чем в других группах, больные группы 3 получали лечение с применением бедаквилина в связи с другими причинами, в т. ч. в связи с прогрессированием процесса после прерывания предыдущего курса лечения (12 чел., 15,0%, 95%ДИ 7,0-22,9%). В группе 1 пациентов после неэффективного лечения было всего 8 чел. (9,8%, 95%ДИ 3,2-16,3%), во 2-й группе – 11 чел. (14,3%, 95%ДИ 6,4-22,2%). Прогрессирование туберкулезного процесса после прерывания лечения по инициативе больного наблюдали у 4 (4,9%) больных 1-й группы и лишь у 2 (2,6%) больных 2-й группы.

Такое распределение больных в группах по категориям вероятнее всего обусловлено тем, что как впервые выявленным больным, так и больным с рецидивами в первую очередь предпринималась попытка подобрать схему лечения из препаратов основного и резервного ряда. Лишь в случае неудачи (неэффективность лечения, либо развитие неблагоприятных побочных реакций, либо при наличии противопоказаний) к схеме присоединяются «новые» препараты (линезолид и бедаквилин).

В тех случаях, когда в стационар поступал пациент с прогрессированием туберкулезного процесса на фоне лечения или ранее прервавший лечение, в качестве единственной возможности избежать дальнейшего ухудшения назначали максимально эффективную схему химиотерапии с применением и линезолида, и бедаквилина.

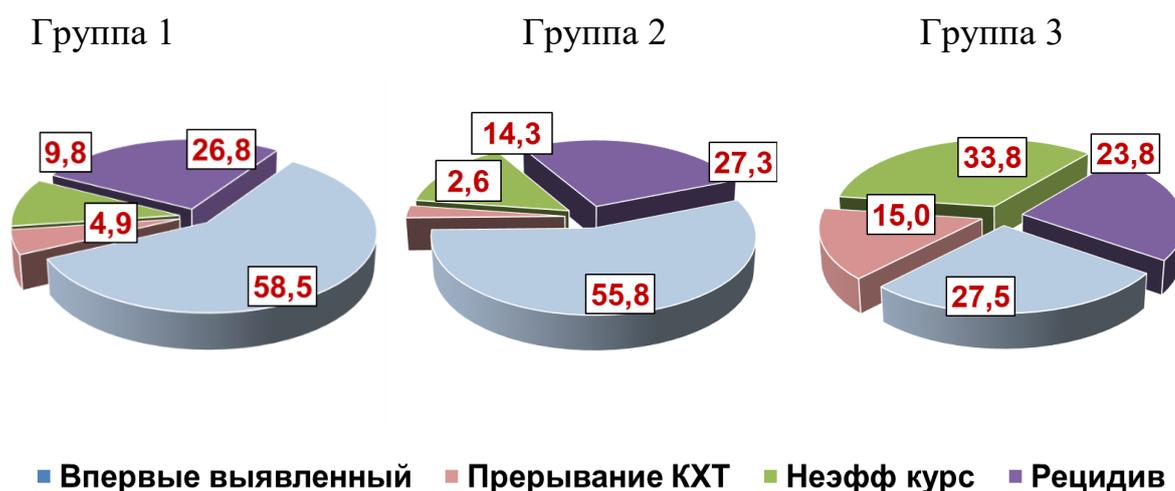


Рисунок 2 – Категории больных, включенных в исследование

Необходимость включения в режим химиотерапии препаратов резервного ряда для обеспечения адекватного лечения в значительной части случаев была обусловлена тяжелыми проявлениями туберкулеза (Таблица 5).

В целом преобладали больные инфильтративным туберкулезом: 44 чел. (53,7%) в 1-й группе, 37 чел. (48,1%) – во 2-й группе, 33 чел. (41,3%) – в 3-й группе; всего 114 пациентов, 47,7% из включённых в исследование. Несколько меньше было больных фиброзно-кавернозным туберкулезом: в 1-й группе 21 чел.

(25,6%), во 2-й группе – 19 чел. (24,7%), в 3-й группе – 27 чел. (33,8%); всего 67 чел., 28,0% из включённых в исследование (Рисунок 3).

Таблица 5 – Основные клинико-рентгенологические характеристики туберкулеза у пациентов на момент включения в исследование

Характеристика туберкулезного процесса	Группа исследования и количество пациентов								
	I (n = 82)			II (n = 77)			III (n = 80)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Клинические формы туберкулеза на момент включения в исследование									
ВГЛУ	5	6,1	2,3-13,8	4	5,2	1,6-13,0	2	2,5	0,2-9,2
Очаговый	–	–	–	1	1,3	0-7,7	1	1,3	0-7,4
Инфильтративный	44	53,7	42,9-64,1	37	48,1	37,3-59,0	33	41,3	31,1-52,2
Диссеминированный	5	6,1	2,3-13,8	3	3,9	0,9-11,3	9	11,3	5,8-20,2
Туберкулемы	3	3,7	0,8-10,7	3	3,9	0,9-11,3	3	3,8	0,8-10,9
Фиброзно-кавернозный	21	25,6	17,3-36,1	19	24,7	16,3-35,4	27	33,8	24,3-44,7
Цирротический	1	1,2	0-7,2	1	1,3	0-7,7	4	5,0	1,6-12,6
Казеозная пневмония	1	1,2	0-7,2	5	6,5	2,5-14,7	1	1,3	0-7,4
Генерализованный	2	2,4	0,2-9,0	4	5,2	1,6-13,0	–	–	–
Распространенность легочного процесса									
Двустороннее поражение	35	42,7	32,5-53,5	40	52,0	41,0-62,8	51	63,8	52,8-73,5
Одно легкое целиком	19	23,2	15,3-33,5	10	13,0	7,0-22,5	13	16,3	9,6-26,0
В пределах двух долей одного легкого	14	17,1	10,3-26,8	13	16,9	10,0-26,9	9	11,3	5,8-20,2
В пределах одной доли	9	11	5,7-19,8	9	11,7	6,1-21,0	–	–	–
В пределах 1-2 сегментов	5	6,1	2,3-13,8	5	6,5	2,5-14,7	7	8,8	4,0-17,2
Деструкция легочной ткани									
Отсутствует	21	25,6	17,3-36,1	18	23,4	15,3-34,0	18	22,5	14,7-32,9
Полости есть	61	74,4	63,9-82,7	59	76,6	66,0-84,8	62	77,5	67,1-85,4

Продолжение таблицы 5

Характеристика туберкулезного процесса	Группа исследования и количество пациентов								
	I (n = 82)			II (n = 77)			III (n = 80)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Из них:									
Деструкции в виде неоднородной структуры легочной ткани	19	23,2	15,3- 33,5	13	16,9	10,0- 26,9	8	10,0	4,9- 18,8
Полость небольших размеров (до 2,0 см)	5	6,1	2,3- 13,8	12	15,6	9,0- 25,5	16	20,0	12,6- 30,2
Полость средних размеров (2-4 см)	24	29,3	20,5- 39,9	21	27,3	18,5- 38,2	22	27,5	18,9- 38,2
Полость больших размеров (более 4-6 см)	13	15,9	9,4- 25,4	13	16,9	10,0- 26,9	16	20	12,6- 30,2
Симптомы интоксикации									
Отсутствуют или слабо выражены	29	35,4	9,4- 25,4	18	23,4	15,3- 34,0	23	28,8	19,9- 39,5
Имеются умеренные и выраженные	53	64,6	53,8- 74,1	59	76,6	66,0- 84,8	57	71,3	60,5- 80,1
Дефицит массы тела (ИМТ менее 18 кг/м²)	9	11,0	5,7- 19,8	8	10,4	5,1- 19,4	6	7,5	3,2- 15,7

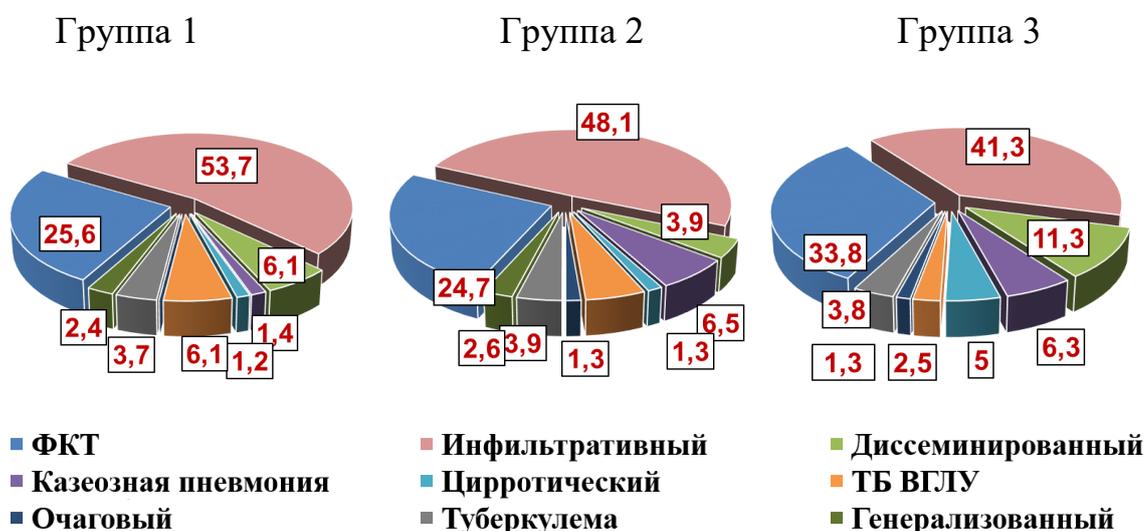


Рисунок 3 – Распределение больных по формам туберкулеза (%).

Статистически значимых различий по формам туберкулёза между группами нет. При этом достоверно бóльшую часть во всех группах составили пациенты с распространенным поражением легких: у 126 (52,7%) пациентов: в 1-й группе – у 35 чел. (42,7%), во 2-й – у 40 чел. (52,0%), в 3-й – у 51 чел. (63,8%) процесс был двусторонним. У 42 (17,6%) пациентов: в 1-й группе у 19 чел. (23,2%), во 2-й группе у 10 чел. (13,0%), в 3-й группе у 13 чел. (16,3%) – туберкулезный процесс был распространен в пределах одного легкого, но занимал 2 и более долей. Не имели легочного процесса 2 чел. (2,6%) больных с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов из 2-й группы.

У 182 (76,2%) пациентов при лучевом исследовании выявлен распад легочной ткани: в 1-й группе у 61 чел. (74,4%), во 2-й группе – у 59 чел. (76,6%), в 3-й группе – у 62 чел. (77,5%). Статистически значимых различий по этому параметру между группами нет.

Деструктивные изменения в виде неоднородной структуры легочной ткани (данных о размере полостей деструкции нет) были у 19 (23,2,2%) больных 1-й группы, 13 (16,9%) пациентов 2-й группы и у 8 чел. (10%) – в 3-й группе. Полости небольших размеров (до 2 см) были у 5 (6,1%) больных 1-й группы, 12 (15,6%) пациентов 2-й группы и у 16 чел. (20%) – в 3-й группе. Полости средних размеров (2-4 см) обнаружены у 24 (29,3%), 21 (27,3%), 22 (27,5%) пациентов 1-й, 2-й и 3-й группы соответственно. Крупные (4-6 см) и гигантские (более 6 см) полости имелись у 13 (15,9%) пациентов из 1 группы, у 13 (17,5%) из 2 группы и у 16 (20%) пациентов 3 группы. Статистически значимых различий между группами по этому параметру нет.

Выраженные или умеренные симптомы интоксикации выявлены при поступлении в стационар у 53 (64,6%) пациентов 1-й группы, 59 (76,6%) пациентов 2-й группы и у 57 (71,3%) в 3-й группе. К выраженным и умеренным симптомам интоксикации относили следующие: слабость, утомляемость, нарушение сна, снижение аппетита, потерю массы тела, повышение температуры тела, потливость, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ в общем анализе крови. При отсутствии этих симптомов либо при

минимальных проявлениях отдельных из них, выявляемых только при активном расспросе, пациента относили к группе отсутствующих или слабо выраженных симптомов интоксикации. Индекс массы тела менее 18 кг/м² отмечен у 23 (9,6%) пациентов: в 1-й группе у 9 (11,0%), во 2-й – у 8 чел. (10,4%), в 3-й – у 6 чел. (7,5%).

Микробиологический статус пациентов

У 227 (95,0%) пациентов были выделены культуры МБТ и исследована их лекарственная чувствительность, ещё у 10 (4,2%) имелись анамнестические данные об устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам, у двух пациентов (по одному пациенту из 2-й и из 3-й группы) не было бактериовыделения и указания на МЛУ МБТ в анамнезе (Таблица 6, Рисунок 4).

Таблица 6 – Микробиологическое обследование включенных в исследование пациентов

Результаты обследования	Количество пациентов								
	1 группа			2 группа			3 группа		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Есть бактериовыделение	80	97,6	91,0-99,9-	76	98,7	92,3-100,0	71	88,8	79,8-94,2
Нет бактериовыделения	2	2,4	0,2-9,0	1	1,3	0-7,7	9	11,3	5,8-20,2
Спектр лекарственной устойчивости МБТ									
Без ЛУ	–	–	–	10	13	7,0-22,5	3	3,8	0,8-10,9
Без МЛУ, только к препаратам основного ряда	–	–	–	14	18,2	11,0-28,4	–	–	–
Без МЛУ, к препаратам основного и резервного ряда	–	–	–	1	1,3	0-7,7	2	2,5	0,2-9,2
Только МЛУ	3	3,7	0,8-10,7	–	–	–	1	1,3	0-7,4
МЛУ + только препараты основного ряда	36	43,9	33,7-54,7	9	11,7	6,1-21,0	1	1,3	0-7,4
МЛУ + препараты основного и резервного ряда	41	50,0	39,4-60,6	42	54,6	43,5-65,2	64	80,0	69,9-87,4
в том числе:									
МЛУ + ЛУ к канамицину/амикацину/капреомицину	16	19,5	12,3-29,5	8	10,4	5,1-19,4	9	11,3	5,8-20,2
МЛУ + ЛУ к фторхинолонам	20	24,4	16,3-34,8	13	16,9	10,0-26,9	12	15,0	8,6-24,6

Продолжение таблицы 6

Результаты обследования	Количество пациентов								
	1 группа			2 группа			3 группа		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
ШЛУ	10	12,2	6,6-21,2	19	24,7	16,3-35,4	35	43,8	33,4-54,7
МЛУ/ШЛУ в анамнезе	2	2,4	0,2-9,0	–	–	–	8	10,0	4,9-18,8
МБТ(-), нет указания на МЛУ в анамнезе	–	–	–	1	1,3	0-7,7	1	1,3	0-7,4
Лекарственная устойчивость МБТ к отдельным ПТП									
Изониазид	80	97,6	91,0-99,9	64	83,1	73,1-90,0	74	92,5	84,3-96,8
Рифампицин	82	100	94,6-100,0	49	63,6	52,5-73,5	72	90,0	81,3-95,1
Стрептомицин	75	91,5	83,2-96,1	59	76,6	66,0-84,8	72	90,0	81,3-95,1
Пиразинамид	47	57,3	46,5-67,5	30	39,0	28,8-50,1	42	52,5	41,7-63,1
Этамбутол	50	61,0	50,1-70,8	41	53,3	42,2-64,0	51	63,8	52,8-73,5
Канамицин	24	29,3	20,5-39,9	25	32,5	23,0-43,6	50	62,5	51,5-72,3
Этионамид	8	9,8	4,8-18,3	12	15,6	9,0-25,5	54	67,5	56,6-76,8
Капреомицин	16	19,5	12,3-29,5	9	11,7	6,1-21,0	26	32,5	23,2-43,4
Амикацин	2	2,4	0,2-9,0	1	1,3	0-7,7	17	21,3	13,6-31,5
Аминосалициловая кислота	13	15,9	9,4-25,4	19	24,7	16,3-35,4	30	37,5	27,7-48,5
Левифлоксацин	17	20,7	13,3-30,8	29	37,7	27,7-48,8	37	46,3	35,8-57,1
Ципрофлоксацин	12	14,6	8,4-24,0	25	32,5	23,0-43,6	40	50,0	39,3-60,7
Офлоксацин	23	28,1	19,4-38,6	30	39	28,8-50,1	49	61,3	50,3-71,2
Моксифлоксацин	2	2,4	0,2-9,0	5	6,5	2,5-14,7	35	43,8	33,4-54,7
Циклосерин	1	1,2	0-7,2	2	2,6	0,2-9,5	5	6,3	2,4-14,2

У большинства больных – 197 чел. (82,4%) была выявлена МЛУ МБТ: у 80 чел. (97,6%) из 1-й группы, 51 чел. (66,2%) из 2-й группы, 66 чел. (82,5%) – из 3-й группы. Из них ШЛУ МБТ (по существовавшим до 2022 г. дефинициям ВОЗ) выявлена у 64 (26,8%) пациентов: у 10 чел. (12,2%) в 1-й группе, 19 чел. (24,7%) во 2-й группе и у 35 чел. (43,8%) в 3-й группе. У 34 пациентов зарегистрирована

пре-ШЛУ² МБТ в виде МЛУ в сочетании с устойчивостью к инъекционным препаратам: у 16 чел. (19,5%) в 1-й группе, у 8 чел. (10,4%) во 2-й группе и у 9 чел. (11,3%) в 3-й группе. Пре-ШЛУ МБТ в виде МЛУ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам выявлена у 45 пациентов: у 20 чел. (24,4%) в 1-й группе, 13 чел. (16,9%) во 2-й группе, 12 чел. (15,0%) в 3-й группе (Таблица 6, Рисунок 4).

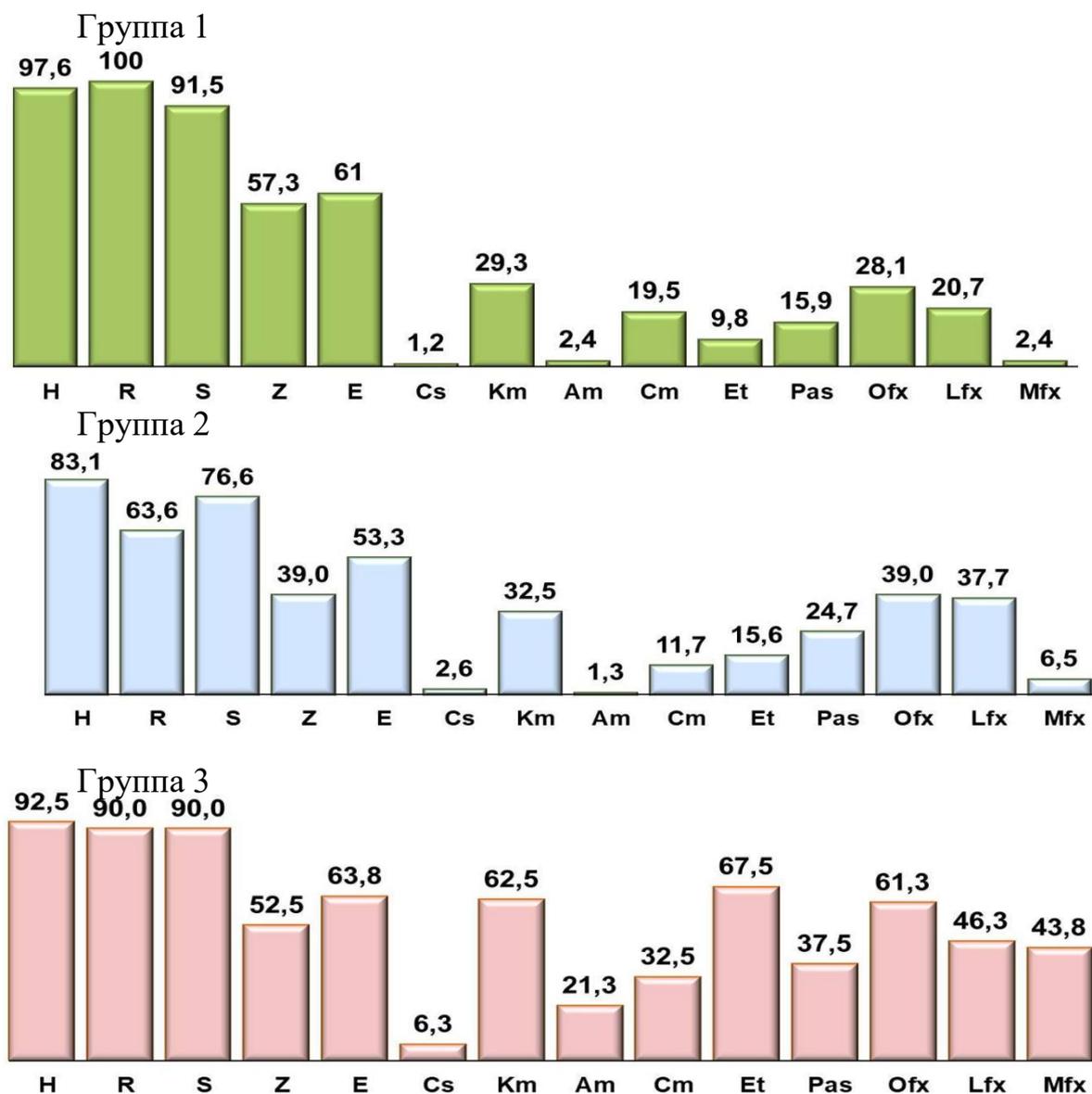


Рисунок 4 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ в каждой из групп исследования

² Сочетание МЛУ МБТ с лекарственной устойчивостью МБТ к любому из инъекционных препаратов резервного ряда (канамицин / амикацин, капреомицин) при сохранении чувствительности ко всем фторхинолонам, либо сочетание МЛУ с лекарственной устойчивостью к любому из фторхинолонов при сохранении чувствительности ко всем инъекционным препаратам резервного ряда.

Обращает на себя внимание отличие спектра лекарственной устойчивости МБТ к препаратам резервного ряда у пациентов 3-й группы. В сравнении с двумя другими группами, у этих пациентов значительно больше доля выявления ЛУ к канамицину, этионамиду, фторхинолонам. Именно широкий спектр устойчивости к препаратам резервного ряда не позволил подобрать достаточную по числу лекарственных препаратов схему противотуберкулезной терапии и потребовал назначения «новых» препаратов – линезолида и бедаквилина. По структуре ЛУ МБТ к препаратам основного ряда существенных различий между группами нет.

Всего было зарегистрировано более 140 вариантов различных сочетаний ЛУ МБТ к ПТП основного и резервного ряда, что ставит под сомнение оправданность эмпирических стандартных режимов химиотерапии у пациентов с МЛУ МБТ.

Несомненно, столь широкие и разнообразные спектры ЛУ МБТ являются следствием недостаточной приверженности пациентов к лечению в прошлом и применения неэффективных режимов химиотерапии, не включавших достаточное число ПТП. Выявление столь полиморфной ЛУ МБТ и у впервые выявленных пациентов (в нашем исследовании их было 48 чел. (58,5%) в 1-й группе, 43 чел. (55,8%) – во 2-й группе, 22 чел. (27,5%) – в 3-й группе) подчеркивает высокую эпидемическую опасность больных с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Назначение препаратов резервного ряда пациентам без МЛУ МБТ было связано с наличием ЛУ МБТ к иным препаратам основного и резервного ряда, либо их плохой переносимостью, в результате чего не мог быть сформирован адекватный пятикомпонентной режим химиотерапии.

Коморбидность

Значительно ограничивали возможности формирования эффективного режима химиотерапии и различные сопутствующие заболевания, во многом обусловленные вредными привычками и хроническими интоксикациями, характерными для больных туберкулезом в целом и, в особенности – для лиц с хроническим течением заболевания, составивших большинство среди включенных в исследование пациентов (Таблица 7, Рисунок 5).

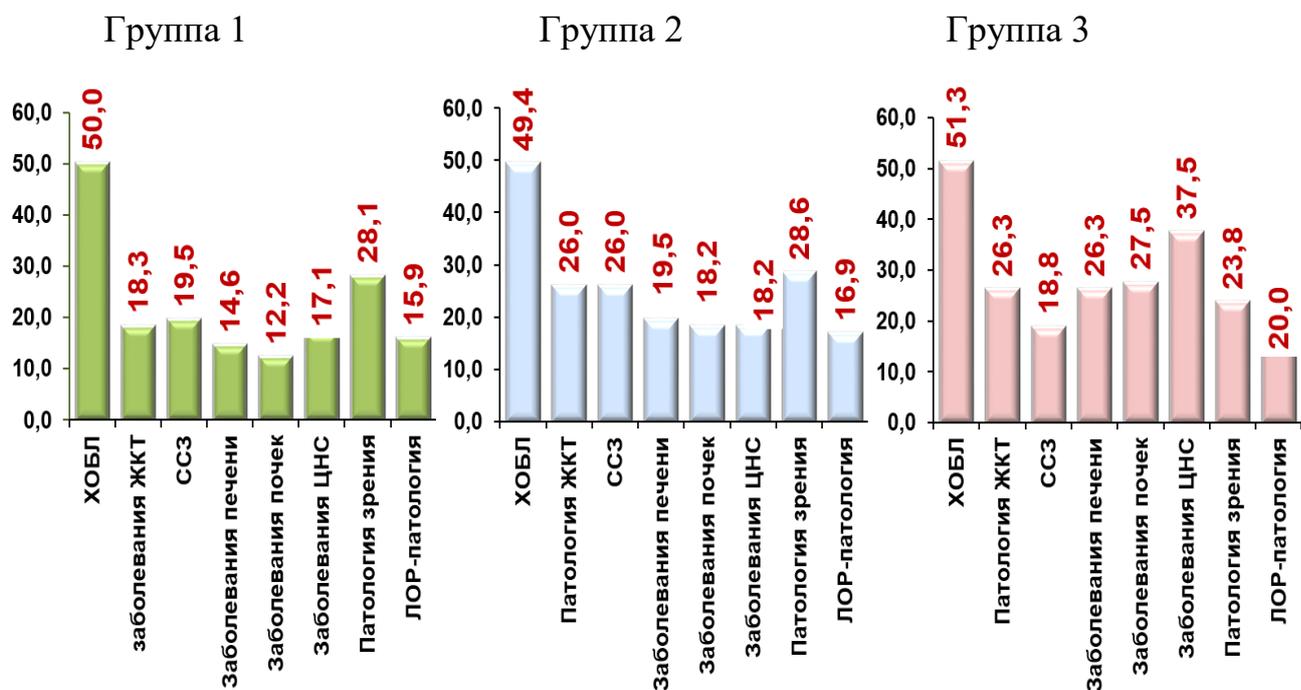


Рисунок 5 – Спектр сопутствующих заболеваний в каждой из групп исследования

Офтальмологическая и ЛОР-патология меньше влияют на течение заболевания, но очень часто становится противопоказанием для назначения отдельных групп препаратов. Офтальмологическая патология была выявлена у 23 (28,0%) пациентов в 1-й группе, у 22 (28,6%) – во 2-й и у 19 (23,8%) пациентов – в 3-й группе. ЛОР патология имела место у 13 (15,9%) чел. в 1-й группе, у 13 (16,9%) во 2-й группе и у 16 (20,0%) чел. в 3-й группе. Онкологические заболевания являлись критерием исключения и потому не встречались.

Значительная часть пациентов курили: в 1-й группе – 36 чел. (43,9%), во 2-й группе – 34 чел. (44,2%), в 3-й группе – 49 чел. (61,3%). Злоупотребляли алкоголем в 1-й группе 17 чел. (20,7%), во 2-й группе – 10 чел. (13,0%), в 3-й группе – 16 чел. (20,0%). Употребление внутривенных наркотиков зафиксировано у 4 чел. (4,9%), 1 чел. (1,3%) и 6 чел. (7,5%) в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

Заболевания, оказывавшие неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость ПТП, выявлены в общей сложности у 92,1% пациентов (220 чел.) – у 71 (86,6%) пациента 1-й группы, 74 (96,1%) пациентов 2-й группы, 75 (93,8%) – 3-й группы. Самым частым сопутствующим заболеванием

была ХОБЛ, в целом отмеченная у 120 (50,2%) пациентов: у 41 (50,0%) в 1-й группе, 38 (49,4%) во 2-й группе, 41 (51,3%) – в 3-й группе.

Примерно с одинаковой частотой (у каждого четвертого – пятого больного) встречались энцефалопатии различного генеза, полинейропатия и другие неврологические заболевания (в целом у 58 – 24,3% больных): 14 (17,1%) пациентов 1-й группы, 14 (18,2%) во 2-й группе и у 30 (37,5%) пациентов 3-й группы, заболевания ЖКТ (у 56 – 23,4% больных): у 15 (18,3%) человек в 1-й группе, 20 (26,0%) во 2-й группе и у 21 (26,3%) в 3-й группе, заболевания печени и желчевыводящих путей, в т.ч. вирусные гепатиты (у 48 – 20,1% больных): у 12 (14,6%), 15 (19,5%) и 21 (26,3%) больного в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно, заболевания почек и мочевыводящих путей (у 46 чел. – 19,2%): у 10 (12,2%) пациентов 1-й группы, 14 (18,2%) – 2-й группы и у 22 (27,5%) пациентов 3-й группы, патология сердечно-сосудистой системы (у 51 – 21,3% пациента): у 16 (19,5%) чел. в 1-й группе, у 20 (26,0%) чел. во 2-й группе и у 15 (18,8%) пациентов 3-й группы.

Реже встречались сахарный диабет (у 16 – 6,7% больных): у 5 (6,1%) пациентов в 1-й группе, 4 (5,2%) во 2-й группе, у 7 (8,8%) – в 3-й группе, другие эндокринологические заболевания встречались у 12 (5,0%) пациентов: 2 (2,4%) в 1-й группе, у 8 (10,4%) – во 2-й группе, у 2 (2,5%) – в 3-й группе, психиатрический диагноз установлен у одного больного из 2-й группы. Это обусловлено тем, что пациентов с эндокринологической и психиатрической патологией госпитализируют в специализированные отделения ТКБ № 3 и они редко попадают для проведения основного курса терапии в Клиники № 1 и № 2.

Таблица 7 – Сопутствующие заболевания и привычные интоксикации у включенных в исследование пациентов (n = 239)

Сопутствующие заболевания и привычные интоксикации	Количество пациентов								
	1 группа n=82			2 группа n=77			3 группа n=80		
	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ
Курение	36	43,9	33,7-54,7	34	44,2	33,6- 55,3	49	61,3	50,3-71,2
Злоупотребление алкоголем	17	20,7	13,3-30,8	10	13,0	7,0-22,5	16	20,0	12,6-30,2
Употребление внутривенных наркотиков	4	4,9	1,5-12,3	1	1,3	0-7,7	6	7,5	3,2-15,7
Наличие сопутствующих заболеваний	71	86,6	77,4-92,5	74	96,1	88,7-99,1	75	93,8	85,9-97,6
Нет сопутствующих заболеваний	11	13,4	7,5-22,6	3	3,9	0,9-11,3	5	6,3	2,4-14,2
Вирусный гепатит В	2	2,4	0,2-9,0	2	2,6	0,2-9,5	–	–	–
Вирусный гепатит С	13	15,9	15,9-25,4	11	14,2	8,0-24,0	23	28,8	19,9-39,5
Аллергическое заболевание (диагноз)	3	3,7	0,8-10,7	3	3,9	0,9-11,3	4	5,0	1,6-12,6
Аллергические реакции в анамнезе	17	20,7	13,3-30,8	20	26,0	17,4-36,8	19	23,8	15,7-34,2
Сопутствующие заболевания									
Отсутствует заболевание	11	13,4	7,5- 22,6	3	3,9	0,9- 11,3	5	6,3	2,4- 14,2
Сахарный диабет	5	6,1	2,3- 13,8	4	5,2	1,6- 13,0	7	8,8	4,0- 17,2

Продолжение таблицы 7

Сопутствующие заболевания и привычные интоксикации	Количество пациентов								
	1 группа n=82			2 группа n=77			3 группа n=80		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Хронический алкоголизм, наркомания (установлены наркологом)	2	2,4	0,2- 9,0	1	1,3	0 -7,7	–	–	–
Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки	15	18,3	11,3- 28,1	20	26,0	17,4- 36,8	21	26,3	17,8- 36,9
ХОБЛ	41	50,0	39,4- 60,6	38	49,4	38,5- 60,3	41	51,3	40,5- 61,9
ГБ, ИБС	16	19,5	12,3- 29,5	20	26,0	17,4- 36,8	15	18,8	11,6- 28,8
Психическое заболевание	–	–	–	1	1,3	0 -7,7	–	–	–
Заболевание почек и мочевыводящих путей	10	12,2	6,6- 21,2	14	18,2	11,0- 28,4	22	27,5	18,9- 38,2
Заболевание печени и желчевыводящих путей	12	14,6	8,4- 24,0	15	19,5	12,1- 29,8	21	26,3	17,8- 36,9
Эндокринологическое заболевание кроме сахарного диабета	2	2,4	0,2- 9,0	8	10,4	5,1- 19,4	2	2,5	0,2- 9,2
Онкологическое заболевание	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Офтальмологическая патология	23	28,1	19,4- 38,6	22	28,6	19,6- 39,5	19	23,8	15,7- 34,2
Заболевание ЛОР-органов	13	15,9	9,4- 25,4	13	16,9	10,0- 26,9	16	20,0	10,0- 26,9
Заболевание ЦНС	14	17,1	10,3- 26,8	14	18,2	11,0- 28,4	30	37,5	27,7- 48,5
Прочее	13	15,9	9,4- 25,4	17	22,1	14,2- 32,6	12	15,0	8,6- 24,6

Режимы химиотерапии

Формирование режимов химиотерапии туберкулеза у включенных в исследование больных осуществляли руководствуясь разработанными Российским обществом фтизиатров «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (издание второе, 2014)» и «Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденными приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951[40]. Пациентам, начавшим лечение до 2014 года, лечение назначали в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21.02.2003 г «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»[39].

Режим химиотерапии назначали с учетом определенного у каждого пациента спектра ЛУ МБТ, наличия противопоказаний и сведений о переносимости лечения в прошлом (Таблица 8, Рисунок 6)

Таблица 8 – Режимы химиотерапии у включенных в исследование пациентов ($n = 239$)

Начальный режим химиотерапии	Количество пациентов					
	I ($n = 82$)		II ($n = 77$)		III ($n = 80$)	
	абс.	% / 95%ДИ	абс.	% / 95%ДИ	абс.	% / 95%ДИ
1	9	11,0/5,7-19,8	6	7,8/3,3-16,3	3	3,8/0,8-10,9
2б	37	45,1/34,8-55,9	11	14,3/8,0-24,0	3	3,8/0,8-10,9
1 модифицированный	2	2,4/0,2-9,0	–	–	–	–
4 или 5	26	31,7/22,6-42,4	51	66,2/55,1-75,8	74	92,5/84,3-96,8
Индивидуальный	8	9,8/4,8-18,3	9	11,7/6,1-21,0	–	–
Препараты, включенные в начальный режим химиотерапии						
Изониазид	60	73,2/62,7-81,6	31	40,3/30,0-51,4	10	12,5/6,7-21,7
Рифампицин	26	31,7/22,6-42,4	9	11,7/6,1-21,0	–	–
Пиразинамид	54	65,9/55,1-75,2	22	28,6/19,6-39,5	23	28,8/19,9-39,5
Этамбутол	39	47,6/37,1-58,2	20	26,0/17,4-36,8	13	16,3/9,6-26,0
Фторхинолоны	75	91,5/83,2-96,1	72	93,5/85,3-97,5	60	75,0/64,5-83,3
в том числе:						
Моксифлоксацин	19	23,2/15,3-33,5	53	68,8/57,8-78,1	46	57,5/46,6-67,8
Левифлоксацин	34	41,5/31,4-52,3	16	20,8/13,1-31,2	13	16,3/9,6-26,0
Гатифлоксацин	9	11,0/5,7-19,8	1	1,3/0-7,7	–	–
Офлоксацин	6	7,3/3,1-15,4	–	–	–	–
Спарфлоксацин	6	7,3/3,1-15,4	1	1,3/0-7,7	1	1,3/0-7,4

Продолжение таблицы 8

Начальный режим химиотерапии	Количество пациентов								
	I (n = 82)		II (n = 77)		III (n = 80)				
	абс.	% / 95%ДИ	абс.	% / 95%ДИ	абс	% / 95%ДИ			
Ципрофлоксацин	1	1,2/0-7,2	1	1,3/0-7,7	–	–			
Инъекционные препараты									
в том числе:									
Канамицин	9	11,0/5,7-19,8	5	6,5/2,5-14,7	6	7,5/3,2-15,7			
Капреомицин	2	2,4/0,2-9,0	11	14,3/8,0-24,0	8	10,0/4,9-18,8			
Амикацин	15	18,3/11,3-28,1	3	3,9/0,9-11,3	2	2,5/0,2-9,2			
Циклосерин	29	35,4/25,9-46,2	50	64,9/53,8-74,7	60	75,0/64,5-83,3			
Протионамид	49	59,8/48,3-69,7	31	40,3/30,0-51,4	21	26,3/17,8-36,9			
Аминосалициловая кислота	23	28,1/19,4-38,6	25	32,5/23,0-43,6	19	23,8/15,7-34,2			
Линезолид	–	–	77	100/94,3-100	78	97,5/90,8-99,8			
Азитромицин	4	4,9/1,5-12,3	18	23,4/15,3-34,0	23	28,8/19,9-39,5			
Бедаквилин	–	–	–	–	80	100,0/94,5-100			
Меронем	–	–	4	5,9/1,6-13,0	5	6,3/2,4-14,2			
Число включенных в начальный режим химиотерапии препаратов									
Два	3	3,7/0,8-10,7	1	1,3/0-7,4-7	–	–			
Три	15	18,3/11,3-28,1	9	11,7/6,1-21,0	4	5,0/1,6-12,6			
Четыре	15	18,3/11,3-28,1	14	18,2/11,0-28,4	17	21,3/13,6-31,5			
Пять	23	28,1/19,4-38,6	26	33,8/24,2-44,9	27	33,8/24,3-44,7			
Шесть	22	26,8/18,4-37,4	24	31,2/21,9-42,2	26	32,5/23,2-43,4			
Семь	3	3,7/0,8-10,7	3	3,9/0,9-11,3	6	7,5/3,2-15,7			
Восемь	1	1,2/0-7,2	–	–	–	–			
Препараты, включенные в режим химиотерапии за весь период	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Изониазид	66	80,5	70,5-87,7	38	49,4	38,5-60,3	15	18,8	11,6-28,8
Рифампицин	33	40,2	30,3-51,1	9	11,7	6,1-21,0	1	1,3	0-7,4
Стрептомицин	1	1,2	0,0-7,2	–	–	–	1	1,3	0-7,4
Пиразинамид	63	76,8	66,6-84,7	27	35,1	25,3-46,2	26	32,5	23,2-43,4
Этамбутол	49	59,8	48,9-69,7	28	36,4	26,5-47,5	21	26,3	17,8-36,9
Канамицин	14	17,1	10,3-26,8	8	10,4	5,1-19,4	12	15,0	8,6-24,6
Протионамид	73	89,0	80,2-94,3	17	22,1	14,2-32,6	28	35,0	25,4-45,9
Капреомицин	7	8,5	3,9-16,9	13	16,9	10,0-26,9	11	13,8	7,7-23,1
Амикацин	23	28,1	19,4-38,6	5	6,5	2,5-14,7	6	7,5	3,2-15,7
ПАСК	54	65,9	55,1-75,2	38	49,4	38,5-60,3	32	40,0	30,0-51,0
Левифлоксацин	46	56,1	45,3-66,3	20	26,0	17,4-36,8	20	25,0	16,7-35,6
Ципрофлоксацин	2	2,4	0,2-9,0	4	5,2	1,6-13,0	1	1,3	0-7,4

Продолжение таблицы 8

Препараты, включенные в режим химиотерапии за весь период									
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Офлоксацин	10	12,2	6,6-21,2	–	–	–	–	–	–
Моксифлоксацин	37	45,1	34,8-55,9	59	76,6	66,0-84,8	57	71,3	60,5-80,1
Спарфлоксацин	17	20,7	13,3-30,8	2	2,6	0-7,7	1	1,3	0-7,4
Гатифлоксацин	9	11,0	5,7-19,8	3	3,9	0,9-11,3	1	1,3	0-7,4
Циклосерин	63	76,8	66,6-84,7	59	76,6	66,0-84,8	64	80,0	69,9-87,4
Линезолид	–	–	–	77	100	94,3-100	79	98,8	92,6-100
Азитромицин	18	22,0	14,3-32,1	30	39,0	28,8-50,1	34	42,5	32,3-53,4
Бедаквилин	–	–	–	–	–	–	80	100,0	94,5-100,0
Меронем	–	–	–	25	32,5	23,0-43,6	7	8,8	4,0-17,2
Амоксиклав	–	–	–	–	–	–	3	3,8	0,8-10,9

Часть пациентов (20 чел. – 8,4%): 11 (13,4%) пациентов 1-й группы до получения данных об устойчивости МБТ, 6 (7,8%) пациентов 2-й группы и 3 (3,8%) пациента 3-й группы начинали лечение по 1 режиму химиотерапии или по 1 модифицированному режиму (при непереносимости или наличии противопоказаний к препаратам 1 ряда).

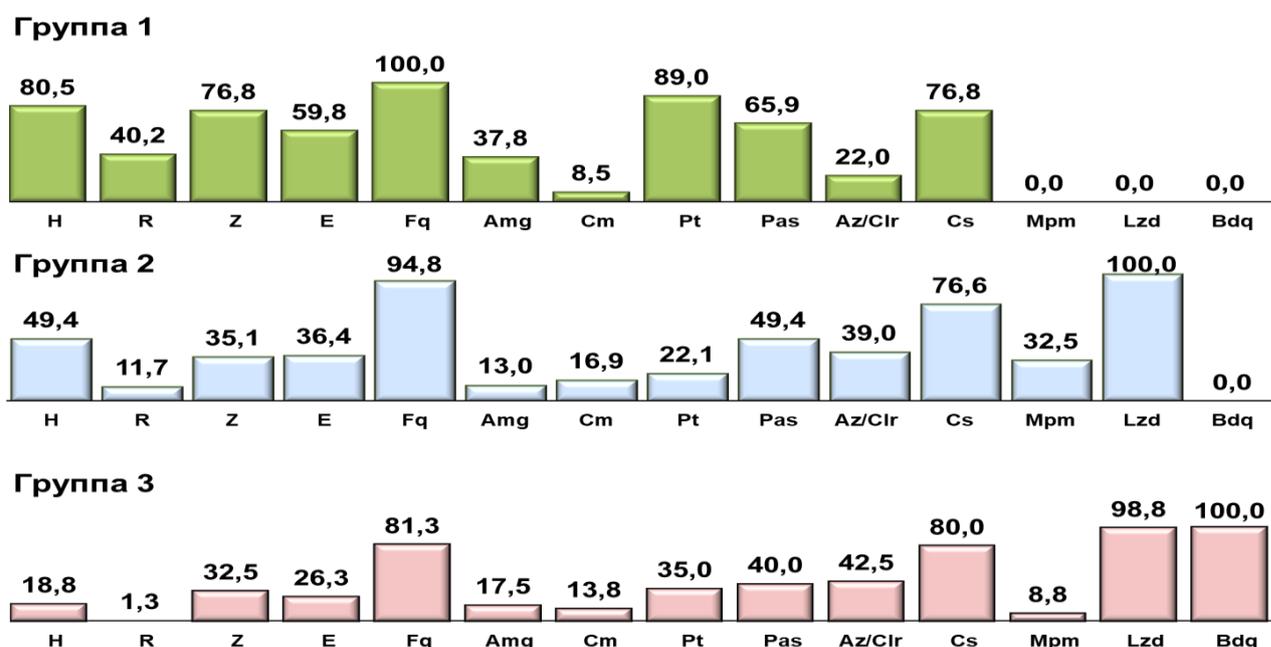


Рисунок 6 - Препараты, включенные в режим терапии пациентов в трех группах исследования (основной этап).

Значительной части пациентов, с учётом высокой вероятности МЛУ возбудителя, назначали 2б режим химиотерапии, предполагающий включение препаратов 1 ряда (изониазида, пиразинамида, рифампицина, этамбутола) с присоединением протионамида либо канамицина и фторхинолонов – такая комбинация была назначена 51 (21,3%) пациенту: 37 (45,1%) пациентам 1-й группы, 11 (14,3%) – 2-й группы и 3 (3,8%) – 3-й группы).

Имелись данные о МЛУ МБТ на момент включения в исследование и был назначен 4 или 5 режим химиотерапии 151 (63,2%) пациенту: 26 (31,7%) пациентам 1-й группы, 51 (66,2%) – 2-й группы и 74 (92,5%) – 3-й группы.

У части пациентов назначение стандартных режимов химиотерапии было невозможно по различным причинам (противопоказания, НПР в анамнезе), им назначали терапию по индивидуальному режиму, всего таких больных было 17 (7,1%) чел.: 8 (9,8%) в 1-й группе и 9 (11,7%) во 2-й группе, в 3-й группе таких пациентов не было).

На начальных этапах лечения сформировать схему, состоящую из пяти и более противотуберкулезных препаратов, удалось у большинства больных, всего 161 чел. (67,4%), в том числе 49 чел. (59,8%) в 1-й группе, 53 чел (68,8%) во 2-й группе и 59 чел. (73,8%) – в 3-й группе.

Из-за противопоказаний и плохой переносимости в начальный режим химиотерапии были включены от 2 до 4 препаратов у 78 чел. (32,6%): 33 чел. (40,2%) в 1-й группе, 24 чел. (31,2%) во 2-й и 21 чел. (26,3%) – в 3-й группе.

Все пациенты, помимо ПТП, получали терапию сопровождения, состоящую, как минимум, из трех препаратов – гепатопротекторов, эубиотиков, витаминов, антигистаминных препаратов и др. в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Кроме того, все пациенты, нуждающиеся в лечении сопутствующих заболеваний, получали лечение по назначению врачей-специалистов.

2.3. Анализ факторов риска нежелательных реакций

Для выявления факторов, влияющих на частоту возникновения нежелательных реакций на фоне применения бедаквилина и линезолида и определение групп риска нежелательных реакций, ассоциированных с применением данных препаратов (4-я задача исследования) был проведен дополнительный набор пациентов, получавших в составе режима химиотерапии и бедаквилин, и линезолид, с формированием расширенной выборки численностью 134 человека. Объем выборки определяли с учетом частоты НПР среди больных с факторами риска и без таковых, по данным российских и международных информационных систем. В качестве ориентиров были выбраны проспективное исследование Д.Ю. Щегерцова и соавторов (2018) [55], оценившее эпидемиологические характеристики НПР в российской популяции больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, и исследование M.W. Merid и соавт. [119] по изучению частоты НПР в группах риска. Задача выявления факторов риска и построения прогностической шкалы с последующей валидацией предусматривала использование дизайна когортного исследования, с оценкой частоты НР в когортах пациентов с наличием факторов риска и без таковых. С учетом данных M.W. Merid et al. (частота НПР в группе риска 69,1%, без факторов риска 48,2%), при использовании уровня достоверности $\alpha = 0,05$ с 80%-ной мощностью ($\beta = 0,2$) необходимое число больных составило 116 чел., после поправки на выбывание (15%) - 134 чел.

При формировании выборки были использованы те же критерии отбора и принципы назначения и контроля лечения, что и на основном этапе исследования (3-я группа). Клинико-демографические характеристики группы соответствовали таковым в 3 группе основного этапа (Таблица 9). Медиана возраста составила 37 лет (от 18 до 73 лет, ИКР 29-51 лет). Преобладали пациенты с наиболее неблагоприятными особенностями туберкулезного процесса, что отличает данную группу от обычного состава участников КИ и отражает контингент пациентов,

нуждающихся в назначении новых режимов в условиях реальной клинической практики.

Наиболее многочисленную группу составили пациенты с ранее неэффективным лечением (прогрессированием процесса, сохранением бактериовыделения после интенсивной фазы лечения по поводу туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ) – 83 чел. (61,9%, 95%ДИ 53,5-69,7%). Большинство пациентов наблюдали в течение двух лет и более (80 чел., 59,7%; 95%ДИ 51,2-67,6%), 25 (18,7%; 95%ДИ 12,9-26,2%) – более 10 лет.

Наиболее частыми клиническими формами являлись фиброзно-кавернозный и инфильтративный туберкулез (в равных долях). Преобладали распространенные деструктивные процессы. Поражение обоих легких отмечено более чем у половины пациентов (64,2%), наличие полостей деструкции – у 84,3%, часто крупных (более 3 см, в половине случаев) и в обоих легких (у 53 пациентов, 39,6%; 95% ДИ 31,7-48,0%), что являлось косвенным свидетельством массивности популяции МБТ.

Таблица 9 – Основные клинико-демографические характеристики 134 больных, включенных в анализ факторов риска нежелательных реакций

Показатель	Значение		
	абс.	%	95% ДИ
Мужской пол	103	76,9	69,0-83,2%
Форма туберкулеза			
-инфильтративный	49	36,6	28,9-45,0%
-фиброзно-кавернозный	52	38,8	31,0-47,3%
-диссеминированный	17	12,7	8,0-19,5%
-казеозная пневмония	4	3,0	0,9-7,7%
-множественные туберкулемы	6	4,5	1,9-9,6%
-очаговый	1	0,8	0-4,5%
-туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	1	0,8	0-4,5%
-цирротический	4	3,0	0,9-7,7%
Длительность заболевания			
До года	36	26,9	20,1-35,0
1-2 года	18	13,4	8,6-20,3
2-5 лет	28	20,9	14,8-28,6
5-10 лет	27	20,1	14,2-27,8
Более 10 лет	25	18,7	12,9-26,2

Продолжение таблицы 9

Показатель	Значение		
	абс.	%	95% ДИ
Категория заболевания			
- выявлен впервые	29	21,6	15,5-29,4
- рецидив	15	11,2	6,8-17,8
- перерыв курса	7	5,2	2,4-10,6
- неэффективный курс	83	61,9	53,5-69,7
Наличие полости деструкции	113	84,3	77,2-89,6
Поражение обоих легких	86	64,2	55,8-77,8
Туберкулез внелегочных локализаций	6	4,5	1,9-9,6
Бактериовыделение	134	100	96,7-100
Лекарственная устойчивость МБТ	131	97,8	93,3-99,5
МЛУ	8	6,0	2,9-11,5
Пре-ШЛУ с устойчивостью к фторхинолонам	17	12,7	8,0-19,5
Пре-ШЛУ с устойчивостью к аминогликозидам	19	14,2	9,2 -21,2
ШЛУ	84	62,7	54,2-70,4
Хирургическое лечение туберкулеза в анамнезе	34	25,4	18,7-33,4
Сопутствующие заболевания	113	84,3	77,2-89,6

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, на момент включения в исследование сохранялось у всех 134 чел. (100%). ЛУ МБТ была подтверждена у 131 из 134 пациентов (97,8%), из них у 128 (95,5%; 95%ДИ 90,4-98,1%) возбудитель был устойчив к изониазиду и рифампицину; у большей части из них выявлена ШЛУ МБТ (68 чел, 55,7%; 95% ДИ 46,9-64,2%).



Рисунок 7 – Спектр сопутствующих заболеваний в исследуемой группе (134 чел.)

Сопутствующие заболевания выявлены у 113 чел. (84,3%; 95%ДИ 77,2-89,6%). Спектр коморбидной патологии представлен на Рисунке 7; наиболее часто

встречались хроническая обструктивная болезнь легких, патология центральной нервной системы (энцефалопатия различного генеза), заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушения зрения (чаще катаракта и нарушения аккомодации).

Наркомания установлена у 13 пациентов (9,7%; 95%ДИ 5,6-16,0%), алкогольная болезнь – у 44 (32,8%; 95%ДИ 25,5-41,2%), табачная зависимость – у 83 (61,9%; 95%ДИ 53,5-69,7%). Осложнения предыдущей химиотерапии имели место у 32 человек (23,9%; 95%ДИ 17,4-31,8%), чаще нейросенсорная тугоухость, энцефало- и полинейропатия. Индекс коморбидности Charlson варьировал от 1 до 8 баллов (медиана 1 балл).

Противотуберкулезная терапия у 100% пациентов включала линезолид и бедаквилин; 87,3% получали фторхинолоны, 85,8% – циклосерин или теризидон; реже назначали аминосалициловую кислоту (38,8%), пипразинамид (29,9%), протионамид (29,1%), капреомицин (20,1%), аминогликозиды (10,4%), этамбутол (19,4%). По показаниям проводили коррекцию сопутствующих заболеваний и состояний в рамках терапии сопровождения. Медиана длительности наблюдения составила 40 недель, ИКР – 26,0-51,3 недель.

2.4. Методы исследования

Методы обследования больных

1. Клинические, включающие сбор анамнеза (со слов пациента и по медицинской документации), жалоб, физикальное обследование, расчет индекса массы тела, а также результаты консультаций врачей-специалистов (офтальмолог, ЛОР-врач, терапевт, невролог, нефролог, кардиолог и проч.)

2. Лабораторные, включающие определение показателей:

а) предусмотренных стандартами обследования согласно Приказу № 951 Минздрава России и Федеральным клиническим рекомендациям: исследование мокроты (смыва бронхов) и иного доступного диагностического материала на микобактерии туберкулеза (бактериоскопия, люминесцентная микроскопия, посев на жидкие и плотные питательные среды с определением лекарственной

чувствительности, молекулярно-генетическое исследование); клинические анализы крови, мочи, серологическое исследование на сифилис, исследование крови на антитела к ВИЧ, антитела к вирусам гепатита; определение содержания билирубина и аминотрансфераз в крови; определение содержания общего белка крови, определение содержания глюкозы и креатинина крови);

б) дополнительных (оценка биохимических параметров – уровня ферментов холестаза, мочевой кислоты, альбумина, холестерина);

3. Инструментальные: рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, компьютерная томография органов грудной клетки, ЭКГ, функция внешнего дыхания, фибробронхоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям – эхокардиография, эзофагогастродуоденоскопия.

4. Частота и спектр нежелательных реакций в ходе проведения химиотерапии были оценены по результатам клинико-лабораторного мониторинга с использованием вышеуказанных методик. Тяжесть нежелательных реакций определялась по модифицированным критериям токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критериям DMID; связь нежелательных реакций и препаратов в составе схемы лечения — с использованием шкалы Наранжо и методов экспертной оценки.

Методы статистической обработки

Основную обработку данных выполняли на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, version 26.0 for Windows. Описание качественных показателей проводили по порядковой шкале и/или факту наличия признака, с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ) для долей с использованием скорректированного метода Вальда.

Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовали точный критерий Фишера (для двух групп, таблицы 2×2) или χ^2 -критерий (для трех и более групп).

Для определения факторов риска различных типов НПР сравнивали признаки, характеризующие пациентов с НПР и без таковых. Признаки, по

которым были получены статистически значимые различия, преобразовывали в бинарные переменные; для количественных данных за точку разделения принимали медиану. Далее проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту НПР, с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и его 95%ДИ. На следующем этапе выполняли многофакторное моделирование с использованием метода множественной логистической регрессии, с целью выделения независимых предикторов того или иного типа НПР.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты статистической обработки данных представлены в виде таблиц и диаграмм. Построение последних осуществлялось в среде программ IBM SPSS Statistics и Excel с последующим дополнительным использованием редактора Microsoft Word.

Резюме

Три сравниваемые группы пациентов, сформированные на основании назначенного им режима этиотропной противотуберкулезной терапии, не различались статистически достоверно по основным параметрам: по полу и возрасту, по форме туберкулеза, тяжести и распространенности туберкулезного процесса, по наличию полостей деструкции и бактериовыделению.

Имевшиеся различия по структуре сопутствующей патологии (ХОБЛ, офтальмологическая патология, заболевания ЛОР-органов, сахарный диабет) и вредным привычкам (злоупотребление алкоголем, потребление психоактивных веществ) были несущественными – в пределах 0,6–4,8%. Во 2-й группе несколько чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы и эндокринологическая патология (без учета сахарного диабета), разница составила 7,2–8%, однако статистически эта разница была не достоверна. Распространенность заболеваний ЦНС в 3-й группе (в основном, энцефалопатий различного генеза) статистически значимо превышала патологию ЦНС в 1-й группе, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, почек и мочевыводящих путей чаще встречались в 3-й группе, разница

составляла до 8–20,4%, статистического значения при оценке по 95%ДИ эта разница не имела.

Отмеченные различия свидетельствовали о более тяжелой и прогностически неблагоприятной структуре пациентов 3-й группы. Помимо более тяжелого коморбидного фона, среди них статистически значимо преобладали пациенты, заболевших туберкулезом в местах лишения свободы, с ШЛУ МБТ, включенные в исследование после предыдущего неэффективного лечения, с прогрессированием туберкулезного процесса после прерывания лечения.

Режим лечения для каждого больного формировали согласно действующим клиническим рекомендациям, исходя из имеющихся данных о чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (по данным молекулярно-генетического либо микробиологического исследования), в анамнезе или у контакта, с учетом противопоказаний и коррекцией из-за развития нежелательных побочных реакций. В некоторых случаях по решению врачебной комиссии схему лечения с включением бедаквилина и линезолида назначали пациентам с установленной лекарственной чувствительностью МБТ при невозможности сформировать достаточную схему лечения за счет препаратов основного ряда.

Можно заключить, что включенные в исследование пациенты достаточно полно представляют популяцию больных туберкулезом в целом (по сопутствующим заболеваниям, вредным привычкам и проч.), и полученные результаты будут репрезентативны.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЛИНЕЗОЛИДА И БЕДАКВИЛИНА

Для решения задачи прогнозирования НПР при режимах химиотерапии, основанных на включении бедаквилина и линезолида, помимо основной группы пациентов (80 чел.) были дополнительно обследованы 54 пациента, получавших подобное лечение.

Частота развития НПР в группе пациентов, получавших линезолид и бедаквилин (134 человека), составила 62,7% (95% ДИ 54,2-70,4%), всего 219 НПР у 84 пациентов; наиболее частыми были нейротоксические, гастроинтестинальные и аллергические НПР (соответственно у 22,3%, 21,6% и 19,4% пациентов).

С целью выявления факторов риска НПР был проведен поиск признаков, характеризующих группы пациентов с НПР и без таковых. Анализировали все переменные с потенциальным влиянием на частоту НПР: пол, возраст, характеристики основного и наличие сопутствующих заболеваний, данные анамнеза, спектр лекарственной терапии и т.п. Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту НПР, с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и его 95%ДИ. На следующем этапе выполняли многофакторное моделирование с использованием метода множественной логистической регрессии, с целью выделения независимых предикторов того или иного типа НПР. Результаты анализа представлены в Таблице 10.

Из таблицы видно, что основным независимым фактором риска НПР является полиморбидность: наличие у пациента двух и более коморбидных заболеваний и состояний увеличивало шансы развития НПР в 4,85 раза. По результатам одномерного анализа, наиболее значимым, в отличие от других заболеваний, являлось наличие ХОБЛ (фактор коррелировал с наличием коморбидных состояний, в связи с чем при проведении регрессионного анализа не подтвердил свою значимость в качестве независимого предиктора НПР).

Таблица 10 – Факторы риска любых нежелательных побочных реакций в исследуемой группе (134 чел.): результаты одномерного и регрессионного анализа.

Фактор	Частота НПР в группе риска	Частота НПР в группе без факторов риска	Одномерный анализ	Регрессионный анализ
	Абс (%)	Абс (%)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Любые сопутствующие заболевания	78/113 (69,0%)	6/21 (28,6%)	5,57 (2,0 – 15,56)	1,48 (0,40 – 5,47)
Наличие 2 и более сопутствующих заболеваний	70/92 (76,1%)	14/42 (33,3%)	6,36 (2,86 – 14,17)	4,85 (1,71 – 13,75)
Наличие ХОБЛ	45/61 (73,8%)	39/73 (53,4%)	2,45 (1,18 – 5,10)	1,20 (0,51 – 2,84)

Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE отмечены у 29,9% (95% ДИ 22,7-38,1%), всего 48 НПР у 40 пациентов данной группы. В спектре тяжелых НПР в этой группе лидировали нейротоксические реакции (12 из 48 случаев). Факторы риска тяжелых НПР представлены в Таблице 11.

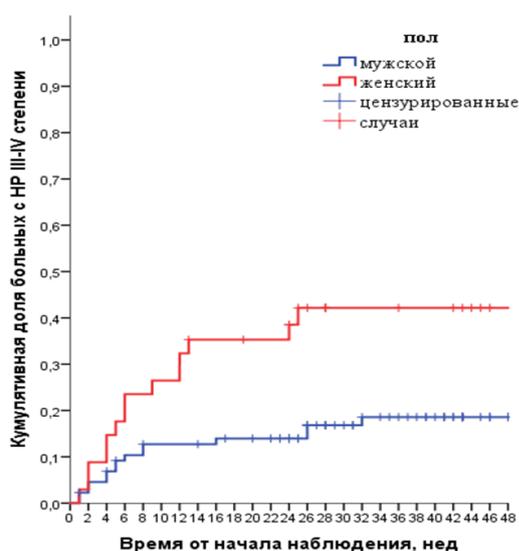
Таблица 11 – Факторы риска нежелательных реакций 3-4 степени тяжести при использовании линезолида и бедаквилаина в составе режимов противотуберкулезной химиотерапии.

Фактор	Частота НПР в группе риска	Частота НПР в группе без факторов риска	Одномерный анализ	Регрессионный анализ
	абс. (%)	абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Женский пол	16/31 (51,6%)	24/103 (23,3%)	3,51 (1,52 – 8,13)	4,38 (1,79 – 10,64)
Наличие тяжелых НПР при предшествующих курсах химиотерапии	15/32 (46,9%)	25/102 (24,5%)	2,82 (1,22 – 6,58)	3,51 (1,44 – 8,55)

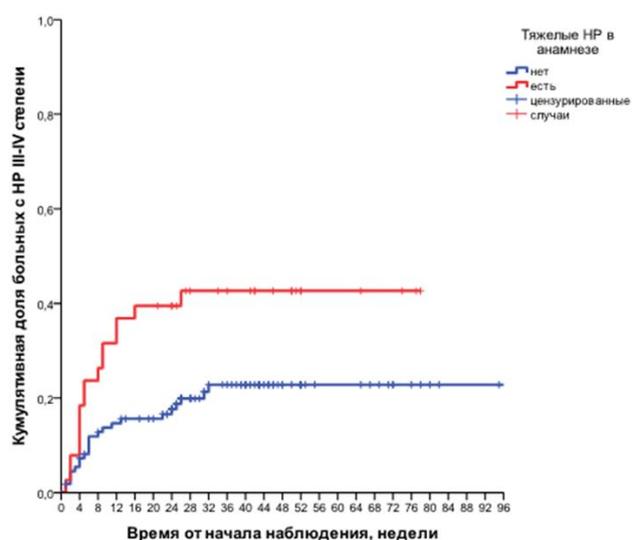
Оба фактора риска – женский пол и отягощенный лекарственный анамнез (наличие в прошлом значимых НПР на противотуберкулезные препараты) независимо друг от друга существенно (в 3,5-4 раза) увеличивали шансы развития у пациента тяжелых нежелательных реакций, что необходимо учитывать при

назначении режима химиотерапии с включением линезолида и бедаквилина. При суммации этих факторов (у женщин с тяжелыми НПР в анамнезе) частота развития тяжелых НПР была в 2,87 раза выше (ОШ = 10,33, 95%ДИ 1,12-95,61).

Кроме того, тяжелые реакции при наличии каждого из этих факторов развивались раньше (медиана 24-24,5 нед. по сравнению с 28-31 нед. без факторов риска, $p < 0,01$ по лог-ранговому тесту). На Рисунке 8 представлены кривые Каплана-Майера, построенные для групп с наличием и отсутствием указанных факторов риска.



а)



б)

Рисунок 8 – Сроки развития нежелательных реакций 3-4 степени тяжести в зависимости от наличия факторов риска (кривые Каплана-Майера):

а) женского пола; б) наличия осложнений противотуберкулезной химиотерапии в анамнезе.

Отмена препаратов в связи с НПР потребовалась у 44 человек (32,8%, 95% ДИ 25,5-41,2%), в том числе препаратов группы А – у 14,2% (95% ДИ 9,2-21,2%): бедаквилина у 6,7%, линезолида у 6,7%, фторхинолонов у 11,2% пациентов. Основной причиной отмены препаратов являлись нейротоксические реакции (у 15 пациентов, 34,1% всех случаев отмены).

Были проанализированы факторы риска отмены препаратов в связи с НПР. Согласно результатам анализа, риск отмены был выше у пациентов женского пола с наличием двух и более сопутствующих заболеваний (см. Таблицу 12).

Таблица 12 - Факторы риска отмены препарата (-ов) в связи с нежелательной реакцией в исследуемой группе (134 чел.): результаты одномерного и регрессионного анализа.

Фактор	Частота НПР в группе риска	Частота НПР в группе без факторов риска	Одномерный анализ	Регрессионный анализ
	абс. (%)	абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Женский пол	18/31 (58,1%)	26/103 (25,2%)	4,10 (1,77 – 9,50)	4,38 (1,82 – 10,56)
Наличие двух и более сопутствующих заболеваний	37/92 (40,2%)	7/42 (16,7%)	3,36 (1,35 – 8,38)	3,62 (1,39 – 9,44)

Независимым фактором риска отмены любого из препаратов группы А являлся женский пол (ОШ 4,97, 95%ДИ 1,80–13,76) по данным регрессионного анализа).

Клинический пример 2.

Пациентка Ф. 64 лет. Москвичка. Инвалид 2 группы.

Страдала бронхиальной астмой с 1990 г., длительно получала ГКС ингаляционно, затем с 2000 по 2008 гг. системно (полькортолон в дозе 24 мг в сутки), с 2008г. серитид 1000 мкг/сут.

В 2009 г в специализированном отделении стационара на основании клинических данных (лихорадка до 39 °С, боли в суставах с гиперемией и отёком голеностопных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставов, высыпания на голенях в виде «узелков», усиление одышки и кашля, в ОАК эозинофилия до 57%), результатов исследования крови на ANCA (положительный результат – р-ANCA в титре больше 100), результатов биопсии почки (фокальный глобальный и сегментарный склерозирующий гломерулонефрит) установлен диагноз системный ANCA-ассоциированный васкулит (синдром Черджа-Стросс) с поражением легких, кожи, суставов, глаз, ЛОР-органов, системы крови, почек. Учитывая минимальную активность почечного процесса, сохранную функцию почек решено проводить лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут, не присоединяя цитостатики.

В 2011 г. – на фоне дисгормональной спондилопатии компрессионный перелом тела Th₆ позвонка.

Туберкулез легких впервые выявлен в июне 2011 г. Исходная форма – диссеминированный туберкулез легких. МБТ(+). МЛУ: SHREZ. Лечение по 4 РХТ с эффектом, в 2015 г. констатировано клиническое излечение, переведена в 3 ГДУ. При плановом обследовании в ноябре 2016 г. посев мокроты дал рост МБТ. Рентгенологически от января 2017 г. – существенной отрицательной динамики, однако при исследовании мокроты в январе 2017 г. КУМ(+) методом люминисцентной микроскопии. Госпитализирована в туберкулезное легочное отделение Клиники № 2. На момент госпитализации получала метипред 4 мг/сут.

Жалобы при поступлении на одышку при незначительной физической нагрузке, слабость, кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, сниженный аппетит, периодически возникающие боли в сердце при физической нагрузке на протяжении длительного времени, отеки стоп

Общее состояние средней тяжести. Температура тела 36,8°C. Пониженного питания. Рост 150 см, вес 40 кг (ИМТ 17,78 кг/м²). Передвигается при помощи трости. Кожные покровы чистые, истонченные, сухие. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы с обеих сторон, ЧДД 20 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 105 в 1 мин. АД 140/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул оформленный, 1-2 раза в день, без патологических примесей. Мочеиспускание с натуживанием, диурез адекватный. Пастозность обеих стоп.

Заключения консультантов:

Невролог: Хроническая сосудистая миелопатия на фоне дисгормональной спондилопатии, перелома Th₆ позвонка от 2011 г. Хроническая ишемия головного мозга с умеренно выраженными когнитивными нарушениями. Нейросенсорная тугоухость.

Кардиолог: Артериальная гипертензия II ст. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Недостаточность кровообращения 0 ст. Дыхательная недостаточность I-II ст.

Пульмонолог: Бронхиальная астма, тяжелая персистирующая смешанная форма, частично контролируемая, в стадии обострения. ДН2-3ст. Хроническое легочное сердце, компенсация. Легочная гипертензия.

Терапевт: Синдром Черджа-Стросс, тяжелое течение. Хронический гломерулонефрит.

Окулист: OD набухающая катаракта, артефакция, операция экстракапсурная экстракция катаракты с имплантацией линзы (ЭЭК+ИОЛ от 23.05.2017 г.) OS – набухающая катаракта, артефакция, операция экстракапсурная экстракция катаракты с имплантацией линзы (ЭЭК+ИОЛ) от 19.12.2017 г.

Травматолог-ортопед: Застарелый компрессионный перелом тела Th₆ позвонка. Дегенеративно-дистрофические изменения (остеохондроз, спондилоартроз, нарушение статики) грудного отдела позвоночника, остеопороз.

Психотерапевт: Органическое эмоционально-лабильное расстройство с выраженным тревожным компонентом у мнительной личности, рекомендовано отменить циклосерин (через 12 месяцев приема)

Эндокринолог: Остеопороз постменопаузальный и на фоне длительного приема глюкокортикостероидов.

Уролог: Нейрогенный мочевого пузыря, дивертикулы мочевого пузыря.

Нефролог: Синдром Черджа-Стросс с поражением в том числе почек: хронический гломерулонефрит, неактивный, нефритический тип. ХБП 2.

Противотуберкулезные препараты в обычных дозах.

Гинеколог: Миома матки.

ЛОР: Двусторонняя тугоухость. Аносмия. Аминогликозиды противопоказаны.

Дерматолог: Атрофия кожи на фоне приема глюкокортикостероидов.

КТ ОГК от 11.02.2017 г.: Легкие повышенной воздушности. Преимущественно в средних и нижних отделах множественные очаги по типу «дерево в почках» а также узелковые уплотнения. В средней доле, С₆, С₇ правого легкого и в С₄, С₅ левого легкого перибронхиальные и субплевральные лобулярные участки консолидации. Объем нижней доли справа уменьшен. В

базальных отделах обоих легких — признаки пластинчатого фиброза. Бронхи прослежены до уровня субсегментарного, стенки уплотнены с признаками хондропатии. Просветы варикозно расширены, свободные с формированием бронхоэктазов (Рисунок 9).

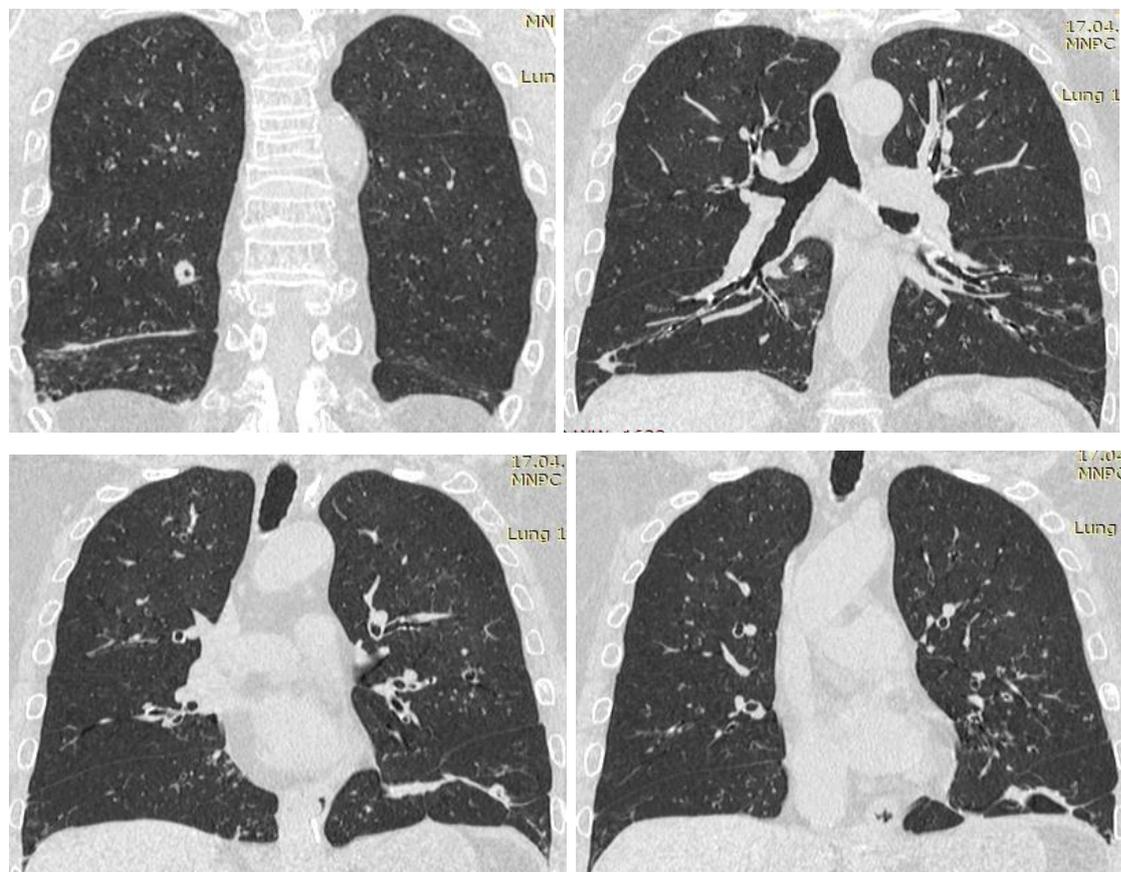


Рисунок 9 – КТ ОГК пациентки Ф. от 11.02.2017 г.

При исследовании мокроты на МБТ КУМ(+), посев дал рост МБТ, устойчивых SHR, чувствительных к ЕКмCsCmOfxPAS

Решением ВК от 14.02.2017 г. установлен диагноз:

Основной: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. МБТ(+). МЛУ: SHR.

Конкурирующий: Бронхиальная астма тяжелого течения, вне обострения. Артериальная гипертензия 2 ст. Риск 3. Системный ANCA-ассоциированный васкулит (синдром Черджа-Стросс) с поражением легких (гиперчувствительный пневмонит в стадии рассасывания), кожи, суставов, глаз, ЛОР-органов.

На момент госпитализации имелись данные о непереносимости ряда лекарственных препаратов: пенициллиновый ряд, лидокаин - анафилактический шок в анамнезе, этамбутол – противопоказан офтальмологом, аминогликозиды противопоказаны (двусторонняя тугоухость, anosmia), протионамид - выраженная тошнота.

При попытке назначить моксифлоксацина после приема одной дозы развился тяжелый антибиотик-ассоциированный колит. Впоследствии прием любых фторхинолонов был противопоказан кардиологом.

Начата противотуберкулезная терапия по режиму 4, интенсивная фаза, удалось сформировать лишь 3-компонентную схему: хиксозид (ингаляции), циклосерин, азитромицин (получила 200 доз).

На фоне лечения состояние больной оставалось неудовлетворительным, сохранялись жалобы, во всех анализах мокроты с февраля по сентябрь 2017 г. сохранялось бактериовыделение методом люминисцентной микроскопии и посевом.

КТ ОГК от 17.08.2017: некоторое рассасывание лобулярного уплотнения С₆ правого легкого и уменьшение просвета расширенного бронха. В остальном без динамики (Рисунок 10).

29.08.2017 материалы больной были представлены на ВК, заключение: пациентка проходит основной курс лечения по поводу рецидива туберкулеза с февраля 2017 г. Выявлена МЛЮ SHREZKPt. При назначении моксифлоксацина — тяжелый антибиотик-ассоциированный колит. Тяжесть состояния во многом обусловлена сопутствующей патологией: гормонально-зависимая бронхиальная астма, множественные бронхоэктазы, болезнь Черджа-Стросс с 2010 г. Постоянно принимает 5 мг преднизолона. Удалось сформировать лишь 3-компонентную схему: Хиксозид в аэрозолях, циклосерин, азитромицин. Рентгенологически существенной динамики нет, сохраняется бактериовыделение. Представляется целесообразным включить в РХТ бедаквилин, через 1 неделю присоединить линезолид в суточной дозе 400 мг *per os*.

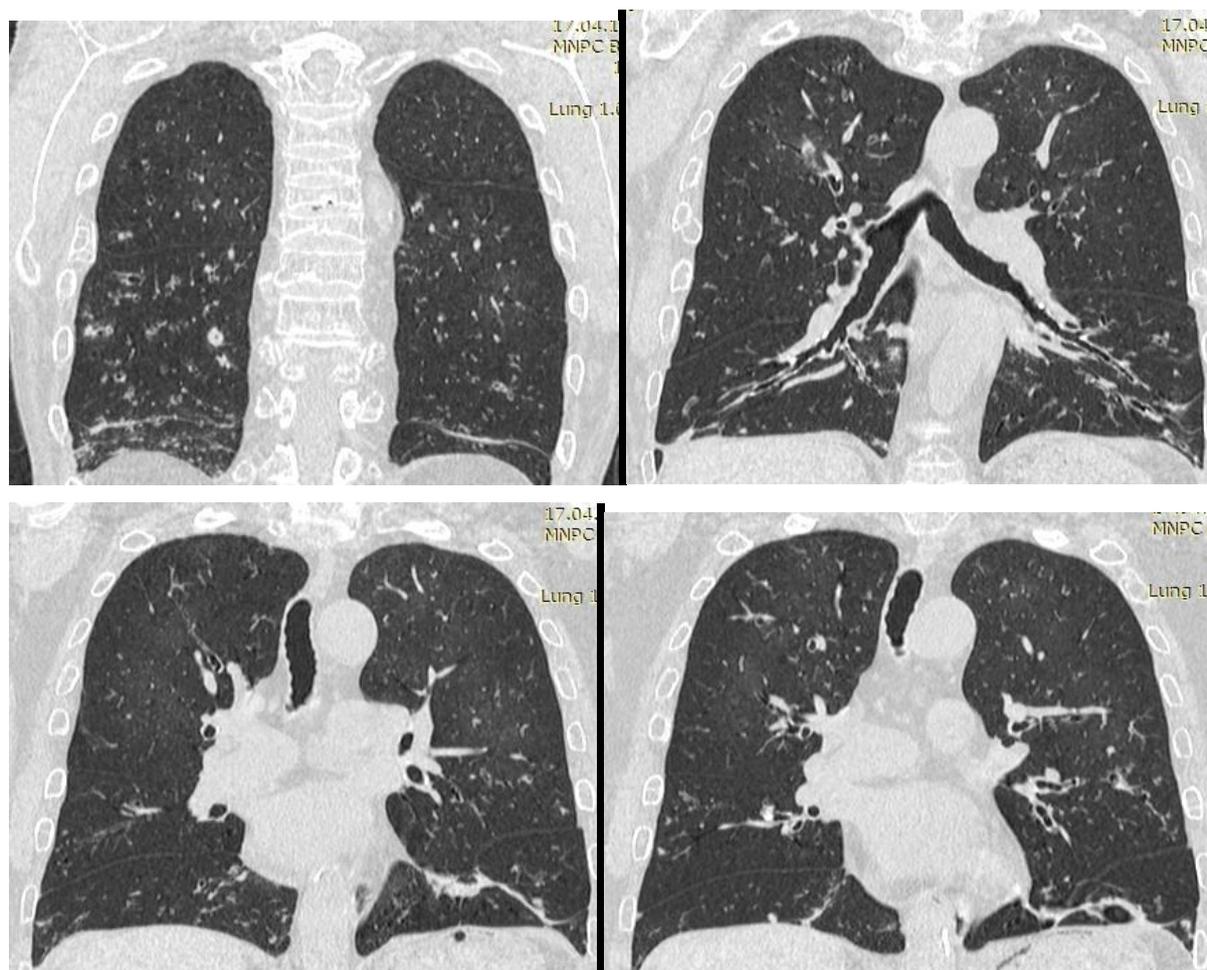


Рисунок 10 – КТ ОГК пациентки Ф. от 17.08.2017 г.

Начало терапии было отсрочено из-за обострения бронхиальной астмы, начато с 03.10.2017 циклосерин, азитромицин, линезолид, бедаквилин по схеме, Хиксозид (1 флакон, 100+ 250) в аэрозолях.

С февраля 2018 г. у пациентки развилась психотическая реакция в виде выраженного эмоционально-лабильного расстройства с тревожным компонентом на прием циклосерина. Препарат был отменен по рекомендации психиатра, остальная терапия продолжена.

При исследовании мокроты в анализе от 30.10.17 КУМ (+) 4/100 п/зр, однако посев роста МБТ не дал. Бактериовыделение прекратилось с декабря 2017 г. и в дальнейшем не возобновлялось при ежемесячном двукратном контроле.

КТ ОГК от 21.03.2018: отмечается частичное рассасывание и уплотнение очагов диссеминации (Рисунок 11).

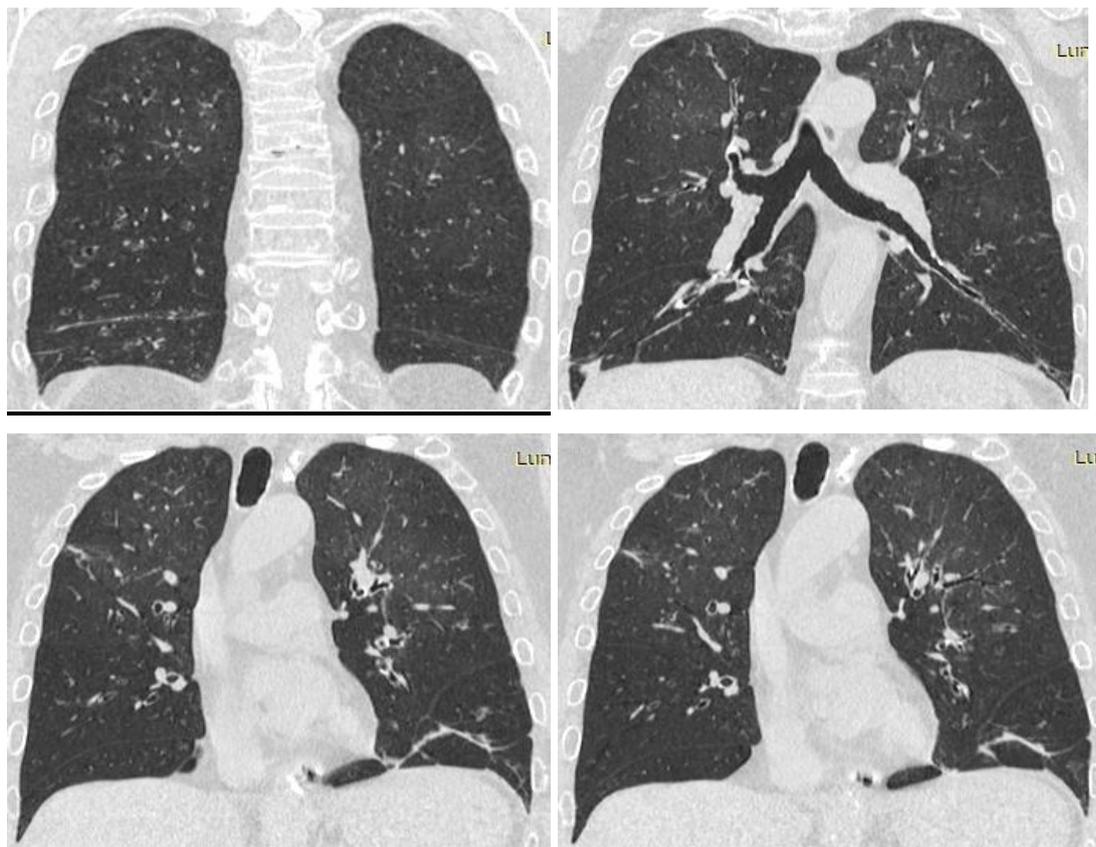


Рисунок 11 - КТ ОГК пациентки Ф.от 21.03.2018 г.

В удовлетворительном состоянии в мае 2018 г. больная была выписана из стационара с рекомендацией продолжить лечение по схеме азитромицин, линезолид, беквацилин по схеме, хиксозид. Затем пациентка по фазе продолжения принимала лечение азитромицин, беквацилин по схеме. Курс лечения завершён как эффективный в марте 2019 г.

Заключение: У пациентки 64 лет, имевшей факторы риска развития тяжелых НПР, формирование схемы лечения по поводу рецидива диссеминированного туберкулеза легких с МЛУ МБТ было затруднено из-за тяжелой фоновой патологии (системного ANCA-ассоциированный васкулит (синдром Черджа-Стросс) с поражением легких (гиперчувствительный пневмонит), почек, кожи, суставов, глаз, ЛОР-органов; бронхиальной астмы тяжелого течения с частыми обострениями, ДН 3; артериальной гипертензии 2 ст, риск 3.; противопоказаний к назначению этамбутола и линезолида со стороны офтальмолога из-за осложненной катаракты со значительным снижением зрительных функций, противопоказаний к назначению аминогликозидов со стороны ЛОР из-за

двусторонней нейросенсорной тугоухости и со стороны нефролога из-за почечной патологии (хронический гломерулонефрит, нефритический тип, морфологически склерозирующий малоимунный гломерулонефрит); отягощенного аллергологического анамнеза (анафилактический шок на лидокаин, пенициллин), развития тяжелого антибиотик-ассоциированного колита на прием одной дозы моксифлоксацина на этапе начала лечения, противопоказаний кардиолога приема любых фторхинолонов (AV-блокада 1 ст, удлинение QT до 588 мс по данным ХМ-ЭКГ). Несмотря на это удалось сформировать эффективную и хорошо переносимую схему лечения, состоящую из бедаквилина, линезолида (разрешен офтальмологами после операции по поводу катаракты последовательно на оба глаза (ЭЭК + ИОЛ), хиксозида в аэрозолях, азитромицина, циклосерина. Через 2 месяца от начала лечения по данной схеме достигнуто стойкое прекращение бактериовыделения. Курс лечения завершён как эффективный в марте 2019 г. (24 месяца терапии).

В качестве класс-специфичных для режимов с включением бедаквилина и линезолида проанализированы нейротоксические и кардиотоксические реакции.

Нейротоксические реакции были наиболее частыми (зарегистрированы у 22,3% пациентов дополнительной группы) и тяжелыми. В данной группе они являлись основной причиной отмены препаратов у пациентов (34,1% всех случаев отмены).

Кардиотоксические нежелательные реакции наблюдали несколько реже (у 15,7% пациентов), клинически значимые проявления зарегистрированы у 3,7% пациентов (5 человек), однако риск развития жизнеугрожающих состояний и возможная связь этих реакций с наименее изученным препаратом, бедаквилином, требует более тщательного изучения этой группы реакций.

С учетом высокой частоты и значимости **нейротоксических реакций** на фоне режимов химиотерапии, содержащих бедаквилин и линезолид, с целью выделения групп риска перед началом химиотерапии были проанализированы факторы риска для данного типа реакций (Таблица 13).

Таблица 13 – Факторы риска нейротоксических реакций в исследуемой группе (134 чел.): результаты одномерного и регрессионного анализа.

Фактор	Частота НПР в группе риска	Частота НПР в группе без факторов риска	Одномерный анализ	Регрессионный анализ
	абс. (%)	абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Любое заболевание нервной системы	16/48 (33,3%)	14/86 (16,3%)	2,57 (1,12 – 5,89)	1,78 (0,73 – 4,36)
Наличие трех и более сопутствующих заболеваний	20/64 (31,3%)	10/70 (14,3%)	2,73 (1,16 – 6,40)	1,66 (0,65-4,24)
Последствия НПР, развившихся при предыдущих курсах химиотерапии	12/32 (37,5%)	18/102 (17,6%)	2,80 (1,16 – 6,74)	1,78 (0,69-4,60)
Наличие симптомов интоксикации на старте химиотерапии	26/84 (31,0%)	4/50 (8,0%)	5,16 (1,68-15,82)	3,61 (1,12-11,61)

Факторами риска нейротоксических реакций при назначении режимов химиотерапии с включением новых препаратов являются любое заболевание нервной системы, поликоморбидность (наличие 3 и более сопутствующих заболеваний), отягощенный лекарственный анамнез (последствия НПР, развившихся при проведении предыдущих курсов химиотерапии) и наличие клинико-лабораторных признаков синдрома интоксикации. При этом последний фактор являлся наиболее значимым, независимым предиктором развития нейротоксических НПР. При сочетании интоксикации, осложнений ХТ в анамнезе и неврологической патологии риск нейротоксических реакций возрастал почти в 5 раз (OR=4,76, 95% ДИ 1,20-18,94). Выделение данных факторов позволяет отнести пациента в группу риска до начала химиотерапии, определить показания к индивидуальной стратегии профилактики (избегание максимальных доз потенциально нейротоксичных препаратов, назначение витаминов группы В, нейропротекторов, более тщательный мониторинг неврологического статуса больного).

Кроме того, были проанализированы факторы риска одной из важных НПР, класс-специфичной для беквудина – **удлинения интервала QTc**. Данная

реакция была зарегистрирована у 21 из 134 пациентов (15,7%, 95%ДИ 10,4-22,8%); клинически значимое удлинение интервала (более 500 мсек, с развитием желудочковой аритмии, пресинкопальных и синкопальных состояний) отмечено у 5 чел. (3,7%). Были выделены факторы, связанные с повышенной вероятностью развития данной НПР (Таблица 14).

Таблица 14 – Факторы риска удлинения интервала QTc на ЭКГ в исследуемой группе (134 чел.).

Фактор	Частота НПР в группе риска	Частота НПР в группе без факторов риска	Одномерный анализ	Регрессионный анализ
	Абс. (%)	Абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Возраст ≥ 60 лет	6/13 (46,2%)	15/119 (12,6%)	5,94 (1,76 – 20,08)	5,85 (1,35-25,61)
Наличие в схеме лечения более 2 препаратов, удлиняющих интервал QTc	12/32 (37,5%)	18/102 (17,6%)	3,50 (1,34 – 9,14)	2,52 (0,85-7,41)
Наличие хронической обструктивной болезни легких	17/61 (27,9%)	4/73 (5,5%)	6,67 (2,10-21,11)	3,54 (1,01-12,5)
Наличие ≥ 3 сопутствующих заболеваний	17/64 (26,6%)	4/70 (5,7%)	6,0 (1,89 – 18,88)	3,85 (1,10-13,50)

Выявлено, что частота удлинения интервала QTc выше у коморбидных пациентов старше 60 лет, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, получающих в составе лекарственной терапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc. Эти данные позволяют формировать группы риска по развитию соответствующей НПР, определять показания к назначению медикаментозной профилактики (в частности, назначения верапамила), более частому контролю ЭКГ и уровня электролитов крови.

Клинический пример 3

Пациент Ж. 55 лет, москвич, с 2016 г. фактически проживал в г. Петрозаводск. В Москве проживает в отдельной 2-комнатной квартире с матерью. Не женат, детей нет. О хронических заболеваниях не знает,

аллергических реакции в прошлом не было. Курит в более 30 лет до 15-20 сигарет в день, алкоголь употребляет, со слов, умеренно, прием наркотиков отрицает.

Поступил в Клинику №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» 06.05.2019 с жалобами на лихорадку до 38,5⁰С, на слабость, похудание на 20 кг за месяц, кашель со слизисто-гноющей мокротой, одышку при ходьбе, слабость в ногах, сердцебиение.

Впервые туберкулез легких выявлен в 2012 году. 01.04.2012 установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, МБТ (+). Лечение в туберкулезном стационаре - 9 месяцев, затем в стационаре филиала 6 месяцев по 1 РХТ (HRZE) с эффектом, наблюдался амбулаторно в филиале, снят с диспансерного учета по выздоровлению 17.08.2015. С 2016 г. проживал в Петрозаводске. Ухудшение состояния с конца марта 2019 г., когда появилась лихорадка до 38-38,5⁰С, насморк, першение в горле, кашель. Амбулаторно принимал амоксиклав 5 дней без эффекта, продолжал лихорадить, появился приступообразный кашель, одышка, слабость, похудел на 20 кг за месяц. Вернулся в Москву, 06.05.2019 обратился к фтизиатру, при РГ ОГК – на фоне старых посттуберкулезных затемнений – обширная инфильтрация с полостями распада в верхних отделах с обеих сторон. Решением ВК филиала установлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, КУМ? Рецидив. ДН 1-2. Интоксикация. Кахексия. По СМП с приема больной госпитализирован Клинику №2.

Состояние при поступлении тяжелое за счет выраженных симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности. Истощен (рост 162 см, вес 47 кг, ИМТ 17,91 кг/м²). Лихорадит до 39⁰С. Кожные покровы бледные, сухие, горячие. Акроцианоз. Отеки нижних конечностей до уровня середины голеней. На коже голеней трофические нарушения в виде гиперпигментации, рубцов на месте заживших трофических язв. Периферические лимфоузлы не увеличены. Аускультативно дыхание жесткое, выслушиваются единичные сухие хрипы с обеих сторон, единичные влажные хрипы. Одышка в покое 20-22 в мин, при минимальной физической нагрузке увеличивается до 26-28 в мин. SPO2 92% при

дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца ритмичные, тахикардия 100 в мин. АД 120/70мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул регулярный, дизурии нет. ЦНС: больной в сознании, контактен, ориентирован, адекватен. Патологической неврологической симптоматики не выявлено.

Результаты обследования:

Заключения консультантов:

Кардиолог 23.05.2019: Стеноз митрального клапана 1 ст НК 1-2А ФК НУНА

Невролог 15.05.2019: Дисметаболическая энцефалопатия.

Невролог 06.08.2019: Состояние после генерализованного судорожного припадка от 06.08.2019 у больного с энцефалопатией смешанного генеза.

Эндокринолог 16.10.2019: Гинекомастия (на фоне приема верошпирона - отменен)

Уролог 18.11.2019: Хронический простатит вне обострения.

Офтальмолог 15.05.2019: OU Гиперметропия слабой степени, ангиопатия сетчатки.

Психиатр 30.05.2019: Состояние после психотической реакции на фоне ПТТ (циклосерин).

Хирург 11.06.2019: Посттромботическая болезнь нижних конечностей. Данных за острую сосудистую патологию нет.

КТ ОГК 14.05.2019: В уменьшенных в объеме в/долях и С₆ легких определяются неравномерно расширенные просветы сегментарных и субсегментарных бронхов и система разнокалиберных воздушных полостей с перикавитарной консолидацией, наиболее выражено справа с мелкими кальцинатами в структуре. В С₁₀ правого легкого отмечается наддиафрагмальная зона консолидации и множественные мелкие перибронхиальные очаги, с нечеткими контурами. Корень правого легкого дистопирован кверху. Заключение: КТ картина диссеминированного туберкулеза легких в фазе распада и обсеменения по типу казеозной пневмонии (Рисунок 12).

При исследовании мокроты от 07.05.2020 КУМ(+) методом люминисцентной микроскопии, посев дал рост МБТ, устойчивых к HRKm.

ФБС от 22.12.16: гипертрофический бронхит. При исследовании бронхиального смыва КУМ не обнаружены методом люминесцентной микроскопии, посев дали рост МБТ 10 КОЕ, выявлена устойчивость МБТ к SHRKCmOfx

ЭКГ 06.05.2019, заключение: ритм синусовый регулярный с ЧСС 114 уд/мин. Тахикардия. Нормальное положение электрической оси сердца. Систолическая перегрузка правого предсердия. Нарушение реполяризации миокарда переднебоковой, нижней поверхностей левого желудочка. Удлиненный интервал QTc – 499 мс (Рисунок 13).

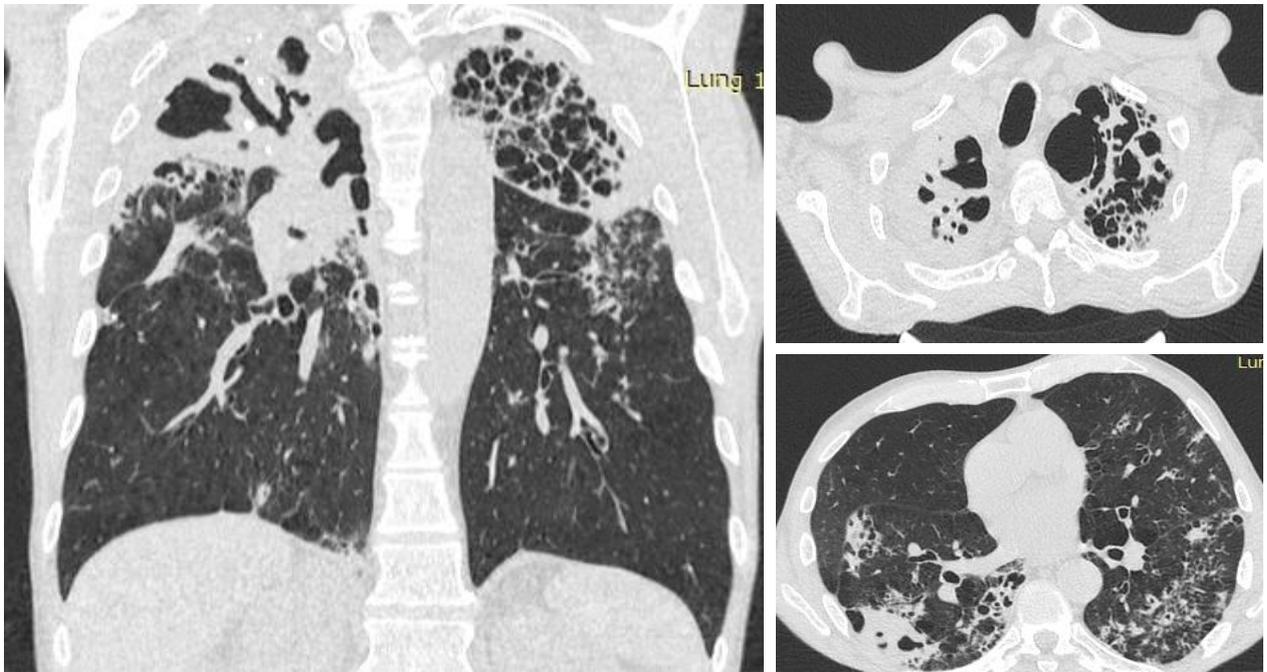
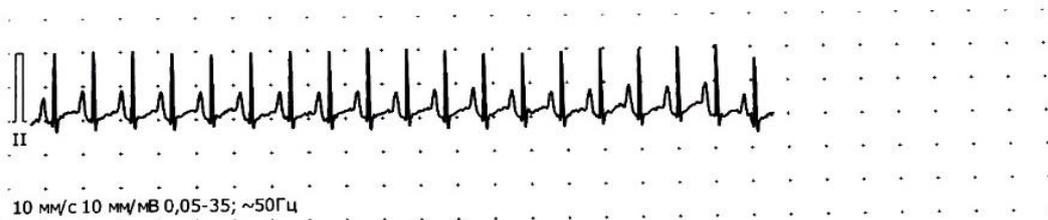


Рисунок 12 – КТ ОГК пациента Ж. 14.05.2019 г



ЧСС, уд./мин.	R-R макс., мс	R-R мин., мс	R-R ср., мс	P, мс	P-R(P-Q), мс	QRS, мс	QT, мс	QTc, мс	Ось QRS, °
114	529	521	524	109	160	104	361	499	65

Рисунок 13 – ЭКГ пациента Ж. при поступлении 06.05.2019 г.

ЭХО-КГ 08.05.2019: Камеры сердца нормальных размеров. Миокард не утолщен, зон нарушений локальной сократимости миокарда не визуализируется. Перикард не изменен. Клапаны уплотнены, створки митрального клапана утолщены – передняя створка 6,6 мм, задняя створка до 4,5 мм, контуры ровные, вегетаций нет. Незначительная регургитация на митральном клапане до 1 ст, открытие клапана уменьшено до 2,2 см. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка уменьшена, фракция выброса 53%. Признаки перенесенного клапанного эндокардита.

07.05.2019, из-за тяжести состояния, обусловленной туберкулезной интоксикацией, дыхательной недостаточностью переведен в ОРИТ, где находился по 13.05.2019. С 13.05.2019 лечение было продолжено в терапевтическом легочном отделении.

Материалы больного были представлены на ВК 14.05.2019, заключение: Больной с рецидивом туберкулеза по типу двухсторонней казеозной пневмонии, молекулярно-генетически определена ЛУ к R. Рекомендована химиотерапия по 4 режиму с индивидуализацией с включением бедаквилина, линезолида, имипенема, амоксиклава, амикацина, циклосерина, фторхинолонов после нормализации QT. Коррекция по переносимости и по получении результатов ЛУ МБТ.

Материалы больного регулярно представляли на ВК для коррекции терапии. Подбор терапии был крайне затруднен из-за противопоказаний и нежелательных реакций на противотуберкулезную терапию (Рисунок 14).

Дата назначения	Схема	К-во доз	Причины коррекции
08.05.2019	НAmMpLzd	8	Начало терапи по 4 РХТ в ОРИТ
15.05.2019	НAmMpLzdAm/ClCs	15	Расширение терапии
29.05.2019	НAmMp	8	Отменены Cs (острый психоз), Lzd (анемия), Am/Cl (медикаментозный дерматит). Переведен в ОРИТ
07.06.2019	НAmImpAm/Cl	19	Расширение терапии после улучшение самочувствия
04.07.2019	НAmImpAm/ClBdq	6	Расширение терапии, присоединение Bdq (ЦВК)
12.07.2019	НAmImpAm/Cl	16	Bdq кардиотоксический эффект (удлинение QT, бигимения, нестабильная гемодинамика)

Рисунок 14 – Противотуберкулезная терапия, количество доз, причины коррекции.

Кардиотоксическая реакция на назначение беквамина клинически сопровождалась артериальной гипотензией (АД 80/50 мм. рт. ст), ощущением учащенного сердцебиения, появлением отеков голеней и стоп (отеки имелись при поступлении, исчезли на фоне лечения, вновь появились после назначения беквамина). Динамика ЭКГ представлена на Рисунках 15,16,17.

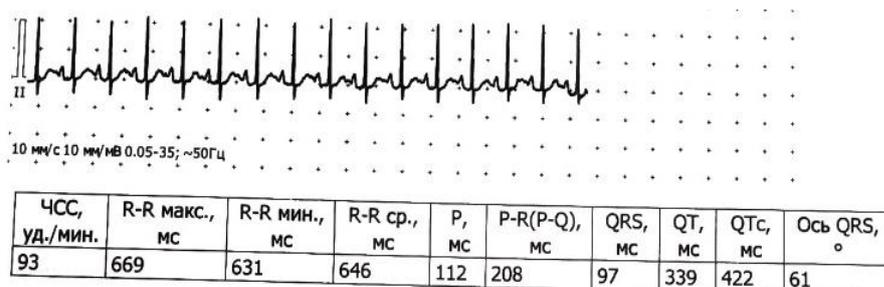


Рисунок 15 – ЭКГ до назначения Vdq, схема лечения HAmImpAm/Cl.

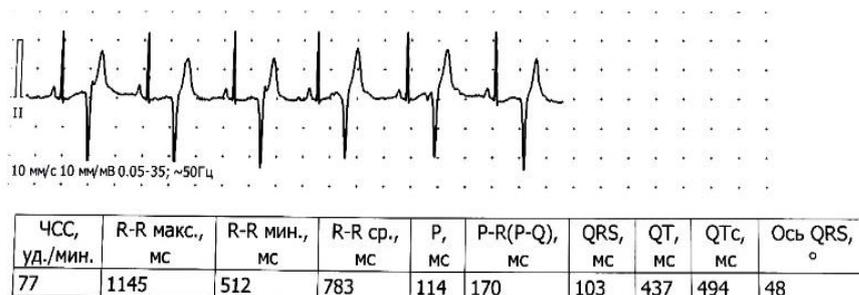


Рисунок 16 – ЭКГ через 4 дня после назначения Vdq.

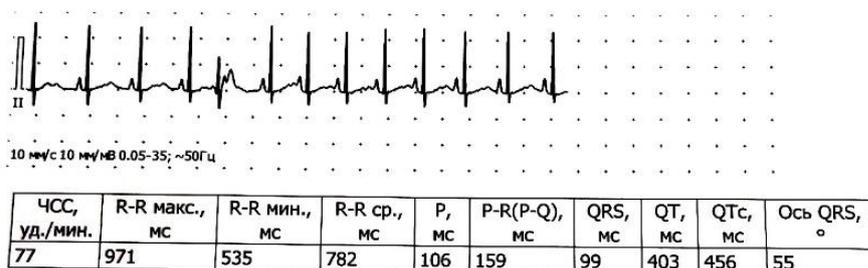


Рисунок 17 – ЭКГ через 7 дней после отмены Vdq.

После отмены беквамина терапию коррегировали, по мере улучшения состояния пациента переносимость противотуберкулезной терапии улучшалась. Попыток повторного назначения беквамина не предпринимали. Процесс

подбора терапии отражен в Рисунке 18. Из-за тяжести течения, распространенности туберкулезного процесса, трудностей подбора лечения интенсивная фаза химиотерапии была продлена решением ВК до 15 месяцев.

Дата назначения	Схема	К-во доз	Причины коррекции
26.07.2019	HCmImpAm/CI Lzd	6	Расширение терапии
01.08.2019	HCmImpAm/CI Lzd Tpp	6	Расширение терапии
07.08.2019	Без ХТ	5	Tpp – серия больших судорожных приступов
12.08.2019	HCmImpAm/CI Lzd	87	Терапия возобновлена без Tpp
29.11.2019	HCmImpAm/CI	46	Отменен Lzd (анемия, полинейропатия)
14.01.2020	HCmImpAm/CI Pas	28	Расширение терапии (присоединен Pas)
11.02.2020	CmImpAm/CI Pas Lzd	8	Возобновлен Lzd, отменен H
19.02.2020	CmImpAm/CI Lzd	69	Отменен Pas (гепатотоксическая реакция)
28.04.2020	CmImpAm/CI Lzd E	46	Присоединен E
13.06.2020	ImpAm/CI Lzd Mfx Az	54	Отменен Cm (нефротоксическая реакция), E (гепатотоксическая реакция, гиперурикемия), назначены Mfx Az (ЦВК)
06.08.2020	Lzd Mfx Az	14	Переведен на фазу продолжения

Рисунок 18 – Противотуберкулезная терапия, количество доз, причины коррекции (продолжение)

В результате лечения состояние больного значительно улучшилось, оценивалось как удовлетворительное. Прибавил в весе 6 кг (при выписке рост 162 см, вес 53 кг, ИМТ 20,2 кг/м²). Кожные покровы обычной окраски, нормальной влажности. Тургор тканей сохранен. Периферических отеков нет, периферические лимфоузлы не увеличены, не пальпируются. Аускультативно дыхание жесткое, справа единичные крепитирующие хрипы. ЧДД 18 /мин. SPO₂: 98 %. Тоны сердца приглушены, ритмичные, 78/мин. АД 118/70 мм. рт. ст. Живот при пальпации мягкий, б/б. Стул регулярный, дизурии нет.

Бактериовыделение прекратилось с августа 2019 года, на момент выписки имелось 10 отрицательных посевов.

При КТ ОГК 23.07.2020 г.: верхние доли обоих легких и S₆ правого легкого уменьшены в объеме, за счет участков консолидаций неправильной формы, с тяжистыми контурами, в структуре которых – множественные разновеликие воздушные полости с утолщенными неровными стенками, варикозные бронхоэктазы и высокоплотные включения. Корни легких подтянуты кверху, правый малоструктурен. В S₉/S₁₀ правого легкого – участок консолидации, плотно прилежащий основанием к костальной плевре, в структуре которого отмечаются воздушные просветы бронхов и высокоплотные включения. В остальных отделах левого легкого на фоне ретикулярных изменений – множественные перибронхиальные полиморфные очаги. В обоих легких – участки окологрубцовой, центриацинарной и панлобулярной эмфиземы, с формированием булл в нижней доле правого лёгкого. Стенки бронхов уплотнены, просветы свободны. Трахея воздушна. При сравнении с КТ ОГК от 20.04.2020 г. – без существенной динамики (Рисунок 19).

Решением ВК от 02.08.2020, пациент переведен на фазу продолжения с рекомендацией продолжить лечение препаратами линезолид, азитромицин, моксифлоксацин в амбулаторных условиях. Курс лечения пациента завершен как эффективный 30.06.2021.

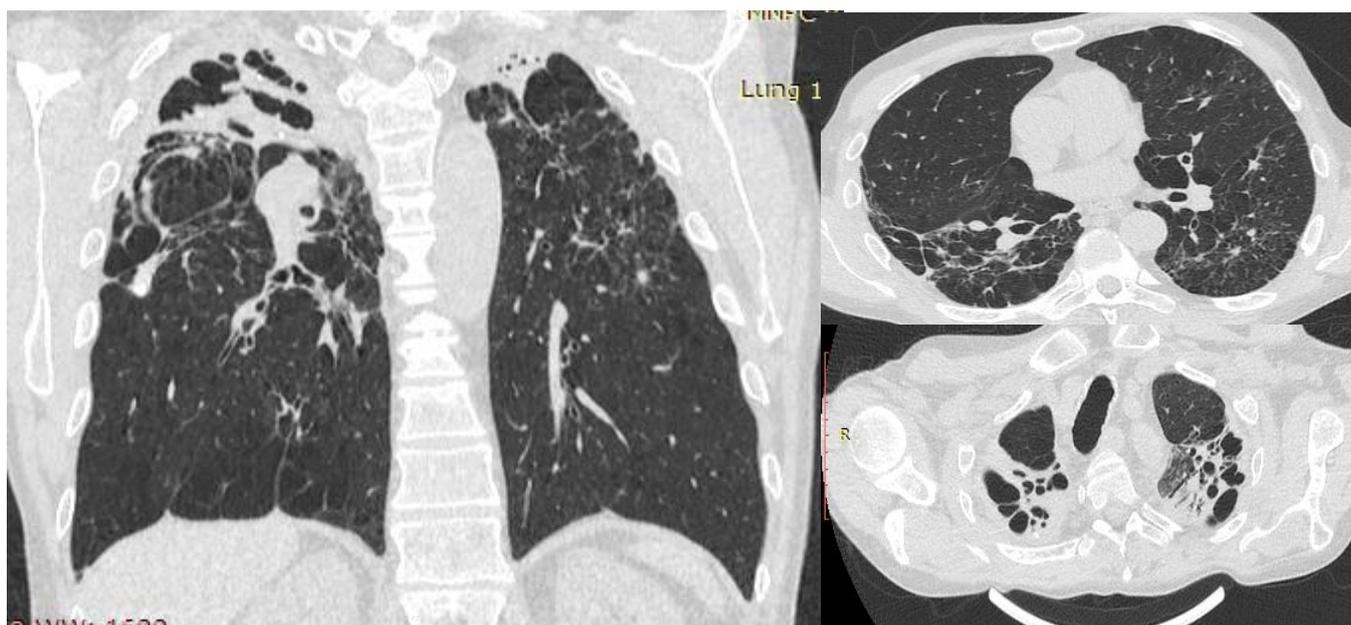


Рисунок 19 – КТ ОГК пациента Ж. от 20.04.2020г

Заключение: Пациент с рецидивом туберкулеза, протекающим в виде двусторонней казеозной пневмонии с МЛУ МБТ, поступил в тяжелом состоянии, требовал на первом этапе перевода в ОРИТ. Лечение осложнилось тяжелыми НПР, в т.ч. на прием бедаквилина (острый психоз на прием циклосерина, анемия, полинейропатия на введение линезолида, кожная аллергическая реакция на введение амоксиклава, кардиотоксическая реакция на бедаквилин, серия больших судорожных приступов на прием перхлорона, гепатотоксическая реакция на прием аминосалициловой кислоты, нефротоксическая реакция на капреомицин, гепатотоксическая реакция, гиперурикемия на этамбутол). Тем не менее положительная клинико-рентгенологическая динамика, прекращение бактериовыделения и, в конечном итоге, клиническое излечение были достигнуты.

Резюме

Согласно полученным результатам, выделен ряд характеристик пациентов, связанных с более высокой частотой тех или иных НПР. Факторы риска тяжелых НПР (3-4 степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE) женский пол и отягощенный лекарственный анамнез (наличие в прошлом значимых НПР на противотуберкулезные препараты) независимо друг от друга существенно (в 3,5-4 раза) увеличивали шансы развития у пациента тяжелых нежелательных реакций. При суммации этих факторов (у женщин с тяжелыми НПР в анамнезе) частота развития тяжелых НПР была в 2,87 раза выше (OR = 2,87, ОШ = 10,33, 95%ДИ 1,12-95,61%). Кроме того, тяжелые реакции при наличии каждого из этих факторов развивались раньше.

Основной причиной отмены препаратов являлись нейротоксические реакции (34,1% всех случаев отмены). Риск отмены был выше у пациентов женского пола с наличием двух и более сопутствующих заболеваний. Независимым фактором риска отмены любого из препаратов группы А являлся женский пол (ОШ 4,97, 95%ДИ 1,80–13,76) по данным регрессионного анализа).

Для значимых, класс-специфичных НПР выявлены факторы риска нейро- и кардиотоксических НПР. Обращает на себя внимание факт преобладания

нейротоксических реакций в данной группе (по сравнению с результатами основного этапа исследования, см. Главу 3), как в общем спектре, так и среди тяжелых и требующих коррекции терапии НПР. По-видимому, этот факт связан с увеличением размера выборки; не исключено, что по мере накопления опыта и данных мониторинга НПР на фоне новых режимов химиотерапии представления о безопасности лечения, спектре и тяжести нежелательных реакций будут постепенно изменяться.

Основными факторами риска **нейротоксических реакций** при назначении режимов химиотерапии с включением новых препаратов являются любое заболевание нервной системы, поликоморбидность (наличие 3 и более сопутствующих заболеваний), отягощенный лекарственный анамнез (последствия НПР, развившихся при проведении предыдущих курсов химиотерапии) и наличие клинико-лабораторных признаков синдрома интоксикации. При этом последний фактор являлся наиболее значимым, независимым предиктором развития нейротоксических НПР. При сочетании интоксикации, осложнений ХТ в анамнезе и неврологической патологии риск нейротоксических реакций возрастал почти в 5 раз (ОШ = 4,76, 95% ДИ 1,20-18,94%).

Удлинение интервала QTc зарегистрировано у 21 из 134 пациентов (15,7%, 95%ДИ 10,4-22,8%); клинически значимое удлинение интервала (более 500 мс, с развитием желудочковой аритмии, пресинкопальных и синкопальных состояний) отмечено у 5 чел. (3,7%). Частота удлинения интервала QTc выше у коморбидных пациентов старше 60 лет, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, получающих в составе лекарственной терапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc.

Полученные данные позволяют до начала химиотерапии по новому режиму выяснить, относится ли пациент к группе риска тех или иных НПР, определить индивидуальную стратегию мониторинга и медикаментозной профилактики нежелательных реакций и таким образом способствовать улучшению безопасности и переносимости противотуберкулезной химиотерапии.

ГЛАВА 4. АТТРИБУЦИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОЛИКОМПОНЕНТНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Противотуберкулезная химиотерапия из-за обязательной поликомпонентности и особенностей противотуберкулезных препаратов приводит к значительному числу побочных эффектов [24; 26; 68; 71; 123].

Для оценки причинно-следственной между предполагаемым препаратом-виновником и развившейся нежелательной побочной реакцией использовали классификацию ВОЗ (6 степеней вероятности такой связи: определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, не классифицируемая) [134; 147], методические рекомендации Росздравнадзора [31], для определения степени достоверности – алгоритм Наранжо (С.А. Naranjo) [123]. По-прежнему большое значение имеют опыт врача и знания о спектре наиболее частых реакций, вызываемых каждым противотуберкулезным препаратом.

Каждый из включенных в схему лечения противотуберкулезных препаратов имеет свой спектр НПР, часто перекрывающийся, каждая НПР может иметь несколько возможных виновников, из-за чего атрибуция НПР является сложной задачей.

В клинической практике при определении препарата-виновника первоочередное значение имеет определение степени тяжести НПР. Во фтизиатрии степень тяжести НПР принято определять по критериям DMID [86]. При тяжелой НПР причину её возникновения относили ко всем потенциальным препаратам-виновникам и отменяли все противотуберкулезные препараты, которые могли вызвать данную реакцию, а в некоторых случаях прекращали противотуберкулезную терапию полностью. В других случаях НПР с несколькими возможными виновниками, когда проявления были незначительны и не требовали отмены лечения, отнести НПР к единственному препарату удавалось так же не во всех случаях. В абсолютном большинстве случаев НПР при необходимости отмены вызвавшего его препарата, используя знания о спектре

наиболее частых реакций, характерных для каждого препарата, удавалось установить единственный препарат-виновник.

Режим лечения для каждого больного формировали согласно действующим клиническим рекомендациям, исходя из имеющихся данных о чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (по данным молекулярно-генетического либо микробиологического исследования), в анамнезе или у контакта, с учетом противопоказаний и коррекцией из-за развития нежелательных побочных реакций. В некоторых случаях по решению врачебной комиссии схему лечения с включением бедаквилина и линезолида назначали пациентам с установленной лекарственной чувствительностью МБТ при невозможности сформировать достаточную схему лечения за счет препаратов основного ряда. Большая часть пациентов, включенных в исследование, имели МЛУ МБТ, но до получения микробиологических или молекулярно-генетических данных о МЛУ МБТ значительной части пациентов формировали схему лечения, включающую препараты основного ряда. Кроме того, в схемы лечения больных с МЛУ/ШЛУ в некоторых случаях в качестве одного из компонентов схемы для обеспечения достаточной по количеству препаратов схемы лечения включали изониазид в высоких дозах (в основном в группе без бедаквилина и линезолида). В рамках нашего исследования мы регистрировали НПР за весь период пребывания больного в стационаре. В результате в исследование были включены НПР, вызванные противотуберкулезными препаратами основного ряда.

Анализ спектра нежелательных побочных реакций присущих каждому противотуберкулезному препарату показал следующие результаты.

4.1. НПР, вызванные противотуберкулезными препаратами основного ряда

Изониазид

При применении изониазида нежелательные побочные реакции развились у 9,1% (95%ДИ 3,9–18,8%) пациентов 1-й группы, 10,5% (95%ДИ 3,6-24,7%) пациентов 2-й группы и 6,7% (95%ДИ 0-31,8%) пациентов 3-й группы.

Статистически значимых различий между группами по частоте развития НПР, связанных с применением изониазида не было. В 1-й группе препарат применяли чаще (66 из 82 пациентов) и спектр нежелательных побочных реакций был шире: по 3,0% (95%ДИ 0,2-11,0%) психотических и кардиотоксических реакций, по 1,5% (95%ДИ 0,0-8,9%) – ото- и вестибулотоксических реакций и полинейропатий. Во 2-й группе, где изониазид был назначен 38 пациентам из 77, он вызвал только полинейропатию в 10,5% (95%ДИ 3,6-24,7%) случаев. В 3-й группе изониазид назначали реже, только 15 пациентам из 80. У одного (6,7%, 95%ДИ 0,0-31,8%) он вызвал гепатотоксическую реакцию. Основная часть этих реакций были легкими, отмена изониазида из-за НПР потребовалась только одному пациенту (1,5%, 95%ДИ 0-8,9%) в 1-й группе, четырем пациентам (10,5%, 95%ДИ 3,6-24,7%) 2-й группы и одному пациенту (6,7%, 95%ДИ 0-31,8%) 3-й группы (Рисунок 20). Различия между группами были статистически не достоверны.

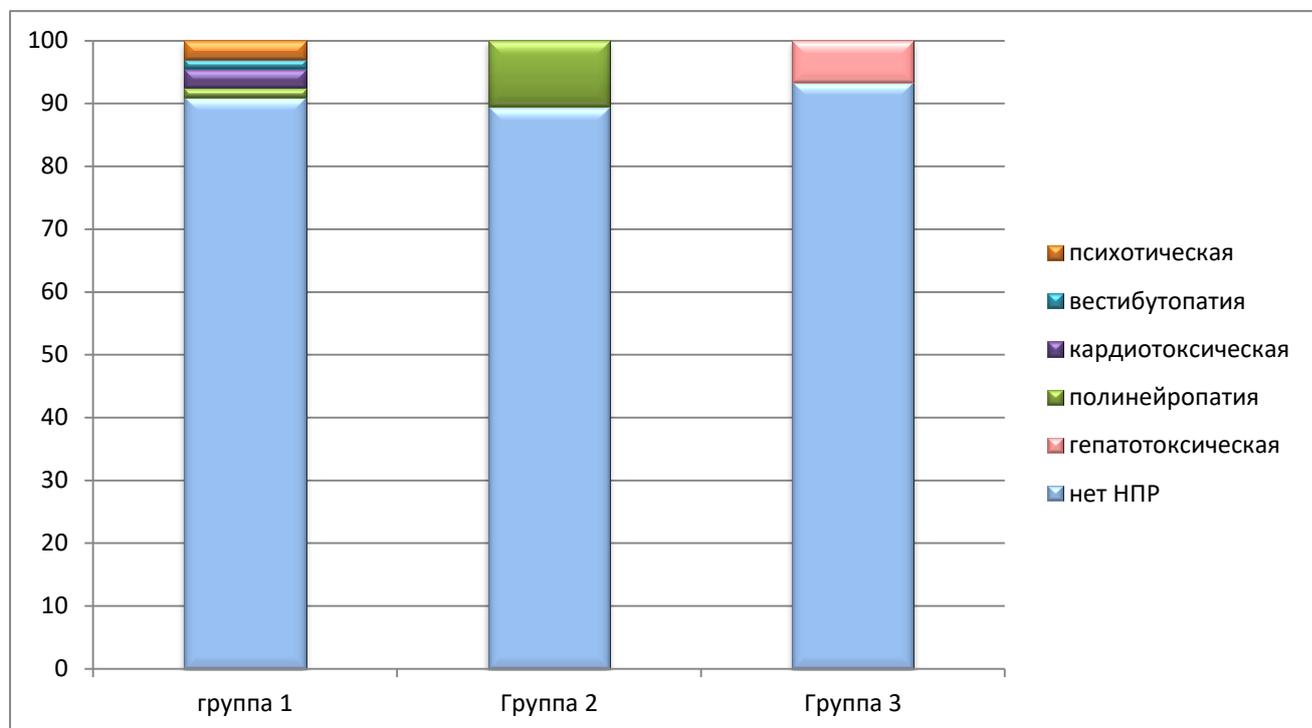


Рисунок 20 – НПР, виновником которых признан изониазид

Рифампицин

При применении рифампицина в 1-й группе нежелательные побочные реакции развились у 4 пациентов из 33, кому этот препарат был назначен, что составило 12,1% (95%ДИ 4,2-27,9%) пациентов 1-й группы. У всех НПР проявлялась в виде токсического гепатита. Все гепатотоксические реакции в 1-й группе были легкие и купированы назначением гепатопротекторов, отмены препарата не потребовалось.

Во 2-й группе НПР на прием рифампицина развились у 2 пациентов из 9, кому этот препарат был назначен, что составило 22,2% (95%ДИ 3,6-24,7%). У одного пациента (11,1%, 95%ДИ 0-45,7%) зарегистрирована аллергическая реакция, у одного – дисбактериоз (11,1%, 95%ДИ 0-45,7%). Обоим пациентам рифампицин был отменен. В 3-й группе рифампицин назначали только одному пациенту, НПР зарегистрировано не было (Рисунок 21). Статистически значимых различий между группами исследования не выявлено.

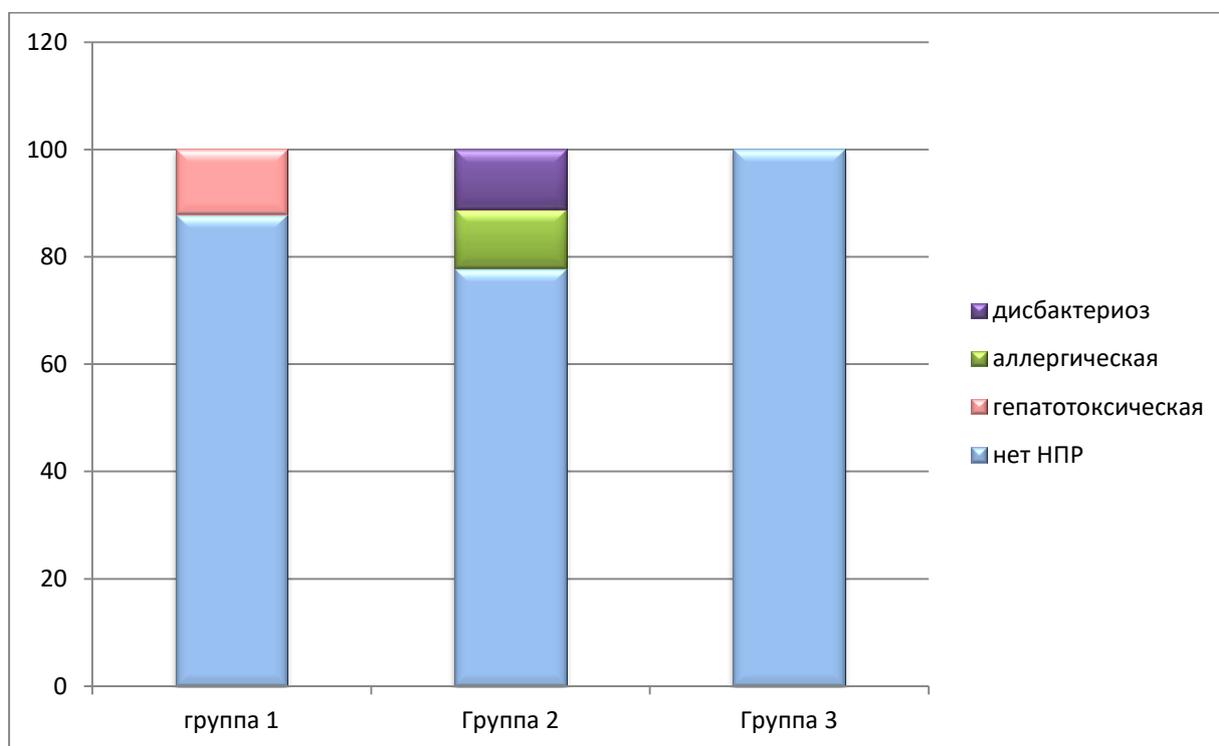


Рисунок 21 – НПР, виновником которых признан рифампицин

Стрептомицин назначали только одному пациенту в 1-й группе и 1 пациенту в 3-й группе, НПР зарегистрировано не было.

Пиразинамид

Пиразинамид был признан препаратом-виновником нежелательных побочных реакций у 57,1% (95%ДИ 44,9-68,6%) получавших его пациентов 1-й группы, 85,2% (95%ДИ 66,9-94,7%) пациентов 2-й группы и 88,5% (95%ДИ 66,9-94,7%) пациентов 3-й группы.

В 1-й группе препарат назначали чаще (63 из 82 пациентов), спектр связанных с ним нежелательных побочных реакций следующий: у 42,9% (95%ДИ 31,4-55,2%) выявлена гиперурикемия, по 6,4% (95%ДИ 2,1-15,7%) – гепатотоксические реакции и артралгии, у 1,6% (95%ДИ 0,0-9,3%) – диспепсия.

Во 2-й группе, где пиразинамид был назначен 27 пациентам из 77, он вызвал гиперурикемию у 70,4% его получавших (95%ДИ 51,4-84,3%), гепатотоксическую реакцию в 7,4% (95%ДИ 1,0-24,5%) случаев, по одному случаю (3,7%, 95%ДИ 1,0-24,5%) артралгии и нефротоксической реакции.

В 3-й группе пиразинамид был назначен 26 пациентам из 80. Гиперурикемия развилась у 57,7% (95%ДИ 38,9-74,5%), по два случая (7,7%, 95%ДИ 1,0-25,3%) артралгий и психотических реакций, по одному эпизоду (3,9%, 95%ДИ 0-20,5) аллергической, гепатотоксической, нефротоксической реакции и диспепсии.

В основном эти реакции были легкими, отмена пиразинамида из-за НПР потребовалась 6 пациентам (9,5%, 95%ДИ 4,1-19,6%) в 1-й группе, 2 пациентам (7,4%, 95%ДИ 1,0-24,5%) 2-й группы и 7 пациентам (26,9%, 95%ДИ 13,5-46,3%) 3-й группы. Самая частая НПР при назначении пиразинамида, повышение уровня мочевой кислоты, в абсолютном большинстве случаев отмены препарата не требовала, из-за гиперурикемии его отменили только одному пациенту первой и одному – третьей группы.

Таким образом, наиболее частые НПР при назначении пиразинамида это гиперурикемия, гепатотоксические реакции и артралгия. Более высокая частота НПР во 2-й и 3-й группах, в первую очередь из-за бессимптомной гиперурикемии, вероятнее всего связана с разным подходом к мониторингу, Пациентам 1-й

группы контролировали уровень мочевой кислоты при наличии жалоб на артралгию, тогда как во 2-й и 3-й группах этот показатель исследовали в каждом контрольном биохимическом анализе крови. В абсолютном большинстве случаев гиперурикемия протекала как легкая НПР и была купирована назначением терапии сопровождения. Отмена пиразинамида из-за гиперурикемии потребовалась только одному пациенту в 1-й группе и одному – в 3-й (Рисунок 22). Имеющиеся различия были статистически не достоверны.

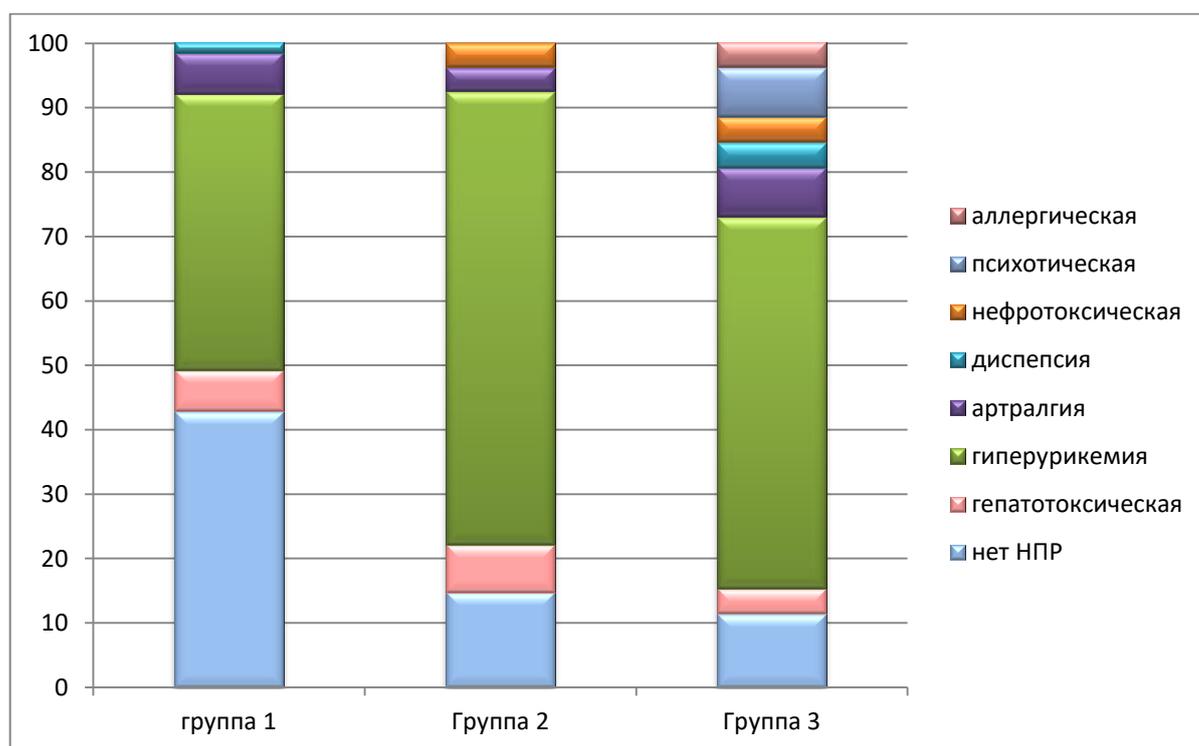


Рисунок 22 – НПР, виновником которых признан пиразинамид

Этамбутол

При применении этамбутола нежелательные побочные реакции развивались редко, по одному эпизоду в каждой группе. В 1-й группе у одного пациента из 49 (2,0%, 95%ДИ 0,0-11,7%) этамбутол вызвал диспепсию, во 2-й группе у одного пациента из 28 (3,6%, 95%ДИ 0,0-19,2%) и в 3-й группе – у одного пациента из 21 (4,8%, 95%ДИ 0,0-24,4%) этамбутол стал причиной нарушения зрения (Рисунок 23). Во всех случаях препарат был отменен.

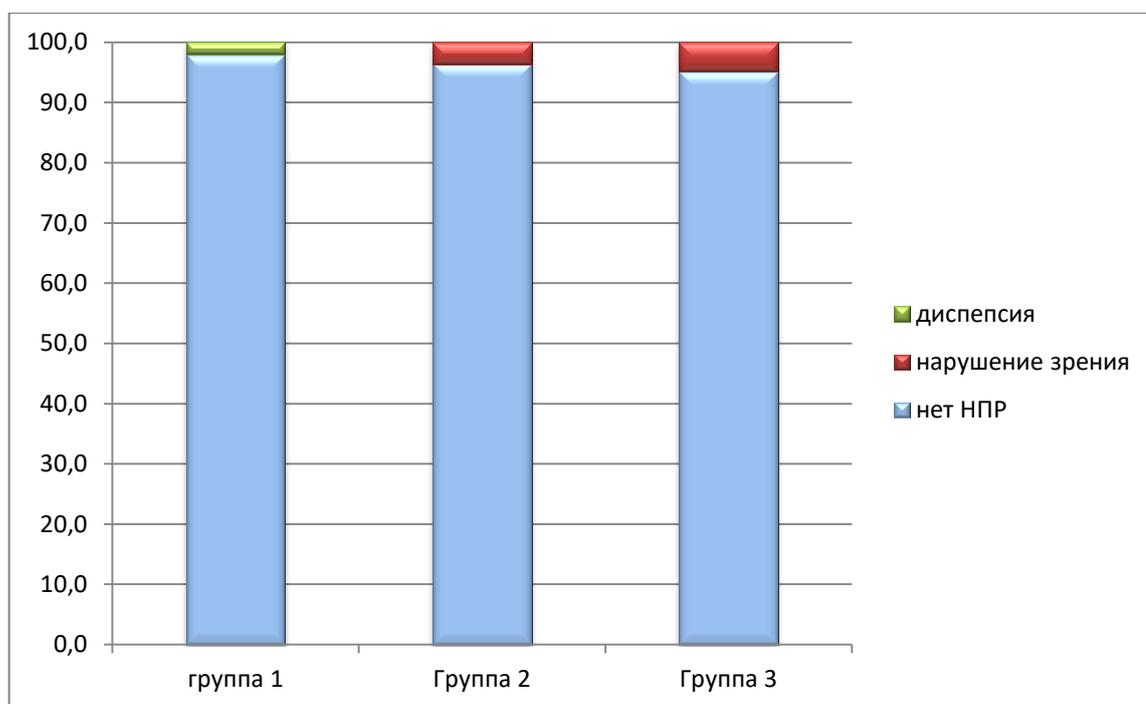


Рисунок 23 – НПР, виновником которых признан этамбутол

4.2. НПР, вызванные противотуберкулезными препаратами резервного ряда

Канамицин

Канамицин назначали достаточно редко во всех трех группах, при этом НПР зарегистрированы не менее чем в 50% случаев. В 1-й группе нежелательные побочные реакции развились у 50,0% (95%ДИ 26,8-73,2%) пациентов, во 2-й группе так же у 50,0% (95%ДИ 21,5-78,5%) пациентов и в 3-й группе – у 66,7% (95%ДИ 38,8-85,5%) пациентов. Статистически значимых различий в частоте НПР между группами не было.

В 1-й группе препарат назначали 14 из 82 пациентов, было зарегистрировано по 3 случая (21,4%, 95%ДИ 6,8-48,3%) аллергических и ото-вестибулотоксических реакций, один случай (7,1%, 95%ДИ 0-33,5%) местной реакции. Во 2-й группе, где канамицин был назначен 8 пациентам из 77, он вызвал ото-вестибулотоксическую реакцию у двух пациентов (25,0%, 95%ДИ 6,3-59,9%) и по одному случаю (12,5%, 95%ДИ 0,1-49,2%) нефротоксической и местной реакции. В 3-й группе канамицин назначали 12 пациентам из 80. У семи (58,3%, 95%ДИ 31,9-80,7%) развилась ото-вестибулотоксическая реакция, у одного (8,3%, 95%ДИ 0-37,5%) он вызвал местную реакцию (Рисунок 24).

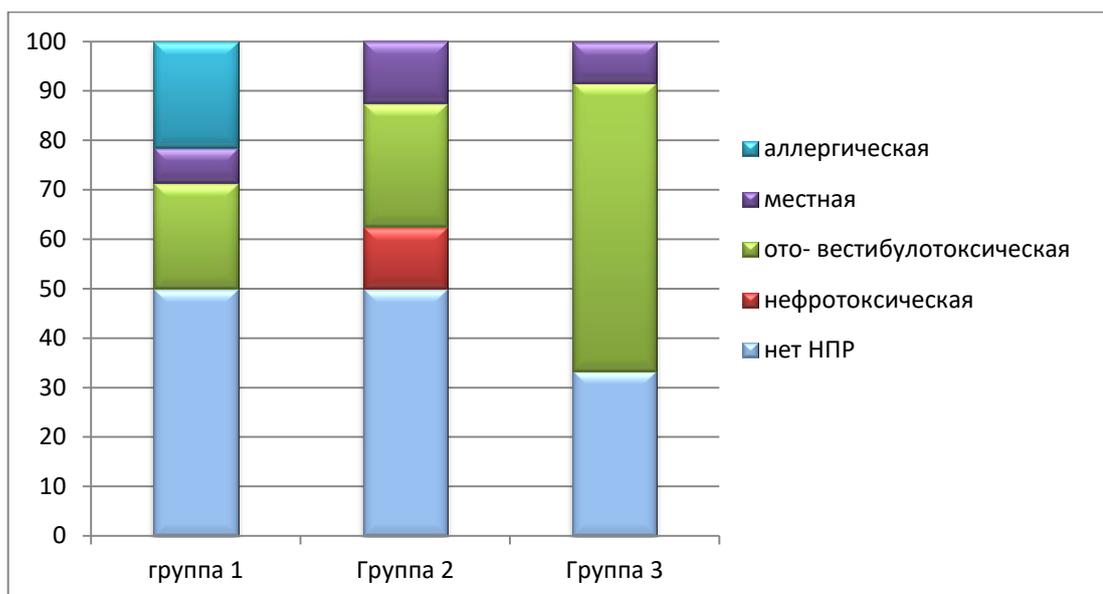


Рисунок 24 – НПР, виновником которых признан канамицин

Отмена канамицина из-за НПР потребовалась 5 пациентам (35,7%, 95%ДИ 16,2-61,4%) в 1-й группе, 2 пациентам (25,0%, 95%ДИ 6,3-59,9%) 2-й группы и 6 пациентам (50,0%, 95%ДИ 25,4-74,6%) 3-й группы.

Самой частой НПР, связанной с назначением канамицина, оказалась ото-вестибулотоксическая реакция. В большинстве случаев нежелательные реакции, вызванные канамицином, требовали отмены препарата. Статистически значимых различий между группами исследования не выявлено.

Капреомицин

Капреомицин в 1-й группе вызвал НПР у 71,4% (95%ДИ 35,2-92,4%) пациентов, во 2-й группе – у 46,2% (95%ДИ 23,2-70,9%) пациентов и в 3-й группе – у 63,6% (95%ДИ 35,2-85,0%) пациентов. Статистически значимых различий между группами по частоте развития НПР не было.

В 1-й группе препарат назначали 7 из 82 пациентов, было зарегистрировано 3 случая (42,9%, 95%ДИ 15,8-75,0%) аллергических реакции, по одному случаю (14,3%, 95%ДИ 0,5-53,4%) диспептической и нефротоксической реакции. Во 2-й группе, где капреомицин был назначен 13 пациентам из 77, он вызвал аллергическую НПР у 3 пациентов (23,1%, 95%ДИ 7,5-50,9%), ото-вестибулотоксическую – у 2 пациентов (15,4%, 95%ДИ 3,1-43,5%) и у одного

пациента (7,7%, 95%ДИ 0-35,4%) – нефротоксическую реакцию. В 3-й группе капреомицин назначали 11 пациентам из 80. У четверых (36,4%, 95%ДИ 15,0-64,8%) развилась аллергическая реакция, у одного (9,1%, 95%ДИ 0,0-39,9%) он вызвал ото-вестибулотоксическую реакцию, у двух (18,2%, 95%ДИ 4,0-48,9%) нефротоксическую реакцию (Рисунок 25).

Отмена капреомицина из-за НПР потребовалась 5 пациентам (71,4%, 95%ДИ 35,2-92,4%) в 1-й группе, 6 пациентам (46,2%, 95%ДИ 23,2-70,9%) 2-й группы и 6 пациентам (54,6%, 95%ДИ 28,0-78,8%) 3-й группы. Различия между группами статистически не достоверны.

Наиболее частыми НПР, связанными в применении капреомицина, были бессимптомная высокая эозинофилия и нефротоксическая реакция. Практически во всех случаях продолжение лечения с применением капреомицина оказалось невозможным, препарат был отменен.

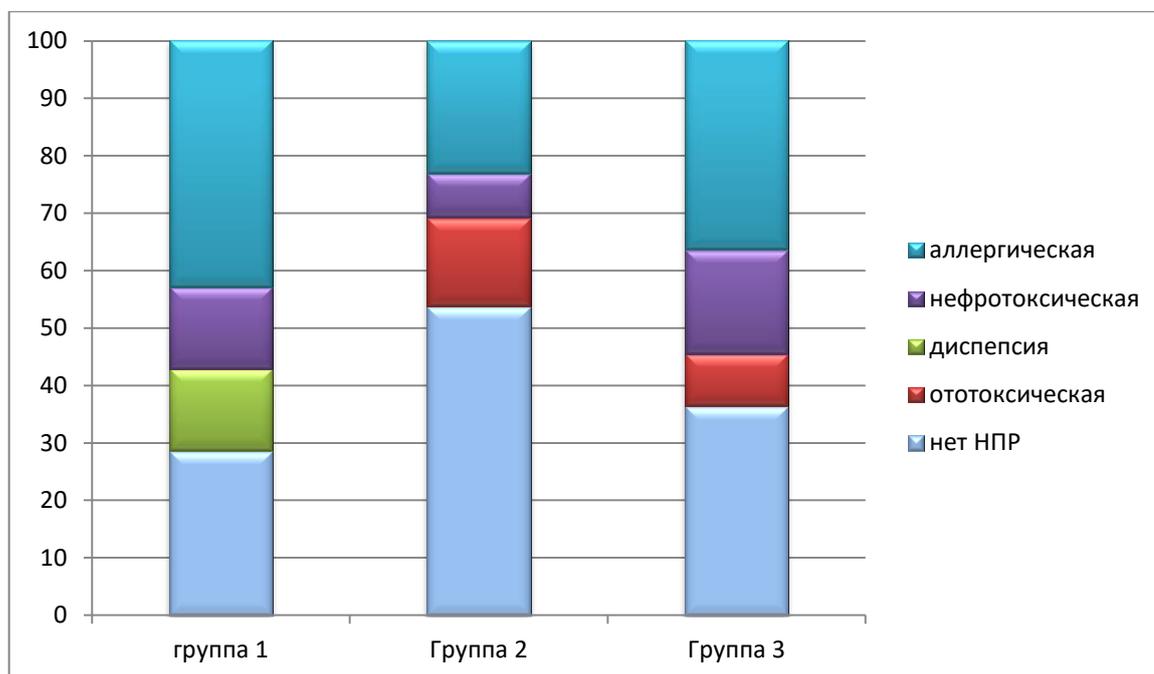


Рисунок 25 – НПР, виновником которых признан капреомицин

Амикацин

Амикацин назначали чаще в 1-й группе, в двух других группах он применялся в единичных случаях. В первой группе нежелательные побочные

реакции развились у 43,5% (95%ДИ 25,6-63,2%) пациентов, во 2-й группе у 20,0% (95%ДИ 2,0-64,0%) пациентов и в 3-й группе у 33,3% (95% ДИ 9,3-70,4%) пациентов. Статистически значимых различий в частоте НПР между группами не было.

В 1-й группе препарат назначали 23 из 82 пациентов, было зарегистрировано 4 случая (17,4% 95%ДИ 6,4-37,7%) аллергических реакций, 3 случая (13,0% 95%ДИ 3,7-33,0%) ото-вестибулотоксических реакций, один случай (4,3%, 95%ДИ 0-22,7%) диспепсии и два случая (8,7%, 95%ДИ 1,3-28,0%) нефротоксических реакций. Во 2-й группе, где амикацин был назначен 5 пациентам из 77, он вызвал ото-вестибулотоксическую реакцию у одного пациента (20,0%, 95%ДИ 2,0-64,0%) случаев. В 3-й группе амикацин назначали 6 пациентам из 80. У двоих (33,3%, 95%ДИ 9,3-70,4%) развилась ото-вестибулотоксическая реакция (рис. 26).

Отмена амикацина из-за НПР потребовалась 9 пациентам (39,1%, 95%ДИ 22,1-59,3%) в 1-й группе, одному пациенту (20,0%, 95%ДИ 2,0-64,0%) 2-й группы и двум пациентам (33,3%, 95%ДИ 9,3-70,4%) 3-й группы.

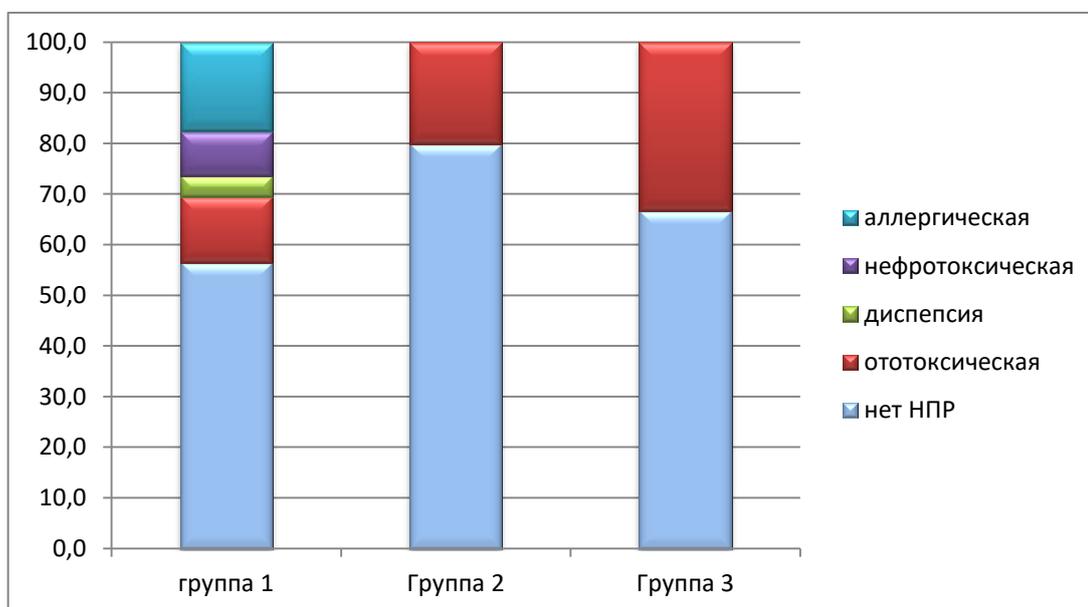


Рисунок 26 – НПР, виновником которых признан амикацин

Наиболее частой НПР при применении амикацина была ото-вестибулотоксическая реакция. Практически во всех случаях амикацин отменяли.

Более широкий спектр НПР в первой группе, по сравнению с двумя другими, скорее всего обусловлен более частым включением этого препарата в схему лечения.

Протионамид

При применении протионамида нежелательные побочные реакции развились у 34,3% (95%ДИ 24,4-45,7%) пациентов 1-й группы, 29,4% (95%ДИ 13,0-53,4%) пациентов 2-й группы и 14,3% (95%ДИ 5,1-32,1%) пациентов 3-й группы. Достоверных различий в частоте развития НПР не было.

В 1-й группе препарат применяли значительно чаще (73 из 82 пациентов). Наиболее частой нежелательной побочной реакцией была диспепсия (30,1%, 95%ДИ 24,4-45,7%), кроме того зарегистрировано по одному случаю (1,4%, 95%ДИ 0-8,1%) аллергической, гепатотоксической и кардиотоксической реакции. Во 2-й группе, где протионамид был назначен 17 пациентам из 77, он вызвал диспепсию в 29,4% (95%ДИ 13,0-53,4%) случаев. Других НПР в этой группе зарегистрировано не было. В 3-й группе протионамид назначали 28 пациентам из 80. У двух (7,1%, 95%ДИ 0,9-23,7%) он вызвал диспептическую реакцию и по одному случаю (3,6%, 95%ДИ 0-19,2%) токсического гепатита и психотической реакции (Рисунок 27).

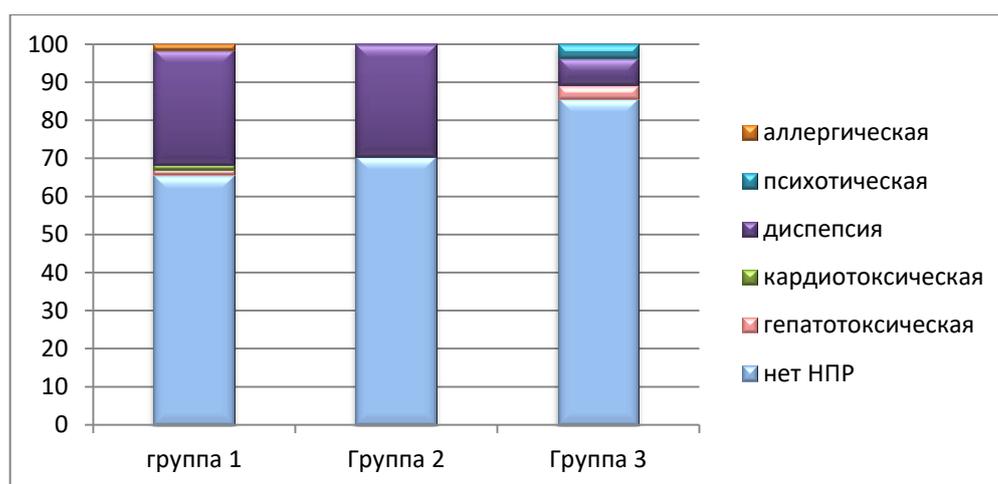


Рисунок 27 – НПР, виновником которых признан протионамид

Протионамид как препарат-виновник НПР отменили 12 пациентам (16,4%, 95%ДИ 9,5-26,7) в 1-й группе, 3 пациентам (17,7%, 95%ДИ 5,4-41,8%) 2-й группы и 4 пациентам (14,3%, 95%ДИ 5,1-32,1%) 3-й группы.

Частой НПР при применении протионамида была диспепсия (тошнота, иногда рвота) без повышения уровня печеночных ферментов. В тех случаях, когда удается купировать симптомы назначением терапии сопровождения, продолжение применения протионамида возможно.

Аминосалициловая кислота

При применении аминосалициловой кислоты развитие нежелательных побочных реакций наблюдали у 9,3% (95%ДИ 3,6-20,3%) пациентов 1-й группы, 13,2% (95%ДИ 5,3-27,8%) пациентов 2-й группы и 15,6% (95%ДИ 5,3-27,8%) пациентов 3-й группы. Различий в частоте развития НПР между группами не было.

В 1-й группе аминосалициловая кислота была включена в схему лечения 54 из 82 пациентов. С назначением препарата была связана диспепсия в трех случаях (5,6%, 95%ДИ 1,3-15,7%), было по одному случаю (1,9%, 95%ДИ 0-10,7%) аллергической и гепатотоксической реакции. Во 2-й группе, где аминосалициловая кислота была назначена 38 пациентам из 77, диспепсия отмечена в 5,3% (95%ДИ 0,5-18,2%) случаев, в 2,6% случаев (95%ДИ 0,0-14,7%) наблюдали нефротоксическую и токсическую реакцию. В 3-й группе аминосалициловую кислоту назначали 32 пациентам из 80. Зарегистрировано по два случая (6,3%, 95%ДИ 0,7-21,2%) диспептической и нефротоксической реакции и один эпизод (3,1%, 95%ДИ 0,0-17,1%) миелотоксической реакции (Рисунок 28).

Отмена аминосалициловой кислоты потребовалась 3 пациентам (5,6%, 95%ДИ 1,3-15,7%) 1-й группы, 4 пациентам (10,5%, 95%ДИ 3,6-24,7%) 2-й группы и 3 пациентам (9,4%, 95%ДИ 2,5-25,0%) 3-й группы.

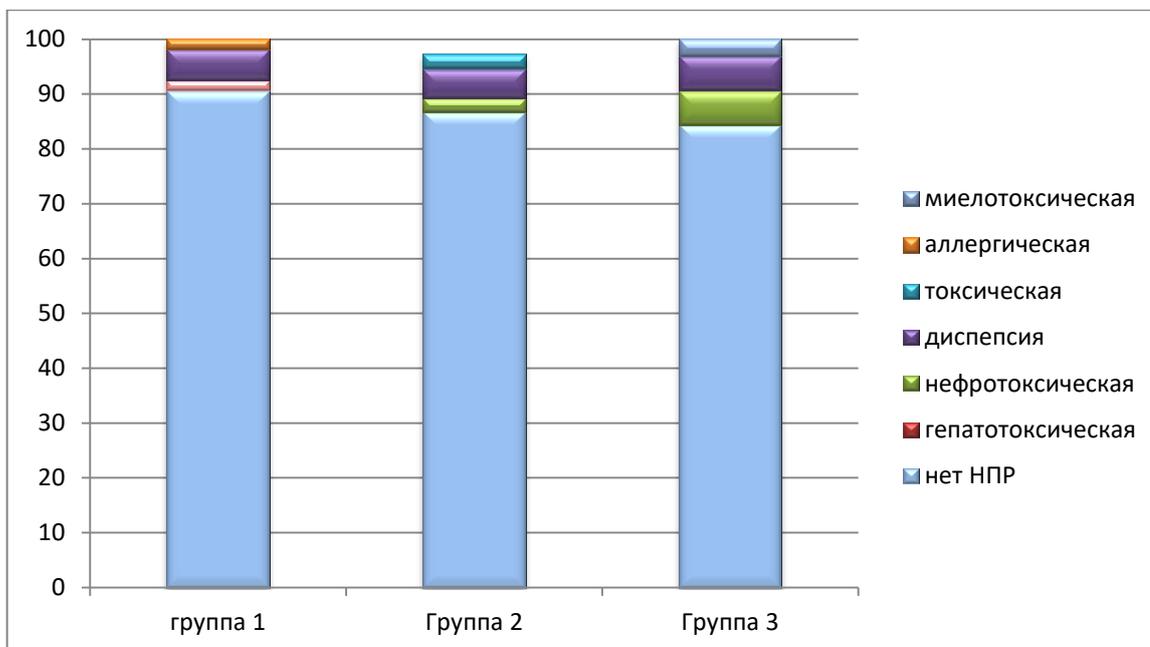


Рисунок 28 – НПР, виновником которых признан ПАСК

Наиболее частой НПР, связанной с применением аminosалициловой кислоты, была диспепсия. Большая часть пациентов переносила препарат хорошо, но при возникновении НПР продолжение его применения часто оказывалось невозможным.

Фторхинолоны

Фторхинолоны, как один из основных компонентов схемы противотуберкулезной терапии, назначали абсолютному большинству пациентов во всех трех группах: 100% пациентов 1-й группы, 94,8% пациентов 2-й группы и 81,3% пациентов 3-й группы. Причиной не включения фторхинолонов были только тяжелая НПР на препараты этой группы в анамнезе или тотальная лекарственная устойчивость МБТ ко всем фторхинолонам. Чаще всего использовали левофлоксацин и моксифлоксацин, кроме того, в 1-й группе достаточно часто применяли офлоксацин и спарфлоксацин. Другие препараты группы фторхинолонов (гатифлоксацин, ципрофлоксацин) назначали в единичных случаях.

Левофлоксацин

Назначение левофлоксацина связывали с развитием нежелательных побочных реакций у 21,7% (95%ДИ 12,1-35,8%) пациентов 1-й группы, 30,0%

(95%ДИ 14,3-52,1%) пациентов 2-й группы и 15,0% (95% ДИ 4,4-36,9%) пациентов 3-й группы. Значимых различий в частоте развития НПР между группами не было.

В 1-й группе левофлоксацин был назначен 46 из 82 пациентов. С назначением препарата была связана артралгия в шести случаях (13,0%, 95%ДИ 5,7-26,0%), в двух случаях левофлоксацин был виновником дисбактериоза (4,3%, 95%ДИ 0,4-15,3%), кроме того было по одному случаю (2,2%, 95%ДИ 0,0-12,4%) эписиндрома и кардиотоксической реакции. Во 2-й группе левофлоксацин был назначен 20 пациентам из 77, артралгия развилась в 25,0% (95%ДИ 10,8-47,3%) случаев, у одного пациента (5,0%, 95%ДИ 0,0-25,4%) левофлоксацину приписывали кардиотоксическую реакцию. В 3-й группе препарат назначали 20 пациентам из 80. Зарегистрировано три случая (15,0%, 95%ДИ 4,4-36,9%) артралгий.

Отмена левофлоксацина потребовалась 5 пациентам (10,9% ,95%ДИ 4,3-23,5%) 1-й группы, всем 6 пациентам с НПР на левофлоксацин (30,0%, 95%ДИ 14,3-52,3%) 2-й группы и всем пациентам с НПР на данный препарат (15,0%, 95%ДИ 4,4-36,9%) в 3-й группе (Рисунок 29).

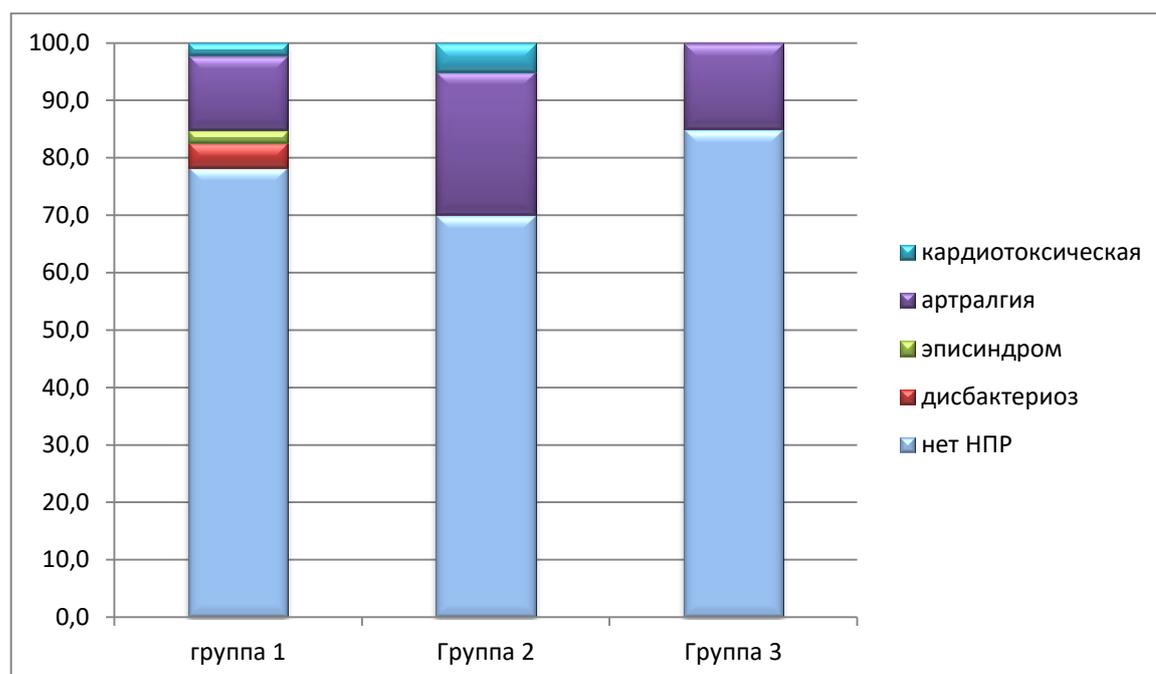


Рисунок 29 – НПР, виновником которых признан левофлоксацин

Наиболее частой нежелательной реакцией на применение левофлоксацина во всех группах была артралгия. Для купирования НПР в большинстве случаев было достаточно замены его на другой препарат группы фторхинолонов.

Моксифлоксацин

Моксифлоксацин в 1-й группе вызвал нежелательные побочные реакции у 13,5% (95%ДИ 5,4-28,5%) пациентов, во 2-й группе у 15,3% (95%ДИ 8,0-26,8%) пациентов и в 3-й группе у 10,5% (95% ДИ 4,6-21,5%) пациентов. Статистически значимых различий между группами по частоте развития НПР не было.

В 1-й группе препарат назначали 37 из 82 пациентов, было зарегистрировано два случая (5,4% 95%ДИ 0,6-18,6%) артралгии, по одному случаю (2,7%, 95%ДИ 0,0-15,1%) психотической, миелотоксической реакции и дисбактериоза. Во 2-й группе, где моксифлоксацин был назначен 59 пациентам из 77, он вызвал кардиотоксическую реакцию у 3 пациентов (5,1%, 95%ДИ 1,2-14,5%), по два эпизода диспепсии и артралгии (3,4%, 95%ДИ 2,3-12,2%) и по одному случаю (1,7%, 95%ДИ 0-9,9%) ототоксической и психотической реакции. В 3-й группе моксифлоксацин назначали 57 пациентам из 80. Зарегистрировано по одному случаю (1,8%, 95%ДИ 0,0-10,2%) аллергической, ототоксической, кардиотоксической, миелотоксической реакции, артралгии и полинейропатии (Рисунок 30).

Отмена моксифлоксацина как виновника НПР потребовалась 3 пациентам (8,1%, 95%ДИ 2,1-22,0%) в 1-й группе, 8 пациентам (13,6%, 95%ДИ 6,8-24,8%) 2-й группы и 6 пациентам (10,5%, 95%ДИ 4,6-21,5%) 3-й группы.

Спектр НПР при применении моксифлоксацина разнообразен, выделить более частые реакции, свойственные ему, затруднительно. Большинство пациентов переносили препарат удовлетворительно.

Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин редко назначали пациентам, включенным в исследование: двум пациентам 1-й группы, 4 – 2-й группы и одному пациенту 3-й группы. Была зарегистрирована одна нежелательная реакция, артралгия, у пациента 2-й группы (25,0%, 95%ДИ 3,4-71,1%), препарат был отменен.

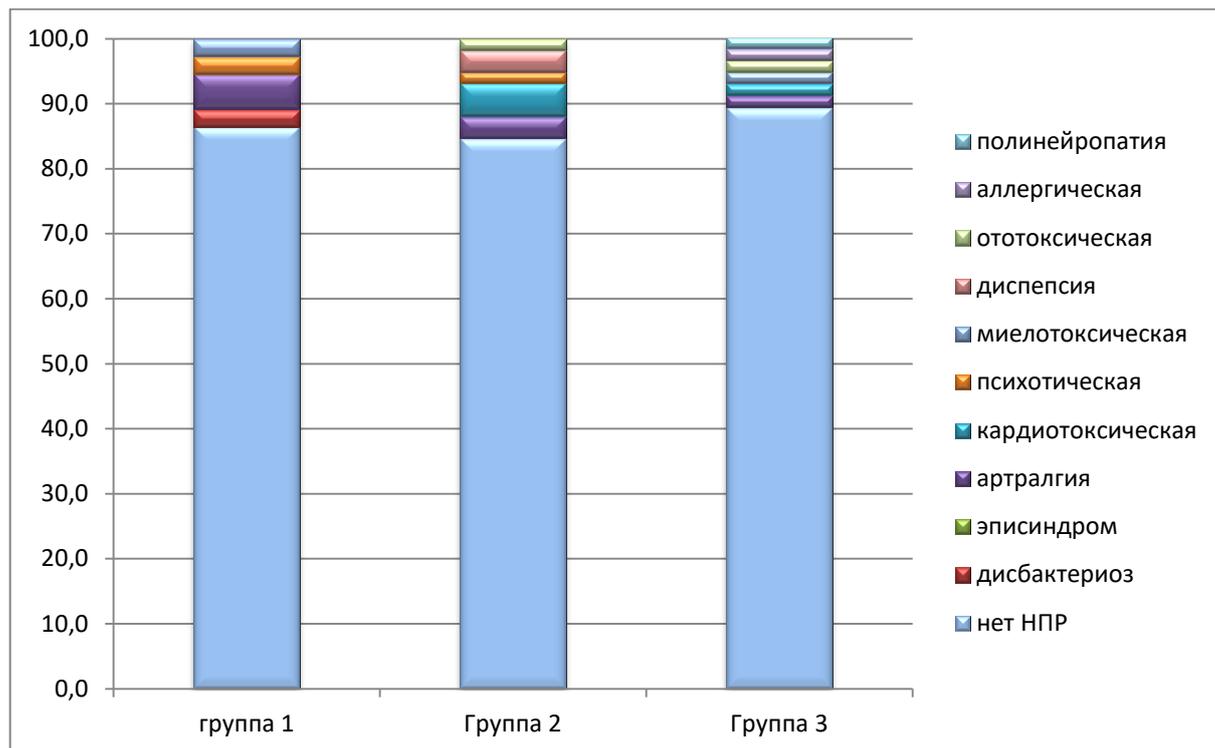


Рисунок 30 – НПР, виновником которых признан моксифлоксацин

Офлоксацин

Офлоксацин был включен в схему лечения только 10 пациентам 1-й группы, в двух других группах он не применялся. Была зарегистрирована одна нежелательная реакция в виде артралгии, потребовавшая отмены препарата (10,0%, 95%ДИ 0-42,6%).

Спарфлоксацин

Спарфлоксацин назначали 17 пациентам 1-й группы, 2 пациентам 2-й группы и одному пациенту 3-й группы. В 1-й группе было зарегистрировано две НПР (11,8%, 95%ДИ 2,0-35,6%): по одному случаю артралгии и психотической реакции (5,9%, 95%ДИ 0,0-28,9%), одну кардиотоксическую реакцию (50,0%, 95%ДИ 9,5-90,6%) наблюдали у пациента 2-й группы, в 3-й группе НПР зарегистрировано не было. Во всех случаях спарфлоксацин был отменен. Статистически значимых различий между группами исследования не выявлено.

Гатифлоксацин

Гатифлоксацин назначали 9 пациентам 1-й группы, трем пациентам 2-й группы, 1 пациенту 3-й группы. Ни одного случая НПР на данный препарат во всех трех группах зарегистрировано не было.

Циклосерин

При применении циклосерина нежелательные побочные реакции развились у 19,1% (95%ДИ 11,1-30,6%) пациентов 1-й группы, 11,9% (95%ДИ 5,6-22,8%) пациентов 2-й группы и 25,0% (95% ДИ 15,9-36,9%) пациентов 3-й группы. Статистически значимых различий между группами исследования не выявлено. Чаще всего во всех группах это были нейротоксические реакции (Рисунок 31).

В 1-й группе препарат был назначен 63 из 82 пациентов. Наиболее частой НПР была психотическая (15,9%, 95%ДИ 8,7-27,0%), кроме того зарегистрировано два случая (3,2%, 95%ДИ 0,2-11,5%) судорожного синдрома. Во 2-й группе циклосерин был назначен 59 пациентам из 77, он вызвал психотическую реакцию в 10,2% (95%ДИ 4,4-20,8%) случаев и один эпизод кардиотоксической реакции (1,7%, 95%ДИ 0-9,9%). В 3-й группе циклосерин назначали 64 пациентам из 80. У 10 пациентов (15,6%, 95%ДИ 8,5-26,6%) он вызвал психотическую реакцию, у пятерых (7,8%, 95%ДИ 3,0-17,4%) эписиндром, кроме того, с приемом циклосерина связали одну миелотоксическую реакцию (1,6%, 95%ДИ 0-9,1%).

Циклосерин как препарат-виновник НПР отменили большинству больных: 8 пациентам (12,7%, 95%ДИ 6,3-23,4%) в 1-й группе, 5 пациентам (8,5%, 95%ДИ 3,3-18,8%) 2-й группы и 11 пациентам (17,2%, 95%ДИ 9,7-28,4%) 3-й группы.

Наиболее часто во всех группах с применением циклосерина связывали нейротоксические реакции (психотические, судорожный синдром), в большинстве случаев НПР были отнесены к средней тяжести и тяжелым, препарат отменяли.

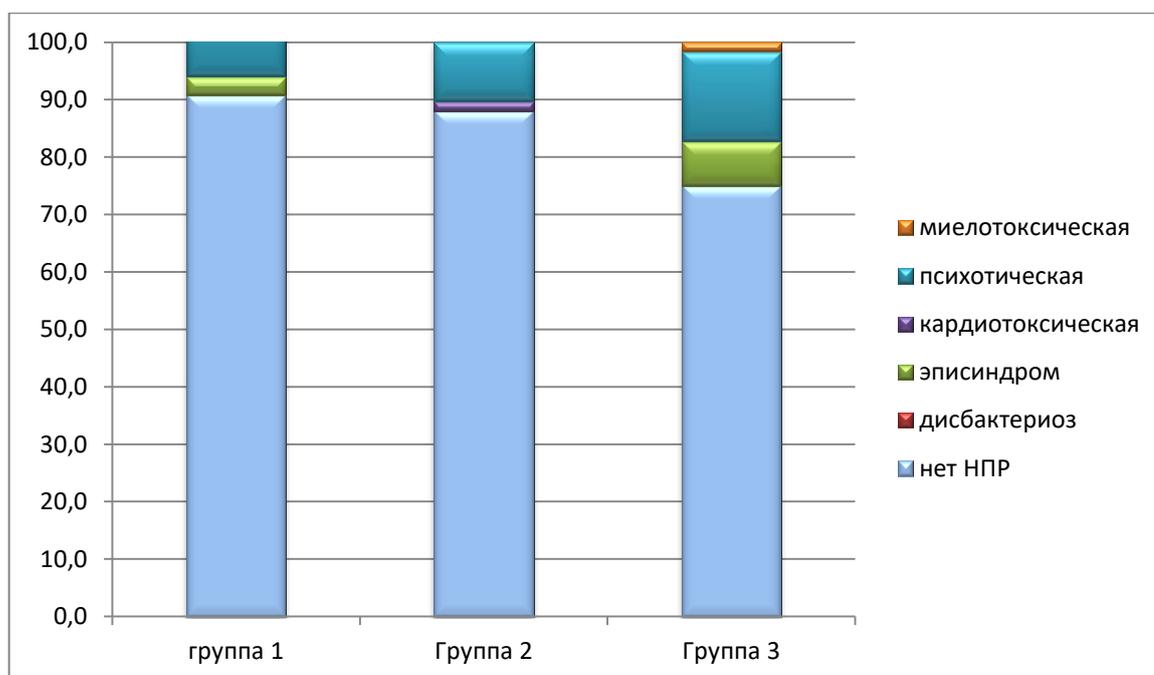


Рисунок 31 – НПР, виновником которых признан циклосерин

Азитромицин

С применением азитромицина было связано НПР у 11,1% (95%ДИ 1,9-34,1%) пациентов 1-й группы, 10,0% (95%ДИ 2,7-26,4%) пациентов 2-й группы и 17,6% (95% ДИ 8,0-33,9%) пациентов 3-й группы. Различий в частоте НПР не было.

В 1-й группе препарат был назначен 18 из 82 пациентов. Из двух зарегистрированных случаев НПР была одна аллергическая и одна психотическая реакция (5,6%, 95%ДИ 0,0-27,7%). Во 2-й группе азитромицин был назначен 30 пациентам из 77, он вызвал одну ототоксическую реакцию (3,3% ,95%ДИ 0,0-18,1%) и две кардиотоксические реакции (6,7%, 95%ДИ 0,8-22,4%). В 3-й группе азитромицин получали 34 пациента из 80. У 3 пациентов (8,8%, 95%ДИ 2,3-23,7%) он вызвал психотическую реакцию, зарегистрировано по одному случаю (2,9%, 95%ДИ 0-16,2%) гепатотоксической реакции, диспепсии и кардиотоксической реакции (Рисунок 32).

Азитромицин отменяли во всех случаях НПР: 2 пациентам (11,1%, 95%ДИ 1,9-34,1%) в 1-й группе, 3 пациентам (10,0%, 95%ДИ 2,7-26,4%) 2-й группы и 6 пациентам (17,7%, 95%ДИ 8,0-34,0%) 3-й группы.

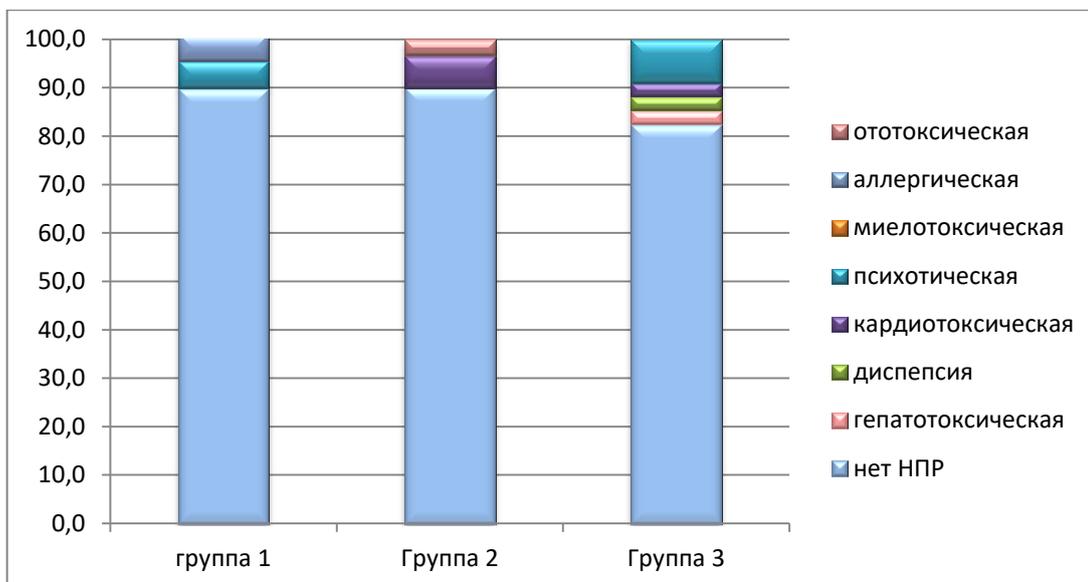


Рисунок 32 – НПР, виновником которых признан азитромицин

В целом во всех группах большая часть пациентов переносили азитромицин хорошо, однако возникающие НПР оказались неустранимыми и во всех случаях препарат-виновник отменяли.

Карбапенемы

Меропенем или имипенем/циластатин включали в схему лечения только пациентам 2-й и 3-й группы. При применении карбапенемов нежелательные побочные реакции развились у 4,0% (95%ДИ 0-21,1%) пациентов 2-й группы и 57,1% (95% ДИ 25,0-84,3%) пациентов 3-й группы. Во 2-й группе меропенем был назначен 25 пациентам из 77. У одного пациента (4,0%, 95%ДИ 0-21,1%) он вызвал местную реакцию. Других НПР во 2-й группе не было. В 3-й группе карбапенемы назначали 7 пациентам из 80, среди них зарегистрировано по одному случаю (14,3%, 95%ДИ 0,5-53,4%) аллергической реакции, диспепсии, нефротоксической реакции и кардиотоксической реакции. Меропенем/имипенем отменили всем пациентам, у которых НПР была связана с приемом этого препарата (Рисунок 33).

Значительные различия в частоте НПР, связанных с приемом карбапенемов, не могут быть объяснены разной частотой их применения во 2-й и 3-й группе и требуют уточнения. Возможной причиной может являться то обстоятельство, что

все пациенты с НПР на карбапенемы в третьей группе имели тяжелый коморбидный фон.

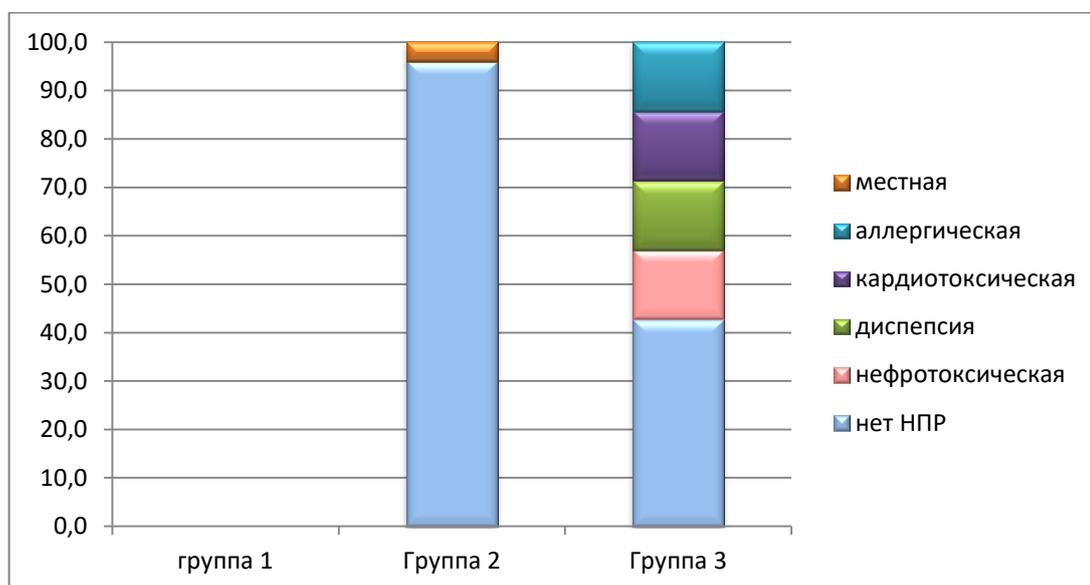


Рисунок 33 – НПР, виновником которых признан меропенем или имипенем/циластатин

Амоксиклав

Амоксиклав в комплексе с карбапенемами назначали только трём пациентам 3-й группы. У одного из них (33,3%, 95%ДИ 5,6-79,8%) препарат вызвал аллергическую реакцию и был отменен.

Линезолид

Линезолид включали в схему лечения только у пациентов 2-й и 3-й группы. При применении линезолида нежелательные побочные реакции развились у 14,3% (95%ДИ 8,0-24,0%) пациентов 2-й группы и 7,6% (95% ДИ 3,2-15,9%) пациентов 3-й группы. Статистически значимых различий в частоте НПР между группами не было.

Во 2-й группе, где назначение линезолида было определяющим при формировании группы, препарат был назначен всем 77 пациентам. Он вызвал полинейропатию в 6,5% (95%ДИ 2,5-14,7%) случаев и миелотоксическую реакцию в 7,8% (95%ДИ 3,3-16,3%). В 3-й группе линезолид назначали 79 пациентам из 80. У 3 пациентов (3,8%, 95%ДИ 0,9-11,0%) он вызвал

миелотоксическую реакцию, кроме того было по одному случаю (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,5%) аллергической реакции, полинейропатии и токсического действия на зрение (Рисунок 34).

Линезолид как препарат-виновник НПР отменили всем 11 пациентам (14,3%, 95%ДИ 8,0-24,0%) во 2-й группе и 6 пациентам (7,6%, 95% ДИ 3,2-15,9%) 3-й группы.

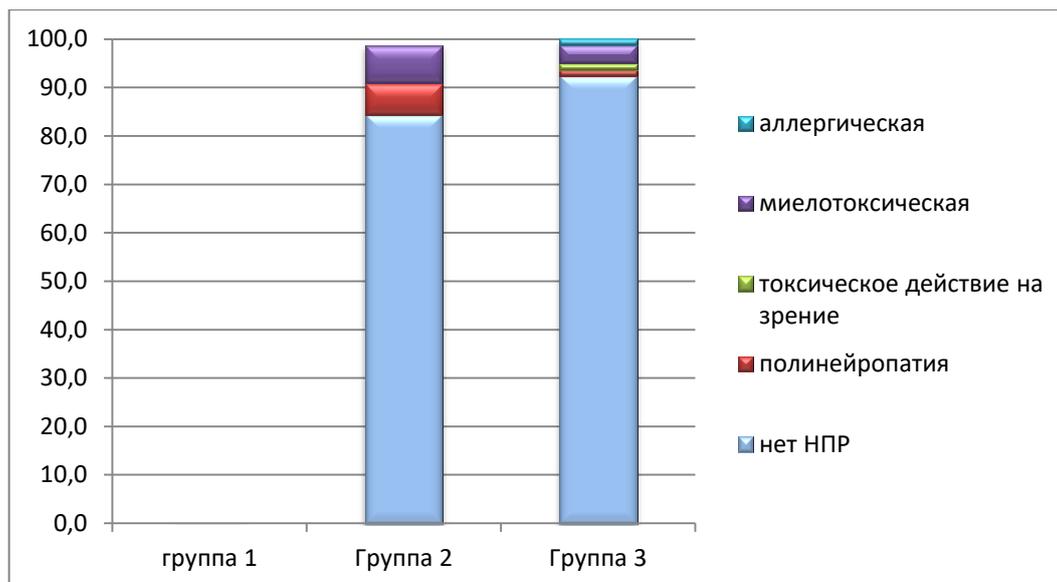


Рисунок 34 – НПР, виновником которых признан линезолид

Специфичными НПР для линезолида были полинейропатия и миелотоксическая реакция. Ухудшение зрения, связанное с применением линезолида, было зарегистрировано только у одного пациента 3-й группы, принимавшего линезолид. Во всех случаях НПР были неустраняемыми и препарат-виновник был отменен.

Бедаквилин

Бедаквилин включали в схему лечения только пациентам 3-й группы. Назначение бедаквилина было определяющим при формировании группы, препарат был назначен всем 80 пациентам. Ни одной НПР, безоговорочно связанной с приемом бедаквилина у пациентов основной группы зарегистрировано не было. Возможно, это связано с высокой мотивацией пациентов к сохранению препарата в схеме лечения. Кроме того, возникшие у

части пациентов кардиотоксические реакции в виде удлинения интервала QT на ЭКГ устранялись после отмены фторхинолонов и были приписаны им. Возможно, имел значение недостаточный размер выборки. Для более детального изучения НПР у пациентов, принимающих линезолид и бедаквилин, был проведен дополнительный анализ с включением 134 пациентов (80 из основной группы и 54, обследованных дополнительно), отраженный в главе 3.

4.3 НПР, вызванные несколькими противотуберкулезными препаратами

Отдельного внимания заслуживают нежелательные реакции, единственный препарат-виновник которых окончательно установлен не был. Подобная ситуация достаточно часто имеет место при полихимиотерапии туберкулеза, когда одновременно используют 4-5 препаратов со сходными вариантами возможных побочных реакций [15].

Легкие НПР, вызванные несколькими препаратами

Часть таких реакций – легкие НПР I степени тяжести, виновником которых могли быть несколько или все включенные в схему лечения препараты. Такие НПР не требовали отмены препаратов и были купированы за счет назначения терапии сопровождения или самостоятельно. К таким реакциям были отнесены аллергические реакции без клинической симптоматики с незначительным повышением уровня эозинофилов в периферической крови, минимальное повышение уровня (до 2 нормальных значений) трансаминаз в биохимическом анализе крови, незначительное отклонение от нормы в показателях общего анализа мочи, легкая тошнота, минимальные колебания настроения или другие легкие проявления нейротоксической реакции, не ухудшающие качество жизни, кандидозный стоматит или вульво-вагинит.

Такие реакции за счет используемых препаратов только основного ряда в 1-й группе были зарегистрированы у 2,7% больных (95%ДИ 0,2-9,8%), во 2-й группе – у 2,9% (95%ДИ 0,2-10,7%). В 3-й группе легких НПР, обусловленных только препаратами 1 ряда, зарегистрировано не было (Рисунок 35).

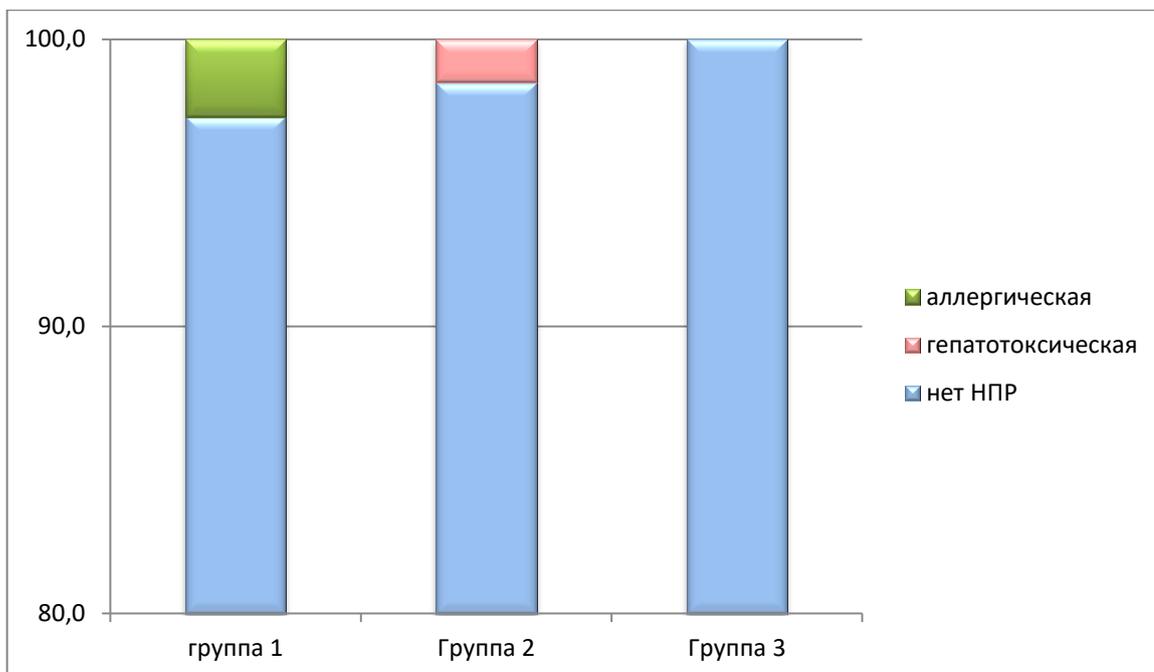


Рисунок 35 – Легкие НПР, виновниками которых признаны несколько препаратов основного ряда

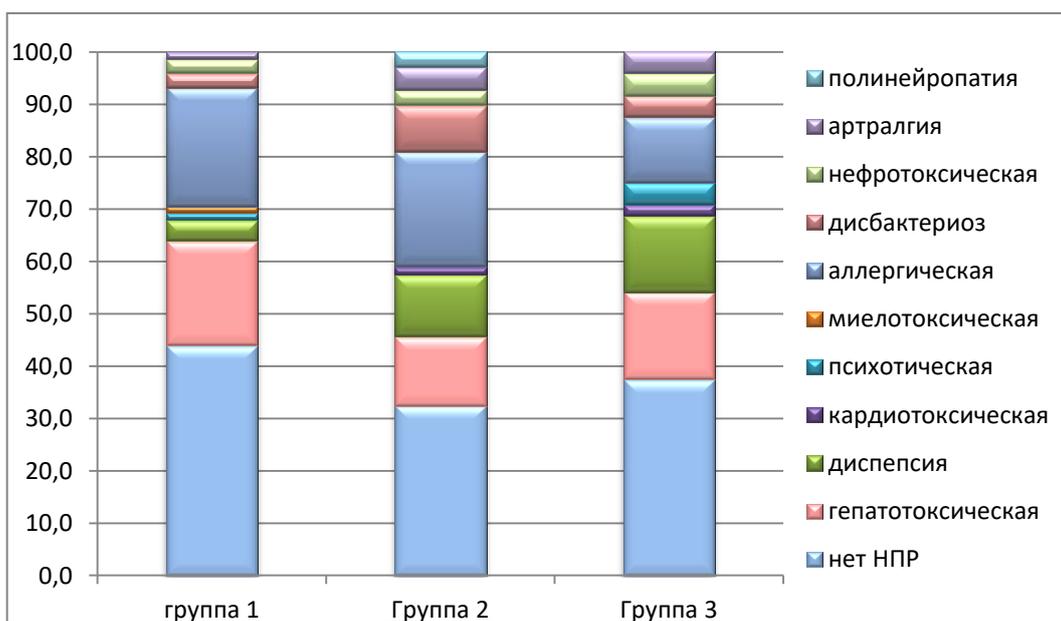


Рисунок 36 – легкие НПР, виновниками которых признаны несколько препаратов основного и резервного ряда

Легкие НПР на фоне лечения сочетанием препаратов основного и резервного ряда и не требовавшие отмены терапии были зарегистрированы у 56,0% пациентов 1-й группы (95%ДИ 44,7-66,7%), у 67,5% пациентов 2-й группы

(95%ДИ 55,8-77,6%) и у 62,5% (95%ДИ 55,8-77,6%) пациентов 3-й группы (Рисунок 36).

Сочетанием препаратов только резервного ряда с неустановленным единственным препаратом-виновником были вызваны легкие НПР у 7,3% (95%ДИ 3,1-15,4%) пациентов 1-й группы, у 44,2% (95%ДИ 33,6-55,3%) пациентов 2-й группы и у 75,0% (95%ДИ 64,5-83,3%) пациентов 3-й группы (Рисунок 37).

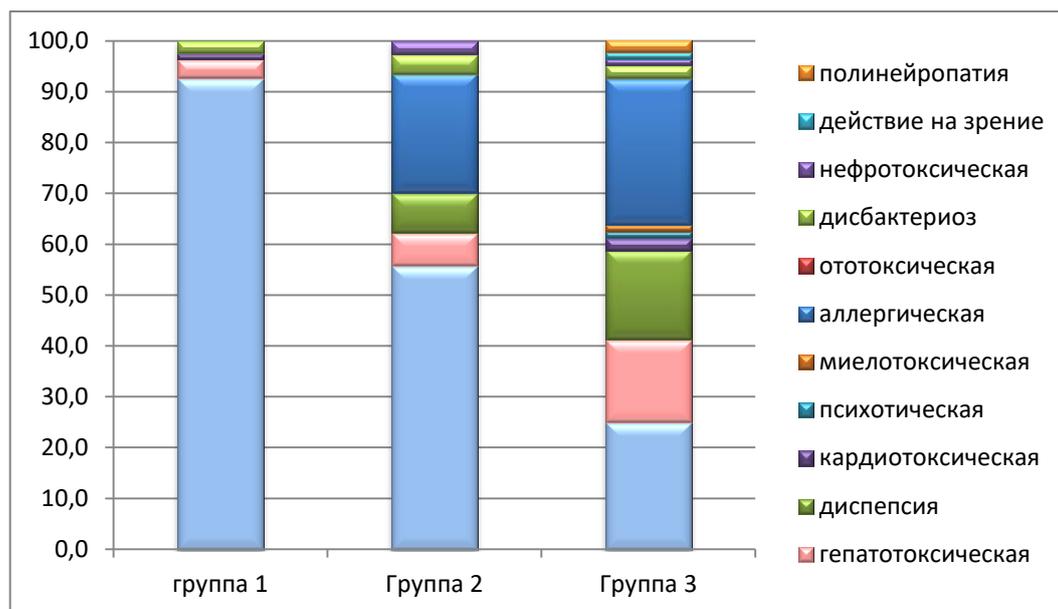


Рисунок 37 – Легкие НПР, виновниками которых признаны несколько препаратов резервного ряда

Тяжелые НПР, вызванные несколькими препаратами

Другая группа НПР с неустановленным единственным препаратом-виновником – тяжелые или средней тяжести НПР, потенциальным виновником которых мог быть не один, а несколько противотуберкулезных препаратов, назначенных больному. В этом случае отменяли все подозреваемые препараты или временно прекращали противотуберкулезную терапию.

Таких реакции в 1-й группе на фоне лечения сочетанием препаратов только основного ряда зарегистрировано не было, во 2-й группе их наблюдали у 1,5% пациентов (95%ДИ 0,0-8,6%), в 3-й группе – у 2,1% пациентов (95%ДИ 0,0-11,9%) (Рисунок 38).

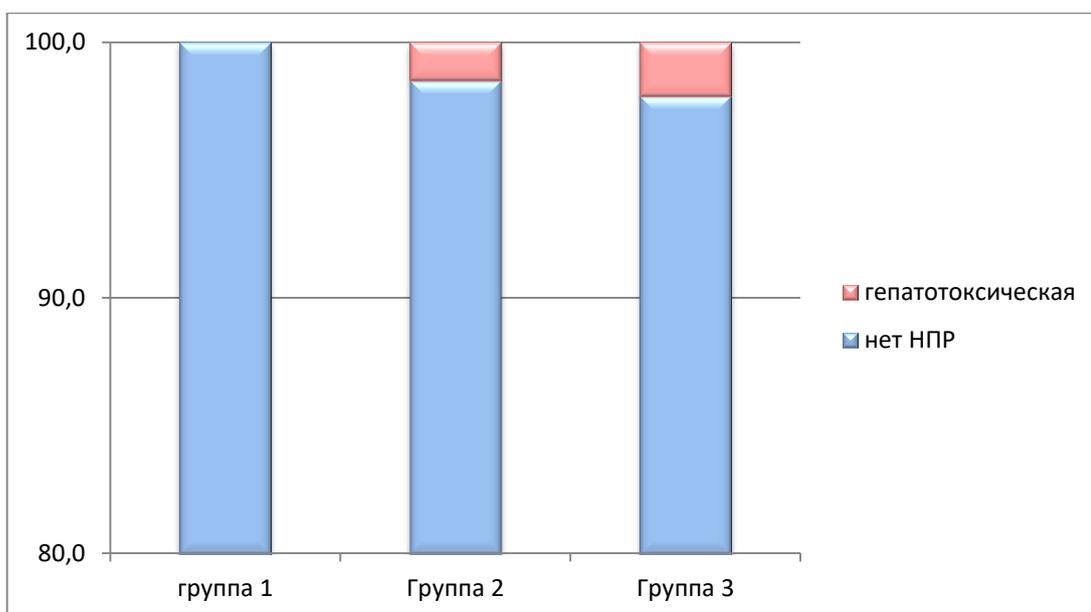


Рисунок 38 – Тяжелые НПР, виновниками которых признаны несколько препаратов основного ряда

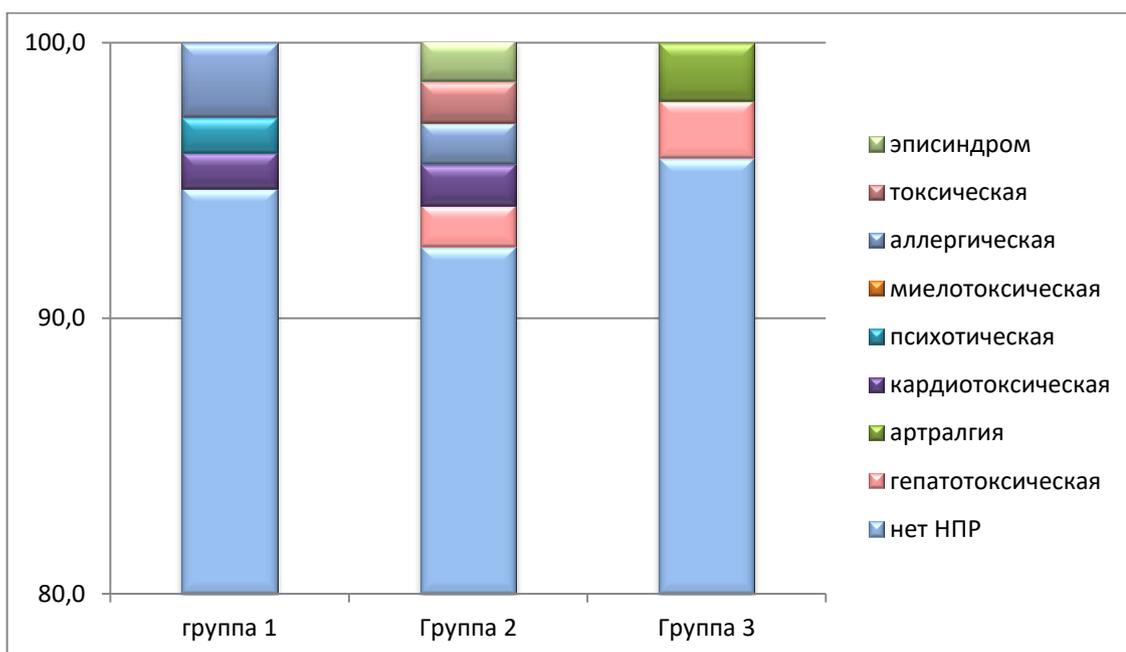


Рисунок 39 – Тяжелые НПР, виновниками которых признаны несколько препаратов основного и резервного ряда

Средней тяжести и тяжелые НПР на фоне лечения сочетанием препаратов основного и резервного ряда, потребовавшие отмены нескольких препаратов, отмечены у 5,3% пациентов 1-й группы (95%ДИ 1,7-13,3%), у 7,4% пациентов 2-й

группы (95%ДИ 2,8-16,5%) и у 4,2% (95%ДИ 0,4-14,8%) пациентов 3-й группы (Рисунок 39).

Сочетанием препаратов только резервного ряда с неустановленным единственным препаратом-виновником были вызваны НПР III-IV степени тяжести у 7,3% (95%ДИ 3,1-15,4%) пациентов 1-й группы, у 5,2% (95%ДИ 1,6-13,0%) пациентов 2-й группы и у 5,0% (95%ДИ 1,6-12,6%) пациентов 3-й группы (Рисунок 40).

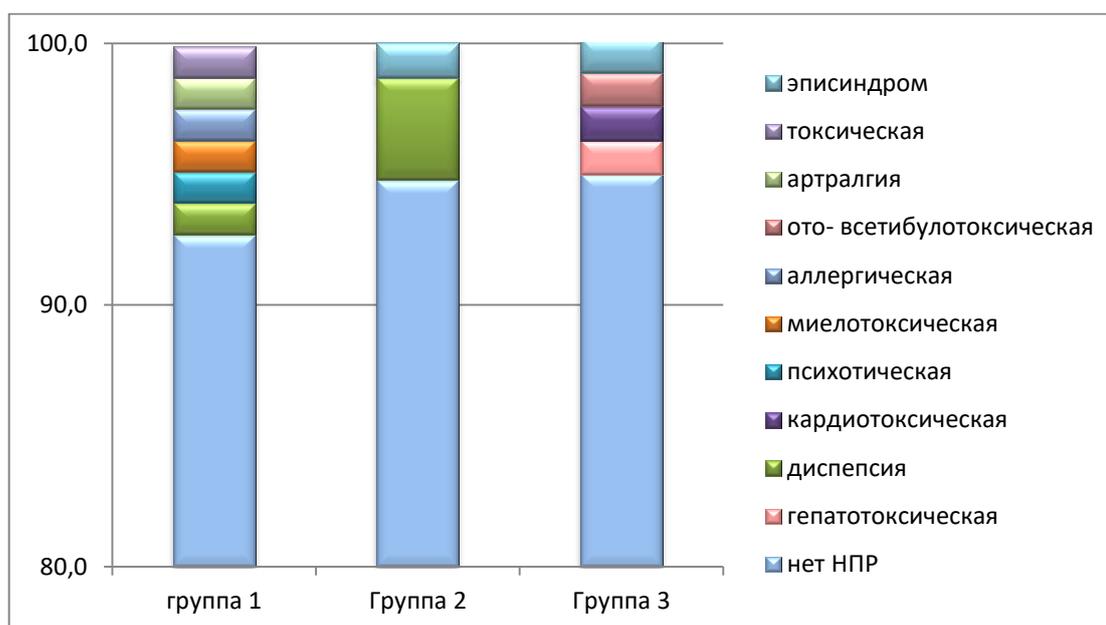


Рисунок 40 – Тяжелые НПР, виновниками которых признаны несколько препаратов резервного ряда

Различия в спектре НПР в некоторой степени зависели от разной частоты, с которой назначались препараты в группах. Необходимость обеспечить без применения новых препаратов достаточную по количеству и учитывающую спектр лекарственной устойчивости МБТ схему в 1-й группе пациентов явилась причиной более частого назначения изониазида в высоких дозах, рифампицина (до получения данных об устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам), пипразинамида, этамбутола, протионамида, амикацина, левофлоксацина, спарфлоксацина.

Данные о частоте назначения каждого противотуберкулезного препарата в трех группах пациентов основного этапа исследования приведены в Таблице 15.

Изониазид в дозе 0,9 в сутки перорально назначали 80,5% пациентов (95%ДИ 70,9-87,7%) в 1-й группе против 49,4% (95%ДИ 38,5-60,3%) во 2-й группе и 18,8% (95%ДИ 11,6-28,8%) в 3-й группе. Различия по этому показателю между всеми группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Рифампицин назначали до получения результатов чувствительности МБТ 40,2% (95%ДИ 30,3-51,1%) больных в 1-й группе, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем во 2-й (11,7%, 95%ДИ 6,1-21,0%) и в 3-й группе (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,4%).

Пиразинамид получали 76,8% пациентов (95%ДИ 66,6-84,7%) в 1-й группе, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем во 2-й (35,1%, 95%ДИ 25,3-46,2%) и в 3-й группе (32,5%, 95%ДИ 23,2-43,4%).

Этамбутол был назначен 59,8% пациентов (95%ДИ 48,9-69,7%) в 1-й группе, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем во 2-й (36,4%, 95%ДИ 26,5-47,5%) и в 3-й группе (26,3%, 95%ДИ 17,8-36,9%).

Протионамид назначали 89,0% пациентов (95%ДИ 80,2-94,3%) в 1-й группе, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем во 2-й (22,1%, 95%ДИ 14,2-32,6%) и в 3-й группе (35,0%, 95%ДИ 25,4-45,9%).

Амикацин был включен в схему 28,0% пациентов 1-й группы (95%ДИ 19,4-38,6%), что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем во 2-й группе (6,5%, 95%ДИ 2,5-14,7%) и в 3-й группе (7,5%, 95%ДИ 3,2-15,7%).

Левифлоксацин назначали 56,1% пациентов (95%ДИ 45,3-66,3%) в 1-й группе, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем во 2-й (26,0%, 95%ДИ 17,4-36,8%) и в 3-й группе (25,0%, 95%ДИ 16,7-35,6%).

Спарфлоксацин назначали 20,7% пациентов, (95%ДИ 13,3-30,8%) в 1-й группе, в двух других группах его назначали в единичных случаях: 2,6% (95%ДИ 0,2-9,5%) во 2-й группе и 1,3% (95%ДИ 0,0-7,4%) – в 3-й группы.

Пациентам 1-й группы достоверно реже ($p < 0,05$) включали в схему лечения моксифлоксацин (только 45,1% пациентов, 95% ДИ 34,8-55,9%), тогда его назначали 76,6% (95%ДИ 66,0-84,8%) пациентов во 2-й группе и 71,3% (95%ДИ

60,5-80,1%) в 3-й группе. Статистически значимой разницы в частоте назначения других препаратов не было.

Таблица 15 – Частота применения препаратов в каждой из групп исследования

Препарат	Группа 1 (n = 82)			Группа 2 (n = 77)			Группа 3 (n = 80)		
	абс	%	95%ДИ	абс	%	95%ДИ	абс	%	95%ДИ
H	66	80,5	70,9–87,7	38	49,4	38,5–60,3	15	18,8	11,6–28,8
R	33	40,2	30,3–51,1	9	11,7	6,1–21,0	1	1,3	0–7,4
S	1	1,2	0–7,2	–	–	–	1	1,3	0–7,4
Z	63	76,8	66,6–84,7	27	35,1	25,3–46,2	26	32,5	23,2–43,4
E	49	59,8	48,9–69,7	28	36,4	26,5–47,5	21	26,3	17,8–36,9
Km	14	17,1	10,3–26,8	8	10,4	5,1–19,4	12	15,0	8,6–24,6
Et	73	89,0	80,2–94,3	17	22,1	14,2–32,6	28	35,0	25,4–45,9
Cm	7	8,5	3,9–16,9	13	16,9	10,0–26,9	11	13,8	7,7–23,1
Am	23	28,0	19,4–38,6	5	6,5	2,5–14,7	6	7,5	3,2–15,7
Pas	54	65,9	55,1–75,2	38	49,4	38,5–60,3	32	40,0	30,–51,0
Lfx	46	56,1	45,3–66,3	20	26,0	17,4–36,8	20	25,0	16,7–35,6
Cfx	2	2,4	0,2–9,0	4	5,2	1,6–13,0	1	1,3	0–7,4
Ofx	10	12,2	6,57–21,2	–	–	–	–	–	–
Mfx	37	45,1	34,8–55,9	59	76,6	66,0–84,8	57	71,3	60,5–80,1
Sfx	17	20,7	13,3–30,8	2	2,6	0,2–9,5	1	1,3	0–7,4
Gfx	9	11,0	5,7–19,8	3	3,9	0,9–11,3	1	1,3	0–7,4
Cs	63	76,8	66,6–84,7	59	76,6	66,0–84,8	64	80,0	70,0–87,4
Lzd	0	0,0	–	77	100,0	94,3–100	79	98,8	92,6–100
Az	18	22,0	14,3–32,1	30	39,0	28,8–50,1	34	42,5	32,3–53,4
Bdq	–	–	–	–	–	–	80	100,0	94,5–100
Mp	–	–	–	25	32,5	23,0–43,6	7	8,8	4,0–17,2
Am/Cl	–	–	–	–	–	–	3	3,8	0,8–10,9

Обобщенные сведения о частоте НПР, связанных с приемом того или иного препарата и данные о частоте отмены противотуберкулезных препаратов приведены в Таблице 16.

Таблица 16 – Частота отмены противотуберкулезных препаратов из-за нежелательных побочных реакций

Препарат	Частота назначения препарата		Частота НПР, связанных с приемом препарата		Частота отмены препарата	
	%	95%ДИ	%	95%ДИ	%	95%ДИ
Группа 1						
H	80,5	70,9–87,7	9,1	3,9–18,8	1,5	0,0–8,9
R	40,2	30,3–51,1	12,1	4,2–27,9	12,1	4,2–27,9
S	1,2	0–7,2	–	–	–	–
Z	76,8	66,6–84,7	57,1	44,9–68,6	9,5	4,1–19,6
E	59,8	48,9–69,7	2,0	0,0–11,7	2,0	0,0–11,7
Km	17,1	10,3–26,8	50,0	26,8–73,2	35,7	16,2–61,4
Et	89,0	80,2–94,3	34,3	24,4–45,7	16,4	9,5–26,7
Cm	8,5	3,9–16,9	71,4	35,2–92,4	71,4	35,2–92,4
Am	28,0	19,4–38,6	43,5	25,6–63,2	39,1	22,1–59,3
Pas	65,9	55,1–75,2	9,3	3,6–20,3	5,6	1,3–15,7
Lfx	56,1	45,3–66,3	21,7	12,1–35,8	0,9% ,95%	4,3–23,5
Cfx	2,4	0,2–9,0	–	–	–	–
Ofx	12,2	6,57–21,2	10,0	0,0–42,6	10,0	0,0–42,6
Mfx	45,1	34,8–55,9	13,5	5,4–28,5	8,1	2,1–22,0
Sfx	20,7	13,3–30,8	11,8	2,0–35,6	11,8	2,0–35,6
Gfx	11,0	5,7–19,8	–	–	–	–
Cs	76,8	66,6–84,7	19,1	11,1–30,6	12,7	6,3–23,4
Lzd	–	–	–	–	–	–
Az	22,0	14,3–32,1	11,1	1,9–34,1	11,1	1,9–34,1
Bdq	–	–	–	–	–	–
Mp	–	–	–	–	–	–
Am/Cl	–	–	–	–	–	–
Группа 2						
H	49,4	38,5–60,3	10,5	3,6–24,7	10,5	3,6–24,7
R	11,7	6,1–21,0	22,2	3,6–24,7	22,2	3,6–24,7
S	–	–	–	–	–	–
Z	35,1	25,3–46,2	85,2	66,9–94,7	7,4	1,0–24,5
E	36,4	26,5–47,5	3,6	0,0–19,2	3,6	0,0–19,2
Km	10,4	5,1–19,4	50,0	21,5–78,5	25,0	6,3–59,9
Et	22,1	14,2–32,6	29,4	13,0–53,4	17,7	5,4–41,8
Cm	16,9	10,0–26,9	46,2%	23,2–70,9	46,2%,	23,2–70,9
Am	6,5	2,5–14,7	20,0	2,0–64,0	20,0	2,0–64,0
Pas	49,4	38,5–60,3	13,2	5,3–27,8	10,5	3,6–24,7
Lfx	26,0	17,4–36,8	30,0	14,3–52,1	30,0	14,3–52,3
Cfx	5,2	1,6–13,0	25,0	3,4–71,1	25,0	3,4–71,1
Ofx	–	–	–	–	–	–
Mfx	76,6	66,0–84,8	15,3	8,0–26,8	13,6	6,8–24,8
Sfx	2,6	0,2–9,5	50,0	9,5–90,6	50,0	9,5–90,6
Gfx	3,9	0,9–11,3	–	–	–	–
Cs	76,6	66,0–84,8	11,9	5,6–22,8	8,5	3,3–18,8
Lzd	100,0	94,3–100	14,3	8,0–24,0	14,3	8,0–24,0

Продолжение таблицы 16

Препарат	Частота назначения препарата		Частота НПР, связанных с приемом препарата		Частота отмены препарата	
	%	95%ДИ	%	95%ДИ	%	95%ДИ
Lzd	100,0	94,3–100	14,3	8,0–24,0	14,3	8,0–24,0
Az	39,0	28,8–50,1	10,0	2,7–26,4	10,0	2,7–26,4
Bdq	–	–	–	–	–	–
Mp	32,5	23,0–43,6	4,0	0,0–21,1	4,0	0,0–21,1
Am/Cl	–	–	–	–	–	–
Группа 3						
H	18,8	11,6–28,8	6,7	0–31,8	6,7	0–31,8
R	1,3	0–7,4	–	–	–	–
S	1,3	0–7,4	–	–	–	–
Z	32,5	23,2–43,4	88,5	66,9–94,7	26,9	13,5–46,3
E	26,3	17,8–36,9	4,8	0,0–24,4	4,8	0,0–24,4
Km	15,0	8,6–24,6	66,7	38,8–85,5	50,0	25,4–74,6
Et	35,0	25,4–45,9	14,3	5,1–32,1	14,3	5,1–32,1
Cm	13,8	7,7–23,1	63,6	35,2–85,0	54,6	28,0–78,8
Am	7,5	3,2–15,7	33,3	9,3–70,4	33,3	9,3–70,4
Pas	40,0	30,–51,0	15,6	5,3–27,8	9,4	2,5–25,0
Lfx	25,0	16,7–35,6	15,0	4,4–36,9	15,0	4,4–36,9
Cfx	1,3	0–7,4	–	–	–	–
Ofx	–	–	–	–	–	–
Mfx	71,3	60,5–80,1	10,5	4,6–21,5	10,5	4,6–21,5
Sfx	1,3	0–7,4	–	–	–	–
Gfx	1,3	0–7,4	–	–	–	–
Cs	80,0	70,0–87,4	25,0	15,9–36,9	17,2	9,7–28,4
Lzd	98,8	92,6–100	7,6	3,2–15,9	7,6	3,2–15,9
Az	42,5	32,3–53,4	17,6	8,0–33,9	17,6	8,0–33,9
Bdq	100,0	94,5–100	–	–	–	–
Mp	8,8	4,0–17,2	57,1	25,0–84,3	57,1	25,0–84,3
Am/Cl	3,8	0,8–10,9	33,3	5,6–79,8	33,3	5,6–79,8

Резюме

Наиболее безопасными из применяемых противотуберкулезных препаратов оказались изониазид, этамбутол и бедаквлин. При применении изониазида нежелательные побочные реакции развились у 9,1% (95%ДИ 3,9-18,8%) пациентов 1-й группы, 10,5% (95%ДИ 3,6-24,7%) пациентов 2-й группы и 6,7%, (95%ДИ 0,0-31,8%) пациентов 3-й группы. Этамбутол вызвал НПР в 1-й группе у 2,0% пациентов, (95%ДИ 0,0-11,7%), во 2-й группе у 3,6%, (95%ДИ 0,0-19,2%) и в 3-й группе – у 4,8%, (95%ДИ 0,0-24,4%). Нежелательных побочных реакций,

определенно связанных с бедаквилином, у пациентов основной группы зарегистрировано не было.

Пиразинамид, аминогликозиды и капреомицин чаще других препаратов вызвали НПР. Пиразинамид был признан препаратом-виновником нежелательных побочных реакций у 57,1% (95%ДИ 44,9-68,6%) пациентов 1-й группы, 85,2% (95%ДИ 66,9-94,7%) пациентов 2-й группы и 88,5% (95% ДИ 66,9-94,7%) пациентов 3-й группы. Канамицин в 1-й группе вызвал НПР у 50,0% (95%ДИ 26,8-73,2%) пациентов, во 2-й группе так же у 50,0% (95%ДИ 21,5-78,5%) пациентов, в 3-й группе у 66,7% (95% ДИ 38,8-85,5%) пациентов. Амикацин в первой группе стал причиной НПР у 43,5% (95%ДИ 25,6-63,2%) пациентов, во 2-й группе у 20,0% (95%ДИ 2,0-64,0%) пациентов и в 3-й группе у 33,3 % (95% ДИ 9,3-70,4%). Капреомицин в 1-й группе вызвал нежелательные побочные реакции у 71,4% (95%ДИ 35,2-92,4%) пациентов, во 2-й группе у 46,2% (95%ДИ 23,2-70,9%) пациентов и в 3-й группе у 63,6% (95% ДИ 35,2-85,0%) пациентов.

Достоверных различий между группами по частоте развития НПР, связанных с отдельными препаратами не было. Различие по частоте НПР при применении карбапенемов между 2-й и 3-й группами (4,0% и 57,1% соответственно) выявлены на малых цифрах, при различной частоте назначения данной группы препаратов (25 чел. (32,5%) во 2-й группе и 7 чел. (8,8%) в 3-й группе) и требуют уточнения.

Кроме того, полученные данные позволяют выделить отдельные НПР или группы реакций, характерные для конкретных противотуберкулезных препаратов. Так протионамид чаще других вызывает диспепсию, пиразинамид – гиперурикемию (до 70,4%) и артралгии (до 7,7%), аминогликозиды – ото- или вестибулотоксическую реакцию (до 58,3%), капреомицин – бессимптомную эозинофилию (до 42,9%) и нефропатию (до 14,3%), левофлоксацин – артралгию (до 25,0%), циклосерин – нейротоксические реакции: психотические реакции разной степени тяжести (до 15,9%) и судорожный синдром (до 7,8%), линезолид – полинейропатию (до 6,5%) и миелотоксические реакции (до 7,8%). Увеличение частоты назначения этих препаратов заведомо приведет к увеличению частоты

связанных с ними НПР. Поэтому необходимо более детальное предварительное обследование для исключения противопоказаний к применению и тщательный мониторинг специфичных для каждого препарата реакций.

При оценке вклада НПР, связанных с применением новых препаратов в общую картину НПР в нашем исследовании оказалось, что частота НПР на линезолид составила 14,3% (95%ДИ 8,0-24,0%) в группе с включением в схему лечения линезолида и 7,6% (95%ДИ 3,2–15,9%) в группе с включением линезолида и бедаквилина. Во всех случаях НПР линезолид был отменен. НПР, связанных с приемом бедаквилина в основной группе исследования зарегистрировано не было.

Таким образом, новые противотуберкулезные препараты не приводят к достоверному увеличению частоты НПР или к увеличению степени их тяжести. Это позволяет широко распространить новые режимы этиотропной терапии туберкулеза среди пациентов всех возрастов и при наличии различных коморбидных заболеваний.

ГЛАВА 5. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В исследование безопасности и переносимости различных режимов лечения больных туберкулезом органов дыхания были включены 239 пациентов, разделенные на 3 группы в зависимости от схемы лечения:

1 группа – 82 (34,3%) пациента с МЛУ возбудителя, получали лечение с применением препаратов основного и резервного ряда.

2 группа – 77 (32,2%) пациентов, у которых в схему лечения был включен линезолид.

3 группа – 80 (33,5%) человек, получали лечение с применением, помимо других препаратов, линезолида и бедаквилина.

Завершили интенсивную фазу химиотерапии в стационаре 126 (52,7%) пациентов: 43 (52,4%) из 1-й группы, 47 (61,0%) из 2-й группы, 36 (45,0%) пациентов 3-й группы. Из остальных пациентов 61 (25,5%) был переведен в другой стационар и там продолжил лечение по отработанной схеме: 11 (13,4%) пациентов 1-й группы, 19 (24,7%) пациентов 2-й группы и 31 (38,8%) пациентов 3-й группы. Был выписан и продолжил лечение амбулаторно 31 (13,0%) пациент: 17 (20,7%) пациентов 1-й группы, 5 (6,5%) пациентов 2-й группы и 9 (11,3%) пациентов 3-й группы. Лишь незначительная часть пациентов, включенных в исследование, прервала основной курс ХТ без уважительных причин. Это 12 (5,0%) пациентов, самовольно покинувшие стационар (5 пациентов 1-й группы, 4 пациента 2-й группы и 3 пациента из 3-й группы) и 9 чел., которые были выписаны за грубое нарушение режима (6 больных из 1-й группы, 2 из 2-й и 1 из 3-й). Тем не менее, все пациенты получили не менее 60 доз по соответствующей схеме лечения.

Назначенная терапия оставалась неизменной весь период лечения у 36 (15,1%) пациентов: 2 (2,4%) из 1-й группы, 15 (19,5%) из 2-й группы, 19 (23,8%) из 3-й группы. Абсолютное большинство (203 чел., 84,9%) нуждались в

коррекции терапии. Поводом послужили только нежелательные побочные реакции, возникшие в ходе лечения у 24 (10,0%) пациентов, в т. ч. 6 (7,3%) пациентов 1-й группы, 12 (15,6%) пациентов 2-й группы и 6 (7,5%) пациентов 3-й группы. Другие причины для коррекции терапии, чаще всего – данные о лекарственной устойчивости возбудителя, имели место у 72 (30,1%) пациентов: у 34 (41,5%) пациентов 1-й группы, 16 (20,8%) пациентов 2-й группы и у 22 (27,5%) пациентов 3-й группы. Чаще всего во всех трех группах причиной коррекции терапии были и НПР, и другие причины: всего у 107 (44,8%) пациентов, из них у 40 (48,8%) пациентов 1-й группы, 34 (44,2%) пациентов 2-й группы, 33 (41,3%) пациентов 3-й группы).

5.1. Безопасность лечения

При оценке безопасности лечения в настоящем исследовании мы исследовали частоту и выраженность различных нежелательных реакций этиотропной химиотерапии туберкулеза.

Безопасность режимов химиотерапии была оценена в каждой из трех групп основного этапа исследования. Все пациенты получили не менее 60 доз по соответствующим схемам химиотерапии, полностью интенсивную фазу назначенного курса химиотерапии в стационаре завершили 126 (52,7%) человек, а 113 (47,3%) продолжили лечение в других медицинских учреждениях или прервали его по разным причинам.

Общая частота и выраженность НПР

За все время наблюдения за больными зарегистрировано 564 нежелательных реакций у 220 (92,1%) пациентов, из них 191 (33,9%) нежелательная реакция у 76 (92,7%) пациентов 1-й группы, 183 (32,4%) реакции у 74 (96,1%) человек во 2-й группе и 190 (33,7%) эпизодов у 70 (90%) больных, включенных в 3-ю группу.

В целом отмечено более 15 типов НПР, частота которых была различна в группах исследования (Рисунок 41).

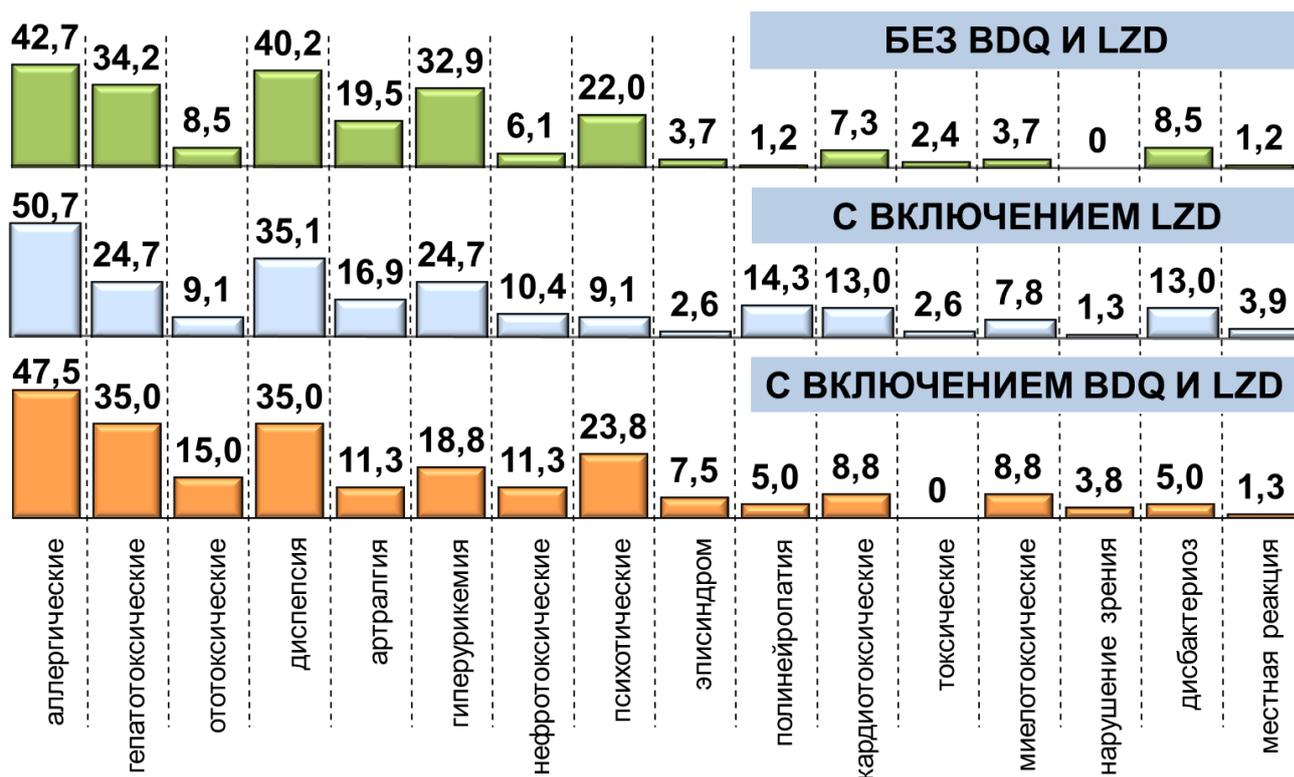


Рисунок 41 – Нежелательные реакции

Большинство НПР были легкими и средней тяжести. Нежелательных реакций легкой степени, не требовавших отмены препаратов, купировавшихся самостоятельно или после назначения симптоматической терапии, было зарегистрировано 347 (61,5% от общего числа реакций) – 118 (20,9%) в 1-й группе, 112 (19,9%) во 2-й группе, 117 (20,7%) в 3-й группе (Рисунок 42). Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Нежелательные реакции, потребовавшие отмены препарата-виновника либо полной отмены терапии, зарегистрированы у 132 из 239 пациентов (55,2%): у 48 (58,5%, 95%ДИ 47,7-68,6%) пациентов из 1-й группы, 43 (55,8%, 95%ДИ 44,7-66,4%) – из 2-й и 42 (52,5%, 95%ДИ 41,7-63,1%) – из 3-й группы. Число НПР у этих пациентов составило от 1 до 5, а всего зарегистрировано 217 эпизодов НПР с отменой препаратов-виновников (Рисунок 43). Имеющиеся различия были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

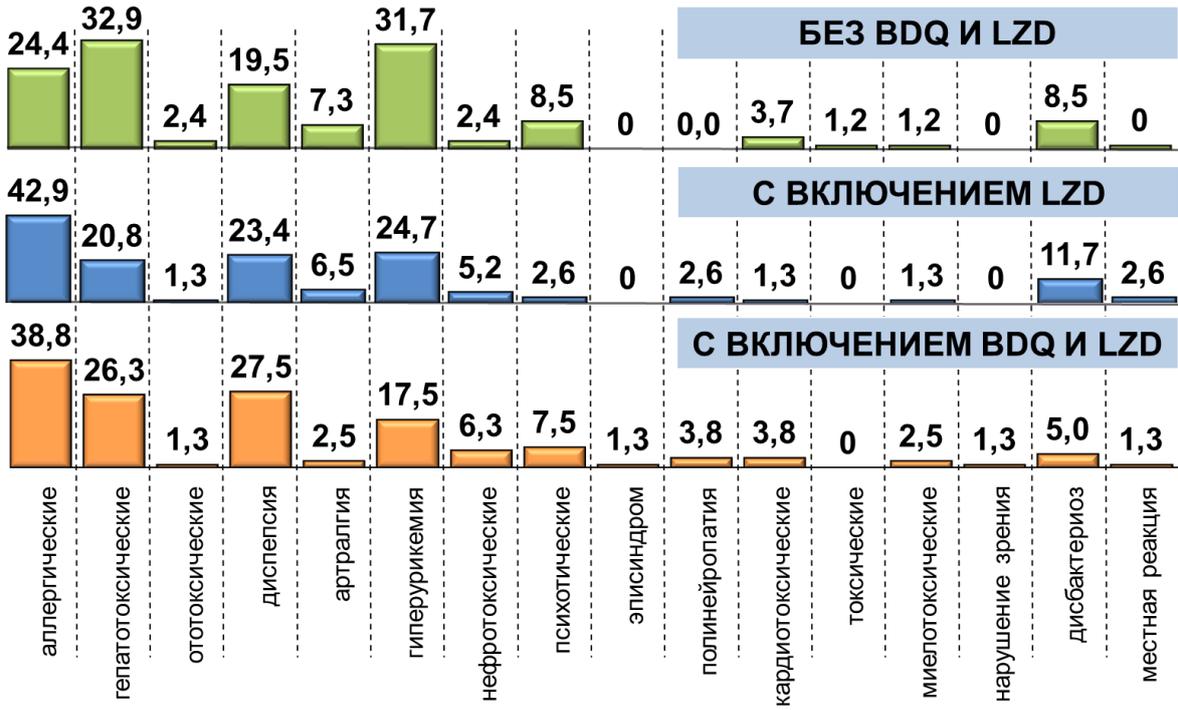


Рисунок 42 – Нежелательные реакции без отмены препарата-виновника

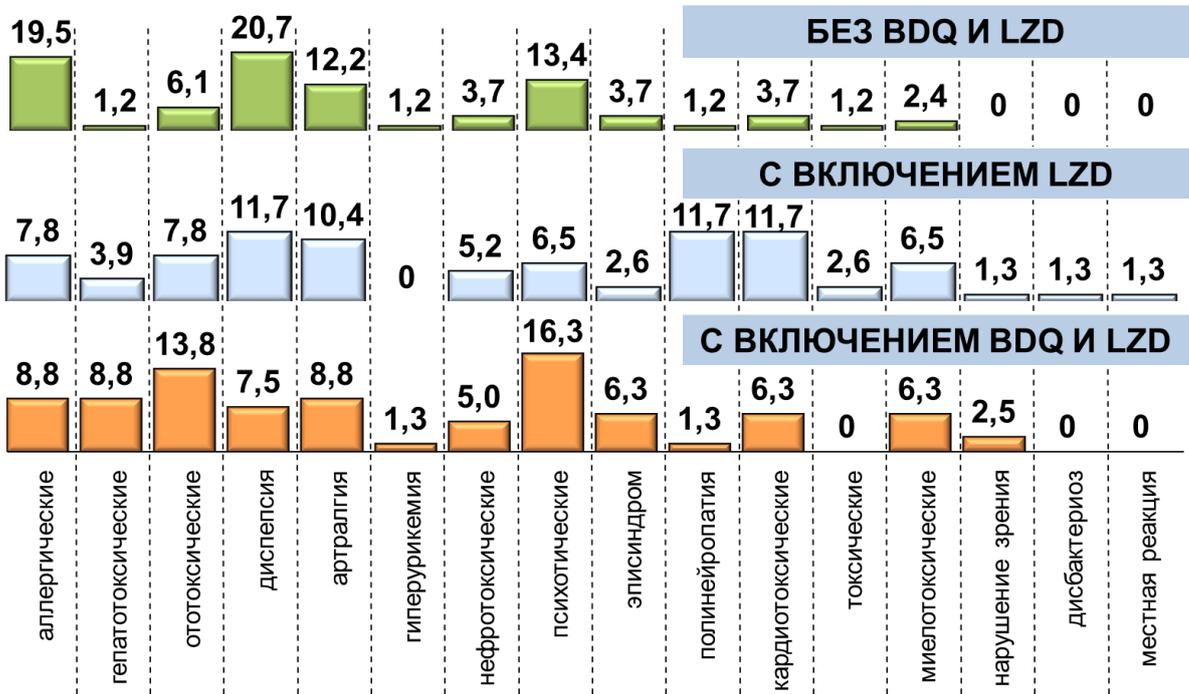


Рисунок 43 – Нежелательные реакции с отменой препарата-виновника

Тяжелые нежелательные реакции

Развитие НПР III-IV степени тяжести по международным критериям [86] отмечено в общей сложности у 34 пациентов (14,2%, 95%ДИ 10,3-19,3%) (Рисунок 44).

В 1-й группе тяжелые НПР развились у 12 пациентов (14,6%, 95%ДИ 8,4-24,0%): у четырех (4,9%, 95%ДИ 1,5-12,3%) – эозинофилия (до 20, 22 и 32%, без других признаков аллергической реакции, в одном случае эозинофилия 26% зарегистрирована у пациента с инфильтратом на месте инъекции капреомицина); у одного пациента (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%) – выраженная диспепсия с тошнотой, неукротимой рвотой, болями в животе; еще у одного (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%) – психотическая реакция (был дезориентирован, неадекватен, потребовалась консультация психиатра); у двух пациентов (2,4%, 95%ДИ 0,2-9,0%) развился генерализованный судорожный приступ с потерей сознания; у одного пациента (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%) на ЭКГ выявлено ухудшение состояния миокарда, сопровождавшееся клиническими проявлениями; у одной пациентки (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%) имела место токсическая реакция (тошнота, повышение температуры тела, жидкий стул), купированная после полной отмены терапии; возобновление схемы, за исключением левофлоксацина, не привело к возобновлению реакции; у двух пациентов (2,4%, 95%ДИ 0,2-9,0%) возникла миелотоксическая реакция, в одном случае – лейкопения до 2,1 при 24% нейтрофилов, в другом – анемия до 65 г/л.

Во 2-й группе зарегистрировано 16 тяжелых нежелательных реакций у 13 пациентов (16,9%, 95%ДИ 10,0-26,9%). К ним отнесены три (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%) аллергические реакции: эозинофилия 37% с болезненностью и инфильтратом на месте инъекции, эозинофилия 20%, распространенная крапивница. Все три реакции были связаны с введением капреомицина. Кроме того зарегистрирована одна (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,7%) гепатотоксическая реакция с повышением билирубина до 56 мкмоль/л; одна (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,7%) гастроинтестинальная реакция с болью в животе, динамической кишечной непроходимостью, купированной консервативно, но потребовавшей перевода

пациента в хирургическое отделение; у двух пациентов (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) – большой судорожный приступ с потерей сознания, у одной (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,7%) пациентки – тяжелая полинейропатия с выраженным болевым синдромом, не купируемым ненаркотическими анальгетиками; у трех (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3) пациентов возникла кардиотоксическая реакция, из них у одного пациента – боль в левой половине грудной клетки, нарушение реполяризации миокарда на ЭКГ, удлинение QT, у другой пациентки с хроническим легочным сердцем – декомпенсация сердечной недостаточности, еще у одного пациента – тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, удлинение QT до 509 мс. Кроме того, зарегистрированы две (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) токсические реакции, связь одной из них с противотуберкулезной терапией расценена как маловероятная, в другом случае на внутривенное введение ПАСК отмечена слабость, озноб, повышение температуры тела до 38,8 °С; дважды (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) на прием линезолида развилась выраженная анемия; у одного пациента (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,7%) возникла частичная атрофия зрительного нерва. Как уже упоминалось выше, имели место случаи возникновения нескольких тяжелых НПР III-IV степени у одного пациента: так, у одной пациентки последовательно возникли гепатотоксическая реакция (при приеме изониазида и пипразинамида – тошнота, рвота, повышение общего билирубина до 56 мкмоль/л), миелотоксическая реакция на линезолид (анемия), токсическое действие на зрение (частичная атрофия зрительного нерва при приеме этамбутола). У другой пациентки последовательно возникли аллергическая реакция на капреомицина – распространенная сыпь, отеки век, температура тела 37,5 °С и токсическая реакция на аminosалициловую кислоту – слабость, озноб, T 38,8 °С.

В 3-й группе зарегистрировано 10 нежелательных реакций III-IV степени у 9 пациентов (11,3%, 95%ДИ 5,8-20,2): две аллергические реакции (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) с повышением доли эозинофилов до 19 и 27% без каких-либо других клинических проявлений; в одном случае (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,4%) у больной развился токсический гепатит на фоне острого вирусного гепатита С с повышением уровня трансаминаз: АЛТ до 919 ммоль/л, АСТ до 312 ммоль/л; у

одной пациентки (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,4%) с сахарным диабетом 1 типа развилась тяжелая диспептическая реакция с тошнотой, рвотой, декомпенсацией сахарного диабета, что потребовало перевода в отделение реанимации; у четырех пациентов (5,0%, 95%ДИ 1,6-12,6%) развился генерализованный судорожный синдром; у двух (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) – на прием линезолида отмечена миелотоксическая реакция, в одном случае с анемией до 70 г/л, в другом с тромбоцитопенией до $22 \times 10^9/\text{л}$. Две тяжелые реакции последовательно возникли у одного пациента: аллергическая реакция на капреомицин с эозинофилией 19% и эписиндром на прием цклосорина (генерализованный судорожный приступ). НПР III-IV степени тяжести на прием бедаквилина зарегистрировано не было.

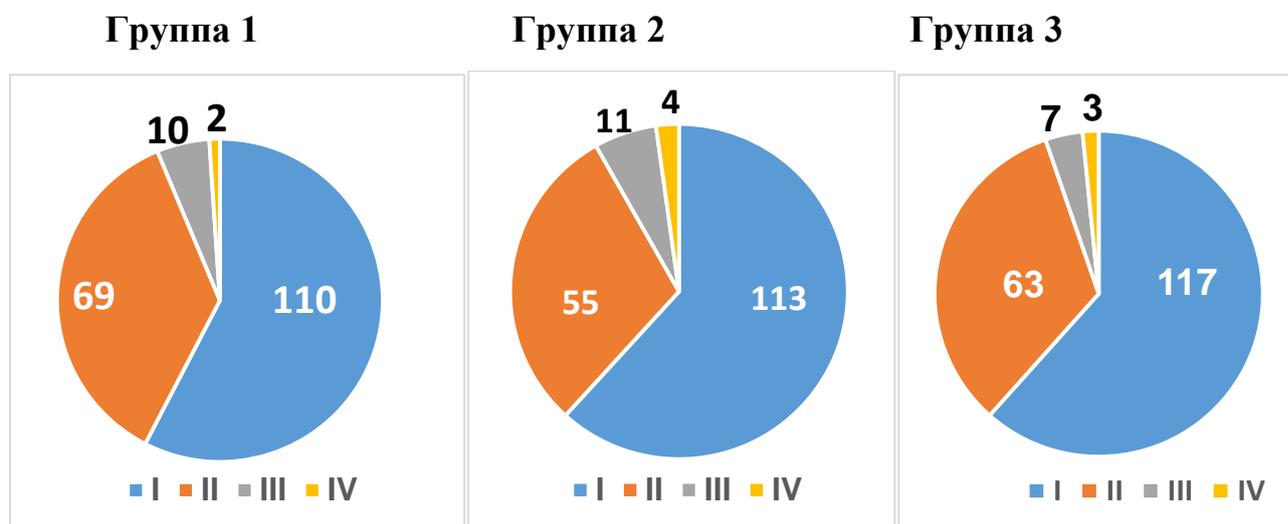


Рисунок 44 – Распределение НПР по тяжести в группах (I, II, III, IV степени тяжести по критериям DMID [85])

При анализе различий по частоте НПР 3-4 степени тяжести между группами основного этапа исследования статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

5.2. Переносимость терапии

Под переносимостью терапии (толерантностью) мы понимали возможность продолжения лечения при наличии той или иной нежелательной реакции, под непереносимостью конкретного препарата – необходимость его отмены [134]. Следует подчеркнуть, что между безопасностью и переносимостью лечения

прямой зависимости может и не существовать, поскольку своевременное купирование НПР позволяет продолжить полноценное лечение.

Всего нежелательные реакции, потребовавшие отмены препарата-виновника, либо полной отмены терапии, зарегистрированы у 132 из 239 пациентов (55,2%, 95%ДИ 48,9-61,4%): у 48 (58,5%, 95%ДИ 47,7-68,6%) пациентов из 1-й группы, 43 (55,8%, 95%ДИ 44,7-66,4%) пациентов из 2-й группы и 42 (52,5%, 95%ДИ 41,7-63,1%) из 3-й группы без статистически значимой разницы между группами исследования ($p > 0,05$). Число НПР у этих пациентов составило от одной до пяти, а всего зарегистрировано 217 эпизодов НПР с отменой препаратов-виновников (Рисунок 45).

Отмена только препарата-виновника (в части случаев – двух предполагаемых виновников) в связи с НПР произведена в 199 случаях (83,3%, 95%ДИ 78,0-87,5%), из них 65 (79,3%, 95%ДИ 69,2-86,7%) у пациентов 1-й группы, 63 (81,8%, 95%ДИ 71,6 – 89,0%) – во 2-й группе и в 71 случае (88,8%, 95%ДИ 79,8-94,2%) у пациентов 3-й группы, различия недостоверны ($p > 0,05$).

Полная отмена терапии из-за развития тяжелых НПР III-IV степени потребовалась в 18 случаях (7,5%, (95%ДИ 4,8 – 11,7%): 8 (9,7%), больным 1-й группы (у 2 (2,4%) развилась аллергическая реакция, у 2 (2,4%) миелотоксическая реакция и по 1 (1,2%) случаю психотической реакции, судорожного синдрома, кардиотоксической и токсической реакции), 8 (10,4%) больным из 2-й группы (2 (2,6%) эпизода аллергической реакции, 3 (3,9%) случая кардиотоксической реакции и по 1 (1,3%) случаю психотической реакции, тяжелой полинейропатии и токсической реакции) и всего лишь 2 (2,5%) пациентам 3-й группы (у одного (1,3%) развилась аллергическая и у одного (1,3%) психотическая реакция). Во всех случаях полной отмены терапии у пациентов 3-й группы связи с приемом бедаквила не было, после купирования проявлений нежелательных реакций прием бедаквила был восстановлен. Различия между группами по частоте НПР с полной отменой терапии статистически недостоверны ($p > 0,05$).



Рисунок 45 – Распределение НПР по частоте отмены препарата-виновника в группах (не отменялся, отменены один-два препарата, отменена терапия полностью)

При анализе различий по частоте НПР с отменой и без отмены препаратов-виновников между группами основного этапа исследования статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Спектр нежелательных реакций

Помимо общей частоты НПР исследованы отдельные виды НПР в каждой группе. В целом, наиболее частыми были аллергические (в 1-й группе 42,7%, во 2-й группе 50,7%, в 3-й группе 47,5%), гастроинтестинальные (40,2%, 35,1%, 35,0% соответственно), гепатотоксические (34,2%, 24,7%, 35,0% соответственно), нейротоксические (26,8%, 26,0%, до 36,5% соответственно) реакции и артропатии/гиперурикемия (52,4%, 16,9%, 30,1% соответственно).

При сравнении типов НПР, развившихся у пациентов рассматриваемых групп, существенных и статистически достоверных различий не отмечено ($p > 0,05$). Частота каждого вида НПР с отменой и без отмены терапии представлена в Таблицах 17, 18 и на Рисунке 46.

Спектр нежелательных реакций

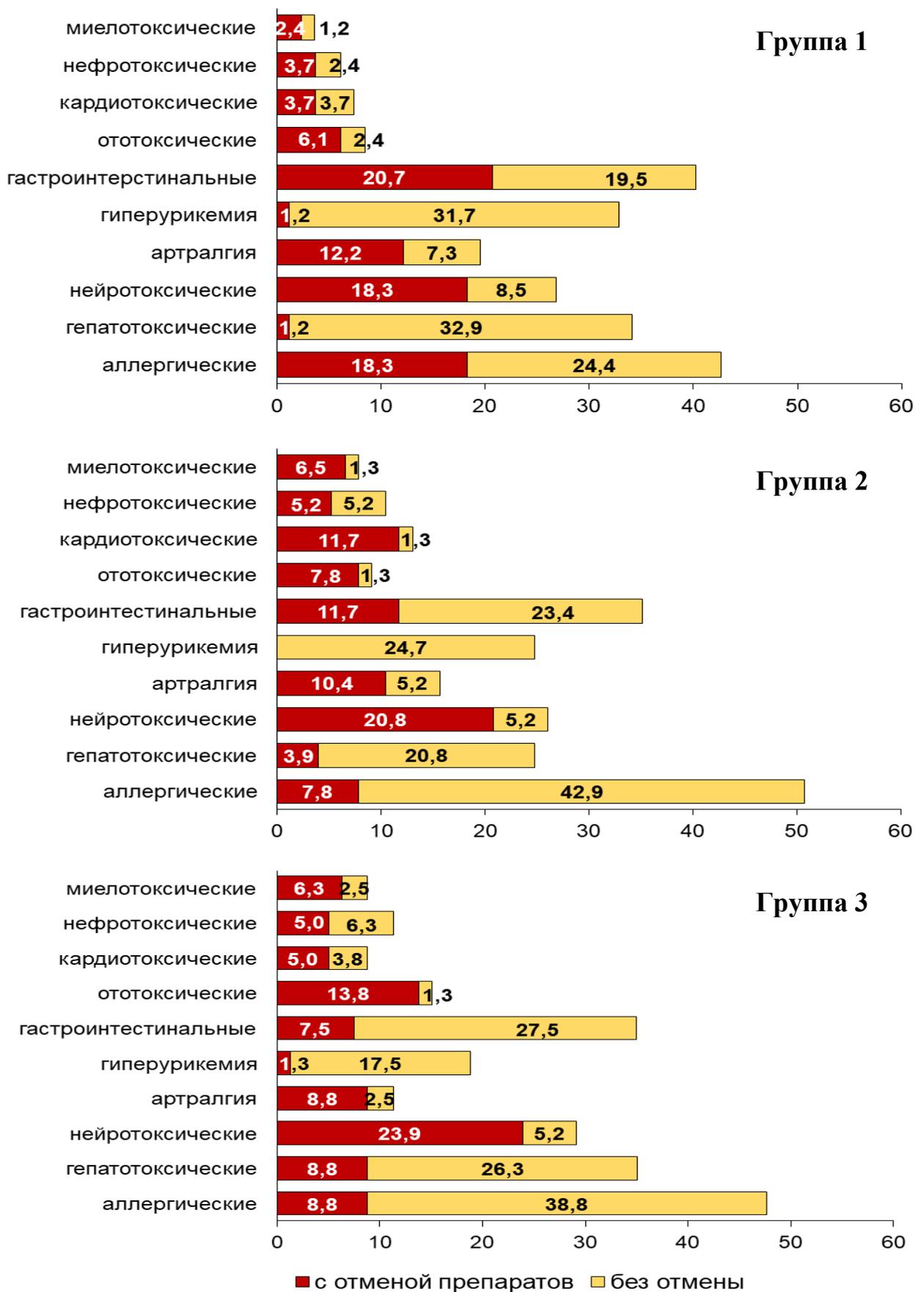


Рисунок 46 – Спектр нежелательных реакций в группах (%)

Таблица 17 – НПР с отменой препаратов

Вид НПР	1 группа n = 82			2 группа n = 77			3 группа n = 80		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Нет НПР	34	41,5	31,4-52,3	34	44,2	33,6-55,3	38	47,5	36,9-58,3
Аллергическая	15	18,3	11,3-28,1	6	7,8	3,3-16,3	7	8,8	4,0-17,2
Гепатотоксическая	1	1,2	0-7,2	3	3,9	0,9-11,3	7	8,8	4,0-17,2
Ототоксическая, вестибулопатия	5	6,1	2,3-13,8	6	7,8	3,3-16,3	11	13,8	7,7-23,1
Диспепсия	17	20,7	13,3-30,8	9	11,7	6,1-21,0	6	7,5	3,2-15,7
Артралгия, миофасциальный с-м	10	12,2	6,6-21,2	8	10,4	5,1-19,4	7	8,8	4,0-17,2
Гиперурикемия	1	1,2	0-7,2	–	–	–	1	1,3	0-7,4
Нефротоксическая	3	3,7	0,8-10,7	4	5,2	1,6-13,0	4	5,0	1,6-12,6
Психотическая	11	13,4	7,5-22,6	5	6,5	2,5-14,7	13	16,3	9,6-26,0
Эписиндром	3	3,7	0,8-10,7	2	2,6	0,2-9,5	5	6,3	2,4-14,2
Полинейропатия	1	1,2	0-7,2	9	11,7	6,1-21,0	1	1,3	0-7,4
Кардиотоксическая	3	3,7	0,8-10,7	9	11,7	6,1-21,0	4	5,0	1,6-12,6
Токсическая	1	1,2	0-7,2	2	2,6	0,2-9,5	–	–	–
Миелотоксическая	2	2,4	0,2-9,0	5	6,5	2,5-14,7	5	6,3	2,4 14,2
Токсическое действие на зрение	–	–	–	1	1,3	0-7,7	2	2,5	0,2 9,2
Дисбактериоз	–	–	–	1	1,3	0-7,7	–	–	–
Местная реакция	–	–	–	1	1,3	0-7,7	–	–	–

Таблица 18 – НПР без отмены препаратов

Вид НПР	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Нет НПР	17	20,7	13,3-30,8	8	10,4	5,1-19,4	17	21,3	13,6-31,5
Аллергическая	20	24,4	16,3-34,8	33	42,9	32,4-54,0	31	38,8	28,8-49,7
Гепатотоксическая	27	32,9	23,7-43,7	16	20,8	13,1-31,2	21	26,3	17,8-36,9
Ототоксическая, вестибулопатия	2	2,4	0,2-9,0	1	1,3	0-7,7	1	1,3	0-7,4
Диспепсия	16	19,5	12,3-29,5	18	23,4	15,3-34,0	22	27,5	18,9-38,2
Артралгия, миофасциальный с-м	6	7,3	3,1-15,4	4	5,2	1,6-13,0	2	2,5	0,2-9,2
Гиперурикемия	26	31,7	22,6-42,4	19	24,7	16,3-35,4	14	17,5	10,6-27,4
Нефротоксическая	2	2,4	0,2-9,0	4	5,2	1,6-13,0	5	6,3	2,4-14,2
Психотическая	7	8,5	3,9-16,9	2	2,6	0,2-9,5	6	7,5	3,2-15,7
Эписиндром	–	–	–	–	–	–	1	1,3	0-7,4
Полинейропатия	–	–	–	2	2,6	0,2-9,5	3	3,8	0,8-10,9
Кардиотоксическая	3	3,7	0,8-10,7	1	1,3	0-7,7	3	3,8	0,8-10,9
Токсическая	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Миелотоксическая	1	1,2	0-7,2	1	1,3	0-7,7	2	2,5	0,2-9,2
Токсическое действие на зрение	–	–	–	–	–	–	1	1,3	0-7,4
Дисбактериоз	7	8,5	3,9-16,9	9	11,7	6,1-21,0	4	5,0	1,6-12,6
Местная реакция	1	1,2	0-7,2	2	2,6	0,2-9,5	1	1,3	0-7,4

Ниже мы рассмотрим более подробно частоту каждого вида НПР и разработанные на основе действующих клинических рекомендаций [23] подходы к купированию наиболее частых НПР (аллергических, гастроинтестинальных, гепатотоксических, нейротоксических реакций и артропатии/гиперурикемии), а также ассоциированных с назначением новых препаратов кардиотоксических и миелотоксических реакций.

Предотвращение и купирование НПР является одним из обязательных компонентов лечебной работы [15; 22; 23; 24; 28; 30; 33]. Решение этих задач позволяет снизить частоту нежелательных реакций и уменьшить их влияние на результаты лечения туберкулеза [65; 79]. Для снижения частоты нежелательных реакций в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [22; 23] принято проведение профилактических мероприятий (своевременное обследование и медикаментозная профилактика наиболее распространенных нежелательных реакций с учетом имеющихся факторов риска их возникновения). При этом задача сохранить максимально возможную схему противотуберкулезной терапии является приоритетной.

Алгоритмы купирования нежелательных реакций представлены в клинических рекомендациях [22; 23] и успешно применяются в повседневной практике. Однако у части больных, включенных в исследование, по ряду причин (тяжесть реакции, недостаточная эффективность стандартных методов лечения, противопоказания к назначению некоторых препаратов) лечение осложнений терапии потребовало дополнительных назначений, не включенных в клинические рекомендации. В большинстве случаев дополнительные назначения предлагались консультантами в соответствии с клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям. Кроме того, возможность применения экстракорпоральных методов детоксикации (плазмафереза, гемосорбции), физиотерапевтического лечения позволяло ускорить сроки купирования НПР и возобновления полноценной терапии.

Всего у включенных в исследование пациентов дополнительные назначения потребовались по поводу нежелательных реакций с отменой препарата-виновника

или полной отменой терапии в 33 случаях из 132 (25,0%) зарегистрированных, из них у 11 из 48 (22,9%, 95%ДИ 10,7–35,1%) – в 1-й группе (у одного пациента таких реакций было две), у 7 из 43 (16,3%, 95%ДИ 4,9–27,6%) – во 2-й группе (у одной пациентки было 2 реакции с дополнительными назначениями, у одного пациента – 3), и у 15 пациентов из 42 (35,7%, 95%ДИ 20,8–50,6%) – в 3-й группе (у 4 пациентов было по 2 реакции с дополнительными назначениями). Следует подчеркнуть, что достоверных различий в частоте дополнительных назначений между исследованными группами больных не было, хотя чаще всего они применялись в третьей группе.

Имеющиеся наблюдения позволяют предложить эти методы купирования нежелательных реакций в качестве дополнения к указанным в клинических рекомендациях.

НПР аллергического характера в 1-й группе были отмечены у 35 чел. (42,7%, 95%ДИ 32,5-53,5%), в т. ч. с отменой препарата-виновника или с полной отменой терапии – у 15 чел. (18,3%, 95%ДИ 11,3-28,1%), III-IV степени тяжести – у четырех (4,9%, 95%ДИ 1,5-12,3%). Аллергические реакции были представлены как изолированной эозинофилией (максимально до 32%) периферической крови (9 чел. – 11,0%, 95%ДИ 5,7-19,8%), без каких-либо других проявлений аллергической реакции, что характерно исключительно для капреомицина и аминогликозидов, так и различными вариантами кожных проявлений аллергии (дерматит, папулезная сыпь на конечностях, кожный зуд (6 чел. – 7,3%, 95%ДИ 3,0-15,4%). Чаще всего причиной аллергических реакций являлись капреомицин, канамицин и амикацин (по 3 чел. – 3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%), всего 9 (11,0%, 95%ДИ 5,7-19,8%), по одному случаю (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%) аллергическая реакция сопровождала назначение аminosалициловой кислоты, азитромицина и протионамида. Во всех случаях эти препараты были исключены из режима химиотерапии. В трех случаях (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%) препарат-виновник аллергических НПР установить не удалось, потребовалась отмена всех ПТП. В одном случае (1,2%, 95%ДИ 0,0, 7,2%) это были только препараты резервного ряда (аминсалициловая кислота и амикацин), у двух пациентов (2,4, 95%ДИ 0,2-

9,0) в составе терапии наряду с препаратами резерва в соответствии с чувствительностью МБТ, либо до получения результатов о МЛУ назначали препараты 1 ряда (изониазид, канамицин, этмбутол, левофлоксацин, аминосалициловая кислота, протионамид и феназид, левофлоксацин, рифампицин, теризидон).

НПР аллергического характера во 2-й группе были зарегистрированы у 39 чел. (50,7%, 95%ДИ 39,7-61,5%), в том числе с отменой препарата-виновника или с полной отменой терапии – у 6 чел. (7,8%, 95%ДИ 3,3-16,3%), III-IV степени тяжести – у 3 (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%). Клинические проявления аллергической реакции у пациентов этой группы разнообразны, изолированная эозинофилия наблюдалась у 2 чел. (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%), у остальных 4 (5,2%, 95%ДИ 1,6-13,0%) наряду с эозинофилией периферической крови имелась распространенная папулезная сыпь, инфильтраты на месте внутримышечного введения инъекционных препаратов, повышение температуры тела, отеки лица. В 3 случаях препаратом-виновником являлся капреомицин (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%), по одному случаю (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,7%) аллергическая реакция возникла на прием рифампицина и линезолида. В одном случае (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,7%) препарат-виновник аллергических НПР не установлен, терапия, состоящая из препаратов основного и резервного ряда (моксифлоксацин, теризидон, канамицин, этамбутол, динезолид, хиксозид) была отменена полностью.

НПР аллергического характера в 3-й группе были зарегистрированы у 38 чел. (47,5%, 95%ДИ 36,9-58,3%), в том числе с отменой препарата-виновника или с полной отменой терапии – у 7 чел. (8,8%, 95%ДИ 4,0-17,2%), III-IV степени тяжести – у 2 (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%). Изолированная эозинофилия (до 27%) имела место у 2 чел. (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%), у 4 чел. (5,0%, 95%ДИ 1,6-12,6%) имелись кожные проявления аллергической реакции, у одного (1,3%, (95%ДИ 0-7,4%) пациента с ХОБЛ, перенесшего пульмонэктомию по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза левого легкого, легочного кровотечения, возник приступ удушья на прием амоксиклава. В 3 случаях препаратом-виновником являлся капреомицин (3,8%, 95%ДИ 0,8-10,9%), по одному случаю (1,3%, 95%ДИ

0,0-7,4%) возникновения аллергических реакций связаны с приемом моксифлоксацина, линезолида, меропенема и амоксиклава.

Аллергические реакции относятся к числу наиболее распространенных [1; 2; 13; 15; 24; 28; 94], что подтверждено и в нашем исследовании. Тяжесть течения аллергических реакций разнообразна: от бессимптомной незначительной эозинофилии периферической крови, превышающих нормальные значения на несколько единиц, локальных легко купируемых кожных проявлений до тяжелых, угрожающих жизни токсико-аллергических реакций, таких как бронхоспазм, отек Квинке, распространенная крапивница, эозинофилия периферической крови $\geq 20\%$.

Виновником аллергической реакции может быть любой лекарственный препарат. Наиболее частыми виновниками аллергических реакций, по нашим наблюдениям, являются аминогликозиды, капреомицин, реже другие противотуберкулезные препараты двойного спектра действия.

Статистически значимых различий по частоте и тяжести аллергических реакций между группами не было ($p > 0,05$).

Тяжесть всех НПР, в том числе аллергической оценивали по критериям DMID и в зависимости от степени тяжести принимали решение об объеме дополнительных лечебно-диагностических мероприятий.

Для оценки степени тяжести аллергической реакции выполняли общий анализ крови, для купирования аллергической реакции *I – II степени тяжести* назначали противоаллергические препараты (как правило, хлоропирамин в таблетках или внутримышечно), глюконат кальция внутривенно, при необходимости местно мази с ГКС.

При аллергических реакциях *III – IV степени тяжести* назначали хлоропирамин внутримышечно, глюконат кальция внутривенно, преднизолон внутримышечно, внутривенную дезинтоксикационную терапию, экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез либо гемосорбцию) с последующим курсом ВЛОК (внутривенного лазерного облучения крови), при бронхоспазме назначали бронхолитики (β_2 -адреностимуляторы или М-холиноблокаторы короткого действия в виде дозированного аэрозоля или через

небулайзер). Течение НПР контролировали по показателям общего анализа крови до нормализации уровня эозинофилов. При наиболее тяжелых аллергических реакциях *4 степени тяжести* лечение начинали в ОРИТ (отделении реанимации и интенсивной терапии).

Клинический пример 4

Пациент Т. 30 лет. Гражданин Таджикистана. Женат, имеет 2 детей. С 2016 г. вместе с семьей проживает в г. Москве (трудовой мигрант).

Туберкулёз впервые выявлен в 2013 г. Исходная форма не известна. Лечение получал в Республике Таджикистан, мед документация не представлена. Со слов, получил курс лечения с положительным эффектом в течении 6 мес. Снят с учёта по выздоровлению. В 2016 г. прибыл в г. Москву для работы и проживания. При обследовании в филиале МНПЦ БТ данных за реактивацию туберкулёзного процесса не получено.

При очередном обследовании в Миграционном центре, при попытке трудоустройства в ноябре 2018 г. при флюорографическом исследовании выявлены изменения в лёгких (Рисунок 47). Дообследован в филиале МНПЦБТ амбулаторно и стационарно, установлен диагноз: Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+) (поздний рецидив).

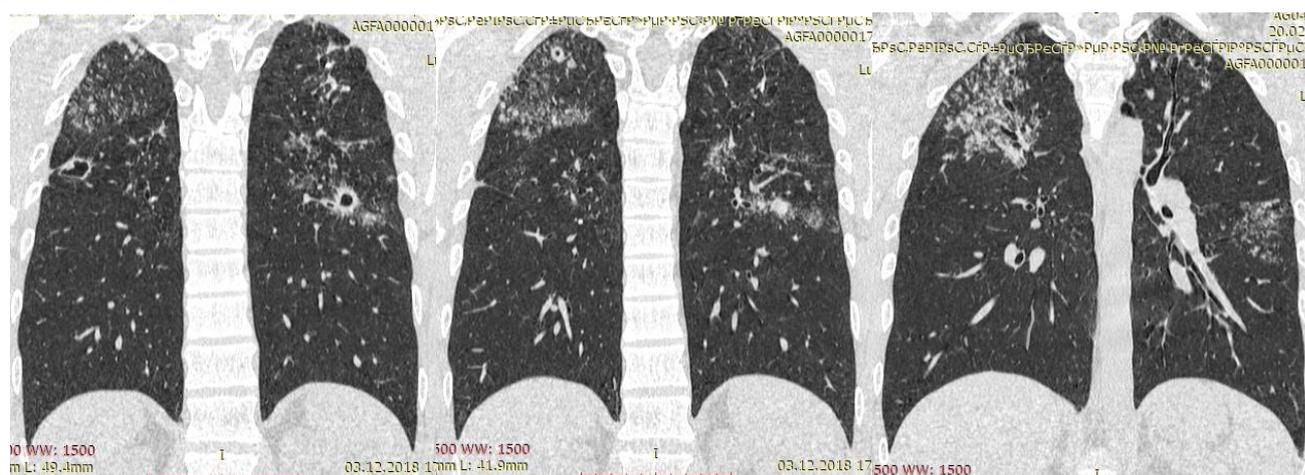


Рисунок 47 – КТ грудной клетки пациента Т. от 03.12.2018 г.

Стационарное лечение в стационаре филиала МНПЦ БТ с 06.12.2018 г. по 01.02.2019 г. по 1 РХТ – 28 доз. В связи с установленной МЛУ (в посеве мокроты от 19.11.2018 г. рост МБТ, устойчивых к H, R, S, E, Eto), с 11.01.2019 г. переведен на 4 РХТ по схеме приразинамид, циклосерин, канамицин, спарфлоксацин, аминосалициловая кислота, получил 18 доз препаратов. На фоне лечения развилась токсико-аллергическая реакция в виде лихорадки до 40⁰С, тотальной папулезно-эритематозной сыпи, конъюнктивита, отеков (Рисунок 48), распространенной лимфаденопатии, головной боли, раздражительности, сниженного фона настроения, тошноты, снижения аппетита, повышения показателей трансаминаз в биохимическом анализе крови.

Противотуберкулезная терапия отменена, на фоне дезинтоксикационной терапии симптомы токсико-аллергической реакции сохранялись. С 05.02.2019 г. по 07.02.2019 г. обследован в инфекционной больнице, после исключения инфекционного заболевания продолжал лечение в туберкулезном стационаре с 07.02.2019 г. по 21.02.2019 г., в связи с сохраняющимися проявлениями токсико-аллергической реакции противотуберкулезные препараты не назначали, проведен курс дезинтоксикационной терапии. Выписан по заявлению с положительной динамикой по токсико-аллергической реакции, отмечено улучшение рентгенологической картины изменений в лёгких.

С 21.02.2019 г. по 09.04.2019 г. стационарное лечение в филиале МНПЦ БТ. По решению ВК от 12.03.2019 г. было рекомендовано возобновить лечение по интенсивной фазе 4 РХТ препаратами теризидон, бедаквилин, линезолид с постепенным назначением препаратов. В течении недели больной принимал теризидон, затем принял первую дозу бедаквилина, после чего возник рецидив токсико-аллергической реакции. В связи с неудовлетворительной переносимостью начатого лечения, решением ВК от 02.04.2019 г., больной переведен для подбора лечения в Клинику № 2 МНПЦБТ, госпитализирован в туберкулезное легочное отделение.

Жалобы при поступлении не предъявлял.

Общее состояние при поступлении удовлетворительное. Правильного нормостенического телосложения. Умеренного питания. Рост 178 см. Вес 64 кг. Сознание ясное. Положение активное. Самочувствие удовлетворительное.



Рисунок 48 – проявления тяжелой генерализованной аллергической реакции у пациента Т.

Не лихорадит. Лицо симметричное. Глазные щели, зрачки симметричные, Д=S, адекватно реагируют на свет. Общая двигательная активность сохранная. Движения в конечностях в полном объёме. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Слизистые розовые, влажные, чистые. Склеры белые. Отёков нет. Периферические лимфоузлы пальпируются передние шейные и подмышечные до 15 мм, все безболезненные, плотно-эластичные, подвижны. Грудная клетка симметричная. Обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания. Дыхание ровное. ЧД 16 в 1 мин. SaO₂ 97 %. Кашля нет. Перкуторно над лёгкими ясный лёгочный звук, одинаковый в симметричных участках. Аускультативно в лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Пульс – 83–87 в 1 мин. АД – 115/57 мм рт. ст. Тоны сердца удовлетворительной звучности, ясные, ритмичные. Язык чистый, негусто покрыт беловатым не снимаемым налётом. Живот равномерно участвует в акте дыхания, пальпаторно мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не выходит из-под края правой рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Стул оформленный, 1 раз за сутки. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Результаты обследования:

Заключения консультантов:

Терапевт 11.04.2019 г.: Токсический гепатит.

Офтальмолог 11.04.2019 г.: На момент осмотра патологических изменений органа зрения не выявлено. Прием этамбутола не противопоказан.

ЛОР 11.04.19: ЛОР патологии не выявлено.

Невролог 09.09.2019 г.: Начальные проявления полинейропатии нижних конечностей.

КТ ОГК 09.04.2019 г.: в верхних долях и S₆ обоих легких множественные акцинарные очаги с нечеткими контурами, образующих участки уплотнения с кальцинатами, на фоне деформированного и утолщенного легочного интерстиция.

В S₆ левого легкого полость деструкции до 6 мм с фиброзными тяжами в окружающую легочную ткань, дренирующий бронх не прослеживается. Бронхи в зоне патологических изменений деформированы, стенки утолщены, просветы расширены, некоторые заполнены секретом. В остальном бронхи прослежены до уровня субсегментарных ветвей, стенки не изменены, просветы свободны. Трахея воздушна. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Множественности, гиперплазии, кальцинатов внутригрудных лимфоузлов не выявлено. Выпота в серозных полостях нет, листки плевры тонкие, ровные. Форма и размеры сердца соответствуют возрасту пациента, листок перикарда тонкий. Магистральные сосуды обычного калибра. Очагов патологической плотности в костях исследуемого уровня не выявлено. В сравнении с исследованием от 03.12.2018 г. – в верхних долях и S₆ легких значительное рассасывание очагов, уменьшение размеров полости в S₆ левого легкого (Рисунок 49).

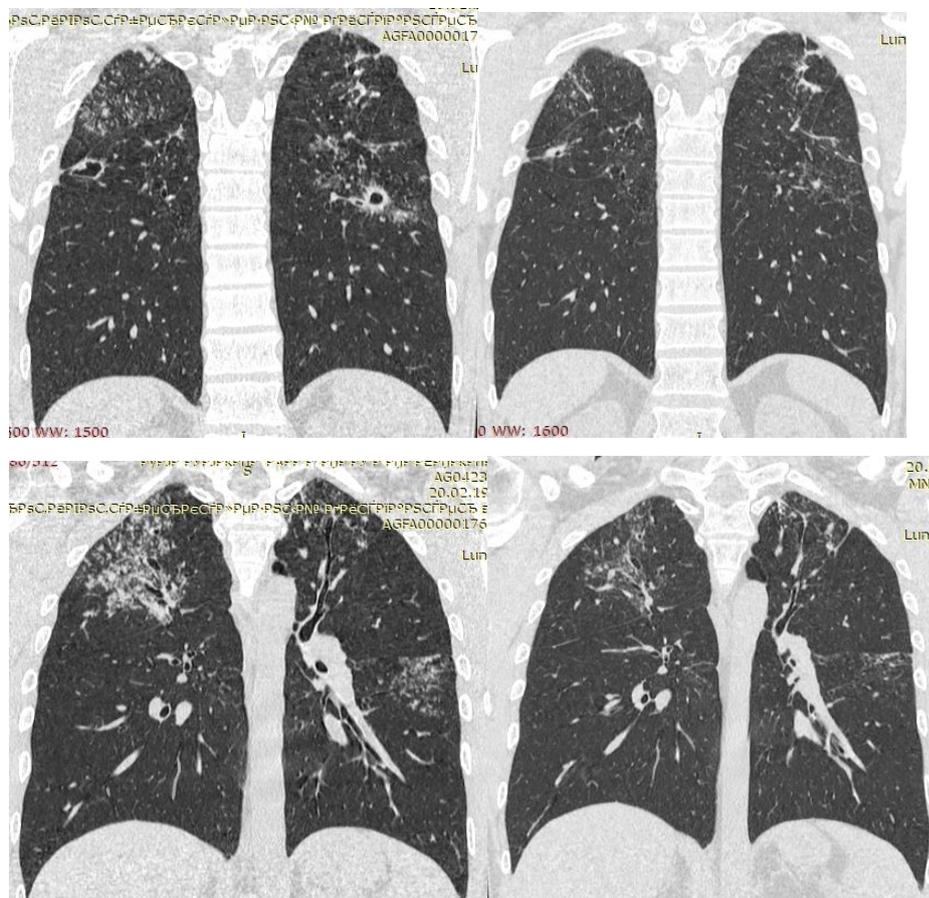


Рисунок 49 – КТ грудной клетки пациента Т. от 09.04.2019 г.

Данные лабораторного обследования при поступлении:

RW, ВИЧ, HBs, анти HCV – отрицательные от 10.04.2019 г. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи – все показатели в пределах референсных значений.

При исследовании мокроты в анализе от 10.04.2019 г. методом люминисцентной микроскопии КУМ обнаружены не были, посев дал рост 2 колоний МБТ, устойчивых к SHR, чувствительных к EKmCsCmOfxPasLzd,

МИК Vdq 0,25. В дальнейшем при двукратном ежемесячном исследовании мокроты КУМ обнаружены не были, посева роста МБТ не дали.

На первом этапе лечения проводилась дезинтоксикационная терапия, в т.ч. с применением экстракорпоральных методов детоксикации. Проведено три процедуры плазмафереза, курс сеансов ВЛОК. После нормализации биохимических показателей с 24.04.2019 г. постепенно возобновлена противотуберкулезная терапия в объеме: бедаквилин по схеме, линезолид, этамбутол, с 04.06.2019 г. присоединен моксифлоксацин, который с 29.07.2019 г. по причинам, не связанным с НПП заменен на левофлоксацин. Переносимость терапии удовлетворительная. Лечение проводилось в сочетании с витаминами группы В, эубиотиками.

На фоне лечения состояние больного оставалось удовлетворительным, температура тела стойко нормальная, проявлений аллергической реакции не наблюдали, показатели общего и биохимического анализов крови оставались в пределах референсных значений.

КТ ОГК 23.07.2019 г.: в динамике дальнейшее частичное рассасывание и уплотнение очагов диссеминации, закрытие мелкой полости деструкции в С₆ правого легкого, появилась мелкая полость деструкции в очаге в С₁₋₂ правого легкого (Рисунок 50).

20.08.2019 г. материалы больного представлены на ВК, заключение: следует продолжить лечение по отработанной схеме бедаквилин, линезолид, этамбутол, левофлоксацин. После получения отрицательных посевов лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях.

Больной выписан из стационара, учитывая неудовлетворительную переносимость ПТП в анамнезе, сохранение мелкой полости деструкции по данным КТ ОГК лечение продолжено в условиях дневного стационара филиала по месту жительства.

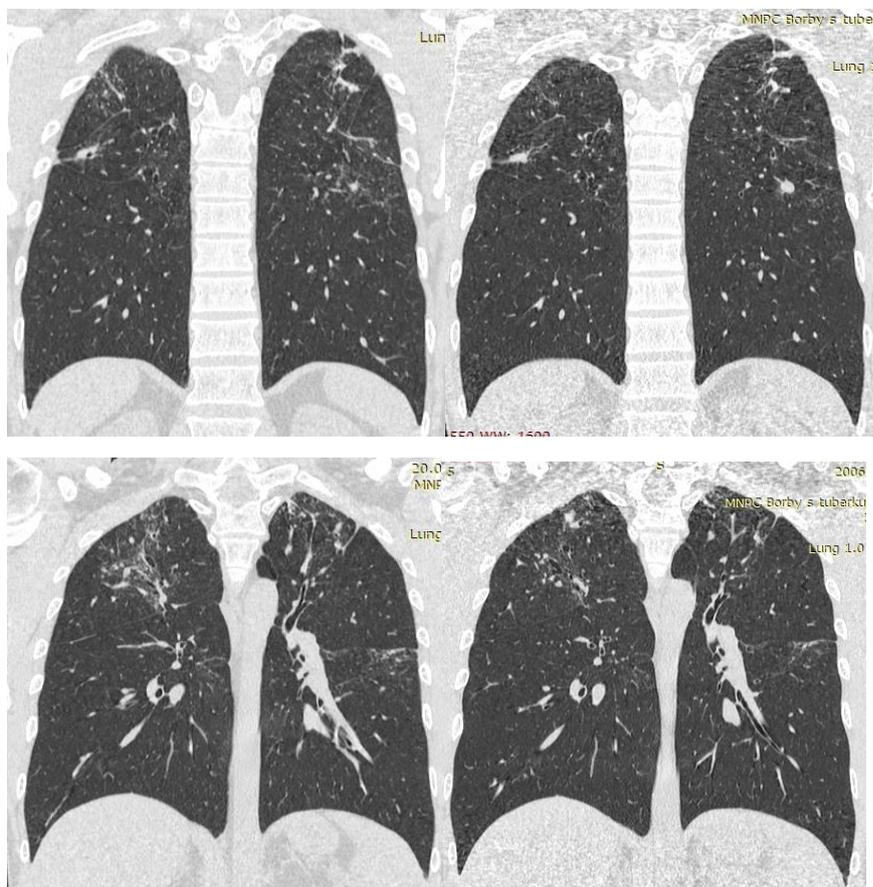


Рисунок 50 – КТ ОГК пациента Т. от 23.07.19

С сентября 2019 г по сентябрь 2020 г. пациент продолжал лечение в условиях дневного стационара, затем амбулаторно. С сентября 2020 г. из-за эпидемической ситуации, связанной с COVID-19 от обследования и лечения оторвался, однако при контрольном обследовании в апреле 2021 г. КТ - без отрицательной динамики, МБТ(-). Материалы больного представлены на ВК, курс лечения завершен как эффективный.

Заключение: У пациента 30 лет, получавшего лечение по 4 РХТ по поводу рецидива туберкулеза, диссеминированного туберкулеза легких в ф. инфильтрации и распада, МБТ(+), МЛУ(SHR) по схеме пипразинамид, циклосерин,

канамицин, спарфлоксацин, аminosалициловая кислота на фоне противотуберкулезной терапии развилась тяжелая токсико-аллергическая реакция, потребовавшая полной отмены терапии на срок 21 день. При попытке возобновить лечение после назначения циклосерина и бедаквилина – рецидив токсико-аллергической реакции. Препаратом-виновником признан циклосерин. После проведения курса сеансов плазмафереза, удалось сформировать схему лечения бедаквилин, линезолид, этамбутол, левофлоксацин. В результате достигнуто стойкое прекращение бактериовыделения, положительная КТ-динамика в виде дальнейшего рассасывания очагово-инфильтративных изменений. Курс лечения завершен как эффективный.

Гепатотоксические НПР в 1-й группе развились у 28 пациентов (34,2%, 95%ДИ 24,8-44,9%), преимущественно в виде «порогового» (в пределах 1,5 нормальных значений) повышения трансаминаз и/или общего билирубина. Только в одном случае (1,3%, 95%ДИ 0,0–7,4%) возникло лекарственное поражение печени средней степени тяжести с умеренным повышением трансаминаз, мочевой кислоты и диареей, что потребовало отмены пиразинамида, признанного препаратом-виновником. Реакций III-IV степени тяжести в этой группе зарегистрировано не было.

Гепатотоксические НПР во 2-й группе осложнили лечение у 19 пациентов (24,7%, 95%ДИ 16,3-35,4%). Большая часть их так же, как и в 1-й группе, сопровождалась умеренным повышением трансаминаз и/или общего билирубина и не требовала отмены терапии. У трех пациентов (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%) лекарственное поражение печени потребовало отмены препарата-виновника, из них один случай тяжелой НПР с тошнотой, рвотой, повышением общего билирубина до 56 мкмоль/л возник на прием изониазида и пиразинамида. В двух других случаях (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) эти НПР проявлялись только повышением трансаминаз до 5 норм без диспептических жалоб, были ассоциированы в одном случае с приемом пиразинамида, в другом – сочетания этамбутола и моксифлоксацина.

Гепатотоксические НПП в 3-й группе зарегистрированы у 28 больных (35,0%, 95%ДИ 25,4-45,9%). Как и в двух других группах большая их часть была легкой степени и не требовала коррекции терапии. У 7 пациентов (8,8%, 95%ДИ 4,0-17,2%) потребовалась отмена препарата-виновника. У одной пациентки (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%) тяжелый токсический гепатит возник на фоне вирусного гепатита С, сопровождался повышением трансаминаз до 20 норм, диспептическими жалобами и потребовал полной отмены этиотропной терапии (линезолид, бедаквилин, моксифлоксацин, азитромицин). В дальнейшем терапия была возобновлена, но в течении всего периода лечения отмечено волнообразное повышение трансаминаз, что потребовало периодической коррекции гепатотропной терапии (без отмены ПТП). Во всех других случаях проявления токсического гепатита расценены как среднетяжелые, зарегистрировано по одному случаю гепатотоксической реакции на прием изониазида, пиразинамида, протионамида и азитромицина. У всех пациентов проведена коррекция химиотерапии. В двух случаях (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) установить единственный препарат-виновник не удалось, в одном случае виновниками признаны препараты 1 ряда (изониазид и этамбутол), в другом повышение билирубина и трансаминаз сочеталось с протеинурией и цилидрурией, были отменены этамбутол и капреомицин.

Статистически значимых различий по частоте и тяжести гепатотоксических реакций между группами не было ($p > 0,05$).

Гепатотоксические реакции развиваются часто, но при своевременном мониторинге редко достигают тяжелой степени и быстро купируются после отмены препарата-виновника. Указание на гепатотоксические реакции как на вероятный побочный эффект имеется в инструкциях по применению большинства ПТП, однако, наиболее часто у пациентов, включенных в исследование, их связывали с приемом пиразинамида, изониазида, аминосалициловой кислоты, этионамида. Вклад рифампицина, который является частой причиной токсического гепатита, у пациентов, включенных в исследование, невелик, т.к. назначался в единичных случаях.

Тяжесть гепатотоксической НПР оценивали по критериям DMID [86]. Для оценки степени тяжести исследовали показатели функции печени в биохимическом анализе крови. Для купирования гепатотоксических реакций *I - II степени тяжести* помимо отмены препарата-виновника проводили курс внутривенной дезинтоксикационной терапии изотоническими растворами, применяли гепатопротекторы. Течение НПР контролировали биохимическим анализом крови до нормализации показателей билирубина и трансаминаз.

При более выраженных гепатотоксических реакциях *III - IV степени тяжести* лечение проводили в соответствии с рекомендациями специалистов (терапевта, гепатолога, в наиболее тяжелых случаях хирурга, реаниматолога). Для уточнения тяжести нежелательной реакции выполняли коагулограмму и УЗИ органов брюшной полости. Назначали гепатопротекторы внутривенно, затем *per os*, проводили курс внутривенной дезинтоксикационной терапии изотоническими растворами, применяли экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез либо гемосорбцию) с последующим курсом процедур внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК). При самых тяжелых гепатотоксических реакциях *IV степени тяжести* при развитии печеночной недостаточности требовался перевод пациента в ОРИТ. В качестве патогенетической терапии назначали короткий курс глюкокортикостероидов, при гипокоагуляции использовали свежзамороженную плазму. Ежедневный лабораторный мониторинг в ОРИТ включал ежедневное исследование общего анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, дополнительным контролем УЗИ органов брюшной полости. После перевода в терапевтическое отделение биохимический анализ крови контролировали еженедельно до нормализации показателей функции печени.

Ототоксические НПР в 1-й группе были отмечены у 7 чел. (8,5%, 95%ДИ 3,9-16,9%). Чаще всего пациенты отмечали снижение слуха, ощущение заложенности, шум в ушах, иногда головокружение. Угрозы жизни они не представляли, однако, учитывая высокий риск необратимой потери слуха, в пяти случаях (6,1%, 95%ДИ 2,3-13,8%) из семи препарат-виновник был отменен (в двух случаях, 2,4%, 95%ДИ 0,2-9,0, это был канамицин, в трех, 3,7%, 95%ДИ 0,8-

10,7% – амикацин). В остальных случаях оказалось возможным местное лечение (аэрозоли через небулайзер, лечебные бронхоскопии с интрабронхиальным введением препарата).

Ототоксические НПП во 2-й группе наблюдались у 7 больных (9,1%, 95%ДИ 4,2-17,9%), из них у шести (7,8%, 95%ДИ 3,3-16,3%) препарат-виновник был отменен. У двух (2,6, 95%ДИ 0,2-9,5%) виновником признан капреомицин, по одному случаю (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) нежелательных реакций зарегистрировано на прием канамицина, амикацина, моксифлоксацина, азитромицина.

Ототоксические НПП в 3-й группе возникли у 12 пациентов (15,0%, 95%ДИ 8,6-24,6%), из них продолжить лечение, назначив препарат в виде аэрозолей, удалось одному пациенту, 11 (13,8%, 95%ДИ 7,7-23,1%) потребовалась коррекция терапии. В большинстве случаев (6 эпизодов, 7,5%, 95%ДИ 3,2-15,7%) виновником был признан канамицин, в 2 случаях (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) – амикацин, по одному эпизоду НПП (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%) возникло на прием капреомицина и моксифлоксацина. У одного пациента (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%) виновника НПП достоверно установить не удалось, были отменены протионамид и теризидон, симптоматика (звон в ушах, снижение слуха) после этого регрессировала.

Статистически значимых различий по частоте и тяжести ото- и вестибулотоксических реакций между группами не было ($p > 0,05$).

Угрозой жизни такие реакции не бывают, но они могут существенно ухудшить качество жизни, привести к инвалидизации пациента. В абсолютном большинстве случаев ототоксический эффект ассоциирован с приемом аминогликозидов или капреомицина. Отмечены единичные случаи снижения слуха на прием моксифлоксацина, протионамида, терезидона, азитромицина.

Гастроинтестинальные НПП в 1-й группе были отмечены у 33 чел. (40,2%, 95%ДИ 30,3-51,1%). В части случаев (у 15 чел., 17,1%, 95%ДИ 10,3-26,8%) было возможно продолжить лечение, назначив адекватную терапию сопровождения. У остальных 18 избежать отмены препаратов не удалось. Из них у одного (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%) реакция, проявившаяся тошнотой, неукротимой

рвотой, отвращением к пище, болью в животе, потребовавшая консультации хирурга, определена как III-IV степени тяжести. Чаще всего гастроинтестинальные реакции у пациентов проявлялись тошнотой и рвотой, снижением аппетита вплоть до анорексии, изжогой (14 чел. – 17,1%, 95%ДИ 10,3-26,8%), а также диарей и симптомами абдоминального дискомфорта (4 чел. – 4,9%, 95%ДИ 1,5-12,3%). У 10 из этих 18 пациентов (12,2%, 95%ДИ 6,6-21,2%) гастроинтестинальные НПР ассоциировались с приемом протионамида (причинно-следственная связь расценена как возможная или вероятная), у двух (2,4%, 95%ДИ 0,2-9,0%), нежелательные реакции были связаны с приемом ПАСК, по одному случаю (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%) желудочно-кишечных НПР были полностью купированы только после отмены пиразинамида, этамбутола, капреомицина и канамицина. У одного пациента (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%) виновника нежелательной реакции, которая проявлялась диареей, достоверно установить не удалось, однако после отмены последовательно протионамида и левофлоксацина стул нормализовался.

Гастроинтестинальные НПР во 2-й группе наблюдались у 27 чел. (35,1%, 95%ДИ 25,3-46,2%), из них коррекция терапии за счет отмены препаратов-виновников потребовалась в 9 случаях (11,7%, 95%ДИ 6,1-21,0%). У одной пациентки (1,3, 95%ДИ 0-7,7%) возникла динамическая кишечная непроходимость, которая купирована консервативно, но потребовала перевода в хирургическое отделение. Эта нежелательная реакция определена как III-IV степени тяжести и была связана с приемом линезолида и моксифлоксацина. В остальных 8 случаях (10,4%, 95%ДИ 5,1-19,4%) у пациентов возникали менее тяжелые реакции (тошнота, рвота, диарея, не сопровождавшиеся водно-электролитными нарушениями и отклонениями биохимических показателей). У 3 чел. (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%) возникшие симптомы ассоциировались с приемом протионамида, у 2 (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) – с приемом аminosалициловой кислоты. У одного пациента тошнота была связана с приемом моксифлоксацина. У 3 чел. (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%) единственного виновника НПР установить не удалось, во всех трех случаях отменяли несколько препаратов резервного ряда

(протионамид, канамицин, циклосерин, левофлоксацин у одного пациента, линезолид, моксифлоксацин у второго, левофлоксацин и протионамид – у третьего).

Гастроинтестинальные НПП в 3-й группе зарегистрированы у 28 чел. (35,0%, 95%ДИ 25,4-45,9%). При включении в схему лечения линезолида и бедаквилина учитывалась приверженность пациентов к лечению. В 22 случаях (27,5%, 95%ДИ 18,9-38,2%) из 28 пациенты этой группы с высокой мотивацией к продолжению терапии смогли продолжить лечение только за счет назначения терапии сопровождения и коррекции диеты, без отмены препаратов. У одной пациентки (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%), страдавшей сахарным диабетом 1 типа, возникшая реакция проявлялась тошнотой, рвотой, отказом от приема пищи, что привело к декомпенсации сахарного диабета, выраженным водно-электролитным нарушениям и потребовало перевода в реанимацию. Эта реакция определена как III-IV степени тяжести, вероятный виновник – пиперазид. У 5 чел. (6,3%, 95%ДИ 2,4-14,2%) выраженные диспептические явления также потребовали коррекции этиотропной терапии: двум пациентам был отменен протионамид, еще трем больным из схемы лечения были исключены аminosалициловая кислота, азитромицин и меропенем. Случаев отмены бедаквилина из-за гастроинтестинальных нежелательных реакций у пациентов, включенных в исследование, не было.

Статистически значимых различий по частоте и тяжести гастроинтестинальных реакций между группами не было ($p > 0,05$).

Гастроинтестинальные реакции возникают довольно часто, в большинстве случаев имеют легкое течение и купируются назначением терапии сопровождения и коррекцией диеты (исключением является антибиотик-ассоциированный колит), однако субъективно переносятся больными тяжело и способствуют снижению приверженности пациента к лечению.

Чаще всего гастроинтестинальные реакции связывают с приемом протионамида, аminosалициловой кислоты. Диарея, антибиотик-

ассоциированный колит, в т.ч. ассоциированный с *Clostridium difficile*, развивается на фоне назначения антибиотиков широкого спектра действия.

Тяжесть течения гастроинтестинальной НПР оценивали по критериям DMID [86]. Подходы к купированию диспепсии зависели от уровня поражения желудочно-кишечного тракта.

Нарушение работы *верхних отделов желудочно-кишечного тракта* проявлялось изжогой, тошнотой, рвотой, анорексией, дискомфортом и болью в животе. Для уточнения характера поражения желудочно-кишечного тракта проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). При диспепсии *I–II степени тяжести* при отсутствии гепатотоксической реакции (исключенной биохимическим анализом крови) пациенту в качестве симптоматической терапии назначали метоклопрамид, омепразол (при остром гастрите или язвенной болезни), спазмолитики, ферментные препараты.

При более выраженных диспептических реакциях *III–IV степени тяжести* лечение проводили в наиболее тяжелых случаях с участием реаниматолога, во всех случаях после исключения хирургом острой хирургической патологии. Проводилось обследование – биохимический анализ крови с исследованием крови на электролиты, выполняли УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС. Лечение включало метоклопрамид внутримышечно, затем *per os*, омепразол (при остром гастрите, язвенной болезни), в качестве дезинтоксикационной и заместительной терапии для коррекции водно-электролитного баланса пациенты получали изотонические растворы, при необходимости в сочетании с хлоридом калия. Пациенты получали ферментные препараты, спазмолитики. Лечение диспептических реакций *IV степени тяжести* начинали в ОРИТ. Тяжесть, как правило, была обусловлена водно-электролитными нарушениями. Ежедневный лабораторный мониторинг включал биохимический (с определением электролитов) и общий анализы крови, ЭГДС и УЗИ органов брюшной полости.

Нарушение работы *нижних отделов желудочно-кишечного тракта* проявлялось болью и дискомфортом в животе, диареей. При НПР *I – II степени тяжести* пациенту назначали пробиотики, спазмолитики, лоперамид (последний

– после исследования кала на токсины *Cl. Difficile*, неспецифическую флору, грибы и исключения клостридиального колита).

При диспептических реакциях *III - IV степени тяжести* лечение проводили совместно с реаниматологами после исключения хирургом острой хирургической патологии. Обследование включало биохимический анализ крови, анализ кала на токсины *Cl. difficile*, посев кала на неспецифическую флору, грибы, анализ крови на электролиты для контроля водно-электролитного баланса, УЗИ органов брюшной полости. Назначали лоперамид симптоматически (после исключения клостридиального колита), спазмолитики, энтеросорбенты, пробиотики на весь период лечения, в качестве дезинтоксикационной и заместительной терапии для коррекции водно-электролитного баланса проводили курс внутривенных инфузий изотонических растворов, при необходимости в сочетании с хлоридом калия. При лабораторном подтверждении клостридиального колита пациентам назначали курс ванкомицина *per os* и метронидозола. Лечение диспептических реакций *IV степени тяжести* начинали в ОРИТ. Тяжесть, как правило, была обусловлена водно-электролитными нарушениями.

Артралгии и тендинопатии зарегистрированы у 16 чел. (19,5%, 95%ДИ 12,3-29,5%) из 1-й группы. Отмена препарата-виновника потребовалась в 10 случаях (12,2%, 95%ДИ 6,6-21,2%). Тяжелых реакций *III-IV* степени тяжести зарегистрировано не было. У трех пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,8-10,7%) боль в суставах сочеталась с повышением уровня мочевой кислоты в крови, препаратом-виновником был пиразинамид. В остальных 7 случаях (8,5%, 95%ДИ 3,9-16,9%) боли в суставах или сухожилиях не сопровождалась гиперурикемией, эти реакции ассоциировались с приемом фторхинолонов: у 3 пациентов препаратом-виновником был левофлоксацин, по одному случаю – офлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин. В одном случае у пациента с выраженной аффективной реакцией на болевой синдром потребовалась отмена спарфлоксацина, циклосерина и аминосалициловой кислоты. В остальных случаях удалось купировать нежелательную реакцию назначением короткого курса НПВС, отмена терапии не потребовалась.

Артралгии во 2-й группе осложнили лечение у 12 чел. (15,6%, 95%ДИ 9,0-25,5%). Тяжелых реакций, как и в 1-й группе не было. Коррекция терапии потребовалась в 8 случаях (10,4%, 95%ДИ 5,1-19,4%). Во всех случаях причиной были фторхинолоны: у 5 чел. (6,5%, 95%ДИ 2,5-14,7%) – левофлоксацин, в двух случаях (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) – моксифлоксацин, в одном (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) – ципрофлоксацин.

Артралгии в 3-й группе наблюдали у 9 чел. (11,3%, 95%ДИ 5,8-20,2%). Препарат-виновник был отменен 7 больным (8,8%, 95%ДИ 4,0-17,2%). Реакций III-IV степени тяжести не зарегистрировано. У двух пациентов (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) препаратом-виновником был пипразинамид. В 3 случаях (3,8%, 95%ДИ 0,8-10,9%) виновником нежелательной реакции признан левофлоксацин, в одном случае (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%) – моксифлоксацин. В одном случае у пациента боль в суставах сочеталась с онемением нижних конечностей, были отменены пипразинамид и линезолид. В остальных симптоматическая терапия позволила избежать отмены препаратов.

Статистически значимых различий по частоте и тяжести артралгий реакций между группами не было ($p > 0,05$).

Причиной развития артралгий на фоне противотуберкулезной терапии может быть гиперурикемия при лечении пипразинамидом, либо тендинопатии, возникающие на фоне лечения фторхинолонами.

При *артралгии I – II степени* тяжести пациентам назначали симптоматически диклофенак/кеторол внутримышечно или НПВС местно в виде мази. Для исключения гиперурикемии исследовали уровень мочевой кислоты в биохимическом анализе крови.

При артралгиях либо миофасциальном синдроме *III степени тяжести* пациенты получали симптоматическую терапию диклофенаком/кеторолаком внутримышечно, затем местно. Дополнительно в случае недостаточного эффекта от проводимого лечения назначали ГКС коротким курсом (3-5 дней). Пациентам также проводили физиотерапевтическое лечение (электрофорез с НПВС). В качестве дезинтоксикационной терапии проводили 1–3 сеанса плазмафереза либо

гемосорбции с последующим курсом ВЛОК. Для исключения гиперурикемии исследовали уровень мочевой кислоты в биохимическом анализе крови.

IV степени тяжести артралгий зарегистрировано не было.

Гиперурикемия – нежелательная реакция, наблюдавшаяся исключительно на фоне приема пиразинамида. Изолированная гиперурикемия без артралгии встречалась достаточно часто во всех группах без статистически значимых различий: 27 случаев (32,9%, 95%ДИ 23,7-43,7%) в 1-й группе, 19 – во 2-й группе (24,7%, 95%ДИ 16,3-35,4%) и 15 (18,8%, 95%ДИ 11,6-28,8%) – в 3-й группе. В абсолютном большинстве случаев гиперурикемия купировалась назначением аллопуринола и щелочного питья. Отмена пиразинамида потребовалась только у одного пациента (1,2%, 95%ДИ 0-7,2%) 1-й группы и одного (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%) – 3-й группы из-за стойкого повышения уровня мочевой кислоты и неэффективности симптоматической терапии. Тяжелых реакций III-IV степени не было.

При гиперурикемии *I-II степени тяжести* течение НПР контролировали биохимическим анализом крови с исследованием уровня мочевой кислоты. Для снижения уровня мочевой кислоты назначали аллопуринол на весь период лечения и соду 5% – 100,0 в сутки *per os*. В большинстве случаев (в нашем исследовании у 96,7% пациентов, у которых данный вид НПР зарегистрирован) это позволяло сохранить прием пиразинамида. В случае отмены препарата-виновника продолжение приема аллопуринола и соды, как правило, не требовалось.

При гиперурикемии *III степени тяжести* с суставным синдромом в дополнение к назначению аллопуринола и соды 5%-100 мл/сут целесообразно проведение сеанса плазмафереза либо гемосорбции.

Нефротоксические НПР отмечены у пяти пациентов 1-й группы (6,1%, 95%ДИ 2,3-13,8%), 8 чел. (10,4%, 95%ДИ 5,1-19,4%) из 2-й группы и у 9 чел. (11,3%, 95%ДИ 5,8-20,2%) в 3-й группе. Большинство из них были представлены обратимым «пороговым» (в пределах 1,5 нормальных значений) повышением креатинина, изменениями мочевого осадка и незначительной протеинурией. В

этих случаях было сочтено возможным продолжение терапии без коррекции. Отмена терапии из-за более выраженных отклонений в общем анализе мочи и нарушения азотовыделительной функции почек потребовалась 3 пациентам 1-й группы (3,7%, 95%ДИ 0,8-10,7%), 4 (5,2%, 95%ДИ 1,6-13,0%) – во 2-й группе и 4 пациентам 3-й группы (5,0%, 95%ДИ 1,6-12,6%). Тяжелых, угрожающих жизни нефропатий зарегистрировано не было. Достоверных различий по частоте и тяжести нефротоксических реакций не было. Во всех случаях установлен единственный препарат-виновник, после отмены которого показатели функции почек нормализовались. В большинстве случаев данная реакция была ассоциирована с введением капреомицина (у одного пациента 1-й группы, одного во 2-й группе и двух в 3-й группе) или аминогликозидов (в 1-й группе у двух пациентов отменяли амикацин, во 2-й группе одному пациенту потребовалась отмена канамицина). Единичные эпизоды нефротоксических реакций зарегистрированы на другие препараты: во 2-й группе по одному пациенту нуждались в отмене пиперазида и аминосалициловой кислоты, в 3-й группе одному пациенту отменена аминосалициловая кислота и одной пациентке с сахарным диабетом и диабетической нефропатией потребовалась отмена имипенем/циластатина.

Нейротоксические НПР были представлены разнообразными неврологическими синдромами, которые в зависимости от преобладающей симптоматики были разделены на отдельные группы реакций: *психотические реакции*, которые проявлялись нарушением поведения, аффективными нарушениями различной степени тяжести, в самых тяжелых случаях продуктивной психиатрической симптоматикой; *эписиндром*; *периферические полинейропатии*. Всего в 1-й группе зарегистрировано 22 реакции (26,8%, 95%ДИ 18,4-37,4%), во 2-й – 20 эпизодов (26,0%, 95%ДИ 17,4-36,8%), в 3-й группе – 29 (36,3%, 95%ДИ 26,6-47,2%).

Психотические реакции отмечены у 18 пациентов 1-й группы (22,0%, 95%ДИ 14,3-32,1%). 10 пациентам (12,2%, 95%ДИ 6,6-21,2%) потребовалась отмена препарата-виновника, в 6 случаях (7,3%, 95%ДИ 3,1-15,4%) из 10 им был

признан циклосерин, по одному случаю (1,2%, 95%ДИ 0-7,2%) были связаны с приемом моксифлоксацина, спарфлоксацина и азитромицина. Одному больному (1,2%, 95%ДИ 0-7,2%) потребовалась отмена одновременно протионамида и циклосерина, еще у одного (1,2%, 95%ДИ 0-7,2%) зарегистрирована психотическая реакция III-IV степени тяжести на теризидон – больной был дезориентирован, не адекватен, потребовалась консультация психиатра, из-за тяжести состояния терапия была отменена полностью (изониазид, левофлоксацин, теризидон, аминосалициловая кислота, протионамид), затем, за исключением теризидона, восстановлена.

Во 2-й группе *психотические реакции* развились у 7 чел. (9,1%, 95%ДИ 4,2-17,9%). 5 пациентам (6,5%, 95%ДИ 2,5-14,7%) потребовалась коррекция терапии, в 4 случаях (5,2%, 95%ДИ 1,6-13,0%) был отменен циклосерин, один эпизод (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) был связан с приемом моксифлоксацина, еще одному больному (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) потребовалась отмена циклосерина, затем в связи с замедленной регрессией симптоматики временно лечение отменяли полностью (линезолид, моксифлоксацин, пиразинамид, изониазид), в дальнейшем терапия восстановлена. У одного пациента (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) психотическая реакция, проявлявшаяся неадекватным поведением, дисфорией, агрессией, головокружением, расценена как тяжелая. Виновником в этом случае также был признан циклосерин.

Психотические реакции в 3-й группе зарегистрированы у 19 чел. (23,8%, 95%ДИ 15,7-34,2%). Только предполагаемый препарат-виновник отменен у 12 пациентов (15,0%, 95%ДИ 8,6-24,6%), полностью отмена терапии (бедаквилин, аминосалициловая кислота, теризидон, моксифлоксацин) потребовалась в одном случае (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%). Психотическая реакция проявлялась у него головокружением, паническими атаками, шумом в голове, снижением зрения, нарушением сна. После восстановления самочувствия лечение возобновлено, виновником признан теризидон. В 7 случаях (8,8%, 95%ДИ 4,0-17,2%) НПР была связана с приемом циклосерина либо теризидона, в 3 случаях (3,8%, 95%ДИ 0,8-10,9%) отменяли азитромицин, дважды (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) отменяли

пиразинамид, в одном случае (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%) потребовалась отмена протионамида.

Статистически значимых различий по частоте психотических реакций между группами не было. В большинстве случаев (у 19 из 29 пациентов – 65,5%) указанные жалобы были связаны с приемом циклосерина или теризидона и уменьшались после отмены данных препаратов, либо после отмены схемы, содержащей их. Значение нежелательных реакций психотического характера и необходимости их купирования определяется опасностью развития продуктивной психиатрической симптоматики, что является неотложным состоянием и требует экстренной консультации психиатра, тяжелыми субъективными ощущениями пациентов и риском досрочного прерывания по их причине лечения в целом.

При психотической реакции *I - II степени тяжести* лечение проводили по назначению психотерапевта, невролога. В соответствии с рекомендациями назначали глицин, в некоторых случаях бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Фензитат[®]). К лечению привлекали психолога. В большинстве случаев это позволяло сохранить химиотерапию в полном объеме. Для исключения других причин психотической реакции требуются лабораторные исследования: биохимический анализ крови на глюкозу, креатинин, анализ крови на ТТГ при депрессии, анализ мочи на этанол/психоактивные вещества. Решение о возможности сохранения терапии принимали в зависимости от эффективности лечебных мероприятий.

При более тяжелой психотической реакции, достигающей *III - IV степени тяжести*, по назначению психиатра пациенту назначали диазепам, амитриптилин, алимемазин (тераледжен[®]), гидроксизин (атаракс[®]), глицин, аминофенилмасляную кислоту (фенибут), карбмазепин. Дозы и продолжительность курса определял психиатр. При необходимости по запросу пациента назначали дополнительные консультации психолога. При *самых тяжелых психотических реакциях* с продуктивной психотической симптоматикой (бред, галлюцинации) пациента переводили в отделение реанимации, он наблюдался психиатром, дополнительно вводили галоперидол. Предполагаемый

препарат-виновник отменяли и повторно не назначали. Для уточнения причины психотических расстройств выполняли биохимический анализ крови на глюкозу, креатинин, анализ крови на ТТГ при депрессии, анализ мочи на этанол/психоактивные вещества. В случае неэффективности этих мероприятий пациента переводили в специализированное психосоматическое отделение.

Эписиндром с развитием развернутого судорожного приступа с потерей сознания по критериям DMID является НПР III-IV степени тяжести и поэтому в большинстве случаев требует отмены терапии. В единичных случаях по жизненным показаниям продолжение терапии возможно под прикрытием противосудорожных препаратов. У включенных в исследование пациентов зарегистрировано 12 случаев (5,0%) НПР с судорожным синдромом: у 3 (3,7%, 95%ДИ 0,8-10,7%) в 1-й группе, 2 (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) – во 2-й и у 6 (7,5%, 95%ДИ 3,2-15,7%) – в 3-й группе. Различия по частоте возникновения судорожного синдрома были статистически недостоверны. Практически всем, за исключением одного пациента 3-й группы, препараты-виновники были отменены. НПР отнесены к тяжелым у 8 больных: у 2 пациентов (2,4%, 95%ДИ 0,2-9,0%) 1-й группы, 2 (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) 2-й группы и 4 (5,0%, 95%ДИ 1,6-12,6%) в 3-й группе. В 6 случаях (у 2 больных 1-й группы и 4 из 3-й группы) единственным виновником признан циклосерин, ещё в 2 случаях у пациентов 2-й группы он был одним из двух отмененных препаратов (отменяли в одном случае изониазид и циклосерин, в другом моксифлоксацин и циклосерин). Кроме того, одному пациенту 1-й группы отменен левофлоксацин, у одного пациента 3-й группы отменены аминосалициловая кислота и моксифлоксацин. Все больные с судорожным синдромом наблюдались неврологом и получали противосудорожную терапию.

Судорожный синдром – потенциально опасное состояние, поэтому к *I степени тяжести* ни один случай эписиндрома отнесен не был.

Эписиндром *II степени тяжести* купировали назначением карбмазепина по назначению невролога, пиридоксина на весь период лечения. В качестве

дополнительного обследования выполняли исследование крови на глюкозу, креатинин, чтобы исключить симптоматическую эпилепсию.

При эписиндроме *III - IV степени тяжести* в соответствии с рекомендациями невролога назначали карбмазепин, пиридоксин на весь период лечения. При наиболее тяжелых проявлениях судорожного синдрома *4 степени тяжести* (серия генерализованных судорожных приступов, эписитатус) требовали перевода пациента в отделение реанимации, введения диазепама 1–2 раза внутримышечно или внутривенно. В качестве дополнительного обследования выполняли электроэнцефалографию (ЭЭГ), биохимический анализ крови с исследованием уровня креатинина, глюкозы.

Периферическая полинейропатия проявлялась чувством онемения, парестезиями, иногда сопровождалась болевым синдромом. В большинстве случаев наблюдалась легкая или средней тяжести степень полинейропатии. При легкой степени оказалось возможным продолжение лечения без отмены ПТП в сочетании с терапией сопровождения. В рамках исследования периферическая полинейропатия зарегистрирована у 16 пациентов (5,0%), большая часть (11 эпизодов, 14,3%, 95%ДИ 8,0–24,0%) – у пациентов 2-й группы. В 9 случаях (11,7%, 95%ДИ 6,1–21,0%) из 11 потребовалась отмена препарата-виновника, у 5 пациентов (6,5%, 95%ДИ 2,5–14,7%) отменен линезолид, в 4 случаях (5,2%, 95%ДИ 1,6–13,0%) – изониазид. Единственная тяжелая НПР, проявившаяся полинейропатией, также зарегистрирована у пациентки из 2-й группы, которая в течении 2 недель не жаловалась на возникшую боль в ногах, опасаясь отмены линезолида. В результате развился выраженный болевой синдром, не купируемый введением НПВС, потребовалась полная отмена терапии и длительный период реабилитации. В 1-й группе полинейропатия развилась только у одного пациента (1,2%, 95%ДИ 0,0–7,2%) на прием изониазида. В 3-й группе у 4 чел. (5,0%, 95%ДИ 1,6–12,6%) появились симптомы полинейропатии, отмена препарата-виновника (моксифлоксацина) потребовалась только в одном случае (1,3%, 95%ДИ 0–7,4%). Имеющиеся достоверные различия по общей частоте полинейропатии между 1-й и 2-й группой не сохраняются при анализе

полинейропатии, потребовавшей отмены препарата-виновника и, по-видимому, связаны с более тщательным мониторингом.

В целом частота нейротоксических реакций была достоверно выше в 3-й группе по сравнению с 1-й, однако при анализе отдельных видов нейротоксических реакций (психотической, полинейропатии, эписиндрома) эта разница не прослеживается.

При полинейропатии с минимальными проявлениями *I - II степени тяжести* лечение проводили по назначению невролога. Назначали пиридоксин на весь период лечения, в некоторых случаях проводили курс лечения комплексом витаминов группы В (пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + лидокаин в составе препарата Комбилипен®) внутримышечно. В качестве обследования назначали биохимический анализ крови с исследованием уровня креатинина, глюкозы, электролитов, анализ крови на ТТГ.

Более тяжелые полинейропатии *III степени тяжести* лечили по назначению невролога с применением витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, чередуя), внутримышечно в течении месяца. На оставшийся период лечения назначали пиридоксин 20 мг 3 раза в день. По назначению невролога проводили курс лечения комплексом витаминов группы В (пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + лидокаин в составе препарата Комбилипен®) внутримышечно, тиоктовой кислотой № 10 внутривенно, затем *per os* 30 дней. В качестве дезинтоксикационной терапии применяли 1–3 процедуры плазмафереза или гемосорбции с последующим курсом ВЛОК № 10. Проводили физиотерапевтическое лечение (дарсонвализация области стоп № 10). В качестве обследования для исключения причин полинейропатии, не связанных с противотуберкулезной терапией назначали биохимический анализ крови с исследованием уровня креатинина, глюкозы, электролитов, анализ крови на ТТГ.

Жизнеугрожающих состояний, связанных с полинейропатией *IV степени тяжести* у пациентов, включенных в исследование, не зарегистрировано.

НПР со стороны *сердечно-сосудистой системы* заключались в удлинении интервала QTc на ЭКГ, в том числе в сочетании с жалобами на боли в области сердца, сердцебиение, эпизоды нарушения сердечного ритма.

Кардиотоксические реакции были зарегистрированы в 1-й группе у 6 чел. (7,3%, 95%ДИ 3,1-15,4%). Коррекция терапии потребовалась 3 чел. (3,7%, 95%ДИ 0,8-10,7%): одной пациентке (1,2%, 95%ДИ 0-7,2%) в связи с развитием гипотензии отменен протионамид, одному больному (1,2%, 95%ДИ 0-7,2%) в связи с повышением АД, головокружением, слабостью были отменены три препарата (изониазид, пиразинамид и этамбутол). Еще одному пациенту (1,2%, 95%ДИ 0-7,2%), у которого НПР была определена как III-IV степени тяжести, потребовалась полная отмена терапии (протионамида, пиразинамида и левофлоксацина). Реакция у него проявлялась ухудшением состояния миокарда на ЭКГ, загрудинными болями, развилась на фоне ИБС, гипертонической болезни. Виновником признан левофлоксацин.

Кардиотоксические реакции во 2-й группе наблюдали у 10 пациентов (13,0%, 95%ДИ 7,0-22,5%). Препарат-виновник отменяли 6 больным (7,8%, 95%ДИ 3,3-16,3%): двум пациентам (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) был отменен моксифлоксацин, двум (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%) – азитромицин, одному (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) – левофлоксацин, одному (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) – циклосерин. Полная отмена терапии в связи с развитием кардиотоксической реакции III-IV степени тяжести потребовалась 3 пациентам (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%). Отмена спарфлоксацина и линезолида в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности потребовалась пациентке с тяжелой ХОБЛ, хроническим легочным сердцем; изониазид, пиразинамид, моксифлоксацин, линезолид и аминосалициловая кислота отменены пациенту с удлинением QT, болью в левой половине грудной клетки; моксифлоксацин, этамбутол, пиразинамид и протионамид отменены пациенту, у которого возникла слабость, головокружение, на ЭКГ – тахи-систолическая форма фибрилляции предсердий, повышение D-димера, удлинение электрической систолы до 509 мс (препаратом-виновником оказался моксифлоксацин).

Кардиотоксические реакции отмечены у 7 пациентов 3-й группы (8,8%, 95%ДИ 4,0-17,2%), из них отмена препарата-виновника потребовалась 4 пациентам 5,0%, 95%ДИ 1,6-12,6%): по одному случаю отмены моксифлоксацина, азитромицина, меропенема, одной пациентке потребовалась отмена двух возможных виновников – моксифлоксацина и азитромицина. Случаев полной отмены терапии и развития тяжелых кардиотоксических реакций, а также нежелательных реакций, связанных с приемом бедаквилина в 3-й группе не было, отмена других вероятных виновников во всех случаях приводила к нормализации интервала QT.

Различий по частоте и тяжести кардиотоксических реакций между группами не отмечено ($p > 0,05$).

В качестве группы риска развития кардиотоксической реакции на противотуберкулезные препараты в нашем исследовании определены коморбидные пациенты старше 60 лет, страдающие хронической обструктивной болезнью легких, получающие в составе лекарственной терапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTс.

Кроме того, развитие кардиотоксических реакций предполагается более частым у пациентов с исходно существующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Подобные пациенты, как правило, получают длительную терапию по назначению кардиолога и дополнительные назначения необходимы только в случаях неэффективности этой базисной терапии.

Это позволяет формировать группу риска по развитию кардиотоксической реакции, определять показания к назначению медикаментозной профилактики (в частности, назначения верапамила), более частому контролю ЭКГ и уровня электролитов крови.

При кардиотоксических реакциях *I - II степени тяжести* назначали анализ крови на электролиты, анализ крови для исследования функции щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ), ЭКГ 1 раз в неделю до нормализации. Лечение заключалось в заместительной терапии препаратами калия (калия аспарагинат + магния аспарагинат) до нормализации уровня электролитов.

При кардиотоксических реакциях *III - IV степени тяжести* наблюдение и лечение проводили совместно с терапевтом/кардиологом. В качестве обследования назначали ЭКГ 1 раз в неделю на весь период лечения, анализ крови на электролиты 1 раз в 2 недели на весь период лечения, анализ крови на гормоны щитовидной железы, более подробное кардиологическое обследование (ЭХО-КГ, холтеровский мониторинг ЭКГ), кардиопанель (тропонин, миоглобин, натрийуретический пептид, D-димер). При необходимости специалисты назначали кардиотропную, гипотензивную терапию, препараты калия. Кардиотоксические реакции *IV степени тяжести* требовали лечения в ОРИТ с ЭКГ-мониторингом.

Токсические реакции выделены в отдельную группу, т.к. главным их проявлением был интоксикационный синдром с фебрильной лихорадкой, слабостью, ознобом, иногда тошнотой, рвотой, при этом более специфическая симптоматика, позволяющая отнести эти явления к какой-либо другой группе реакций, отсутствовали. Токсические реакции регистрировали были единичными, но в большинстве случаев они были отнесены к тяжелым реакциям и требовали отмены терапии. В 1-й группе отмечена одна токсическая реакция (1,2%, 95%ДИ 0,0-7,2%). Эта реакция отнесена к тяжелым, проявлялась тошнотой, высокой лихорадкой, жидким стулом, терапия была отменена полностью (протионамид, канамицин, циклосерин, левофлоксацин). Во 2-й группе зарегистрированы две токсические реакции (2,6%, 85%ДИ 0,2-9,5%), обе отнесены к реакциям III-IV степени тяжести. В первом случае у пациента возникла тошнота, рвота, боль в животе, повышение амилазы. Связь НПР с проводимой терапией была расценена как сомнительная, тем не менее, сочтено необходимым терапию (изониазид, пиразинамид, теризидон, моксифлоксацин, линезолид) отменить полностью, после чего на фоне симптоматической терапии самочувствие пациента нормализовалось. Во втором случае токсическая реакция, проявлявшаяся слабостью, ознобом, повышением температуры тела до 38,8 °С возникла на фоне внутривенного введения аminosалициловой кислоты, после отмены препарата не

возобновлялась. В 3-й группе токсических реакций не было. Статистически различия между группами были недостоверны ($p > 0,05$).

Гематологические побочные реакции встречались во всех группах, чаще во 2-й и 3-й группах, где пациенты принимали линезолид, разница между группами по частоте и тяжести гематологических реакций была статистически недостоверна. В 1-й группе миелотоксические реакции отмечены у 3 чел. (3,7%, 95%ДИ 0,8-10,7%), в двух случаях (2,4%, 95%ДИ 0,2-9,0%) потребовалась отмена препаратов. У одного пациента развилась лейкопения, связанная с приемом циклосерина и спарфлоксацина, у другого больного при приеме моксифлоксацина отмечено снижение содержания гемоглобина до 65 г/л. Обе эти реакции отнесены к тяжелым. В третьем случае незначительное снижение гемоглобина не требовало отмены препаратов. Во 2-й группе зарегистрировано 6 (7,8%, 95%ДИ 3,3-16,3%) миелотоксической реакции, в 5 случаях (6,5%, 95%ДИ 2,5-14,7%) потребовалась отмена препарата-виновника, у всех пяти пациентов НПР ассоциировалась с приемом линезолида. В 4 случаях (5,2%, 95%ДИ 1,6-13,0%) миелотоксический эффект проявлялся анемией, в одном случае (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) лейкопенией со снижением общего количества лейкоцитов до $2,7 \times 10^9$ /л. Полной отмены терапии никому из них не потребовалось. В двух случаях (2,6%, 95%ДИ 0,2-9,5%), сопровождавшихся снижением гемоглобина ниже 80 г/л, слабостью, головокружением, коллаптоидным состоянием, нежелательная реакция расценена как тяжелая. В одном случае (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%) снижение уровня лейкоцитов периферической крови было незначительным, купировано без отмены препаратов. В 3-й группе отмечено 7 случаев (8,8%, 95%ДИ 4,0-17,2%) гематологических реакций. 5 (6,3%, 95%ДИ 0,2-9,2%) из них потребовали отмены одного препарата (трем пациентам отменен линезолид из-за анемии либо тромбоцитопении и по одному случаю отмены аminosалициловой кислоты из-за тромбоцитопении и моксифлоксацина из-за лейкопении). Следует отметить, что тромбоцитопения развилась у одного и того же пациента сначала на прием линезолида, затем на аminosалициловую кислоту. В двух случаях (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) реакции были легкой степени и купированы только за счет присоединения

симптоматической терапии. У двух пациентов (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) реакции расценены как тяжелые (в одном случае на линезолид – снижение гемоглобина до 70 г/л; в другом на линезолид – тромбоцитопения $22 \times 10^9/\text{л}$).

При миелотоксической реакции *1- II степени тяжести* для исключения железодефицита дополнительно назначали биохимический анализ крови с исследованием уровня сывороточного железа, коагулограмму для исключения гипокоагуляции как причины кровопотери и консультация хирурга однократно для исключения желудочно-кишечного кровотечения. Для купирования при доказанном железодефиците назначали препараты железа, при умеренной лейкопении назначали иммуномодулятор глутамил-цистеинил-глицин динатрия (Глутоксим[®]) по схеме.

При миелотоксических реакциях *III - IV степени тяжести* при возможности проводили консультацию гематолога. В план обследования включали биохимический анализ крови с исследованием уровня сывороточного железа, коагулограмму, консультацию хирурга для исключения желудочно-кишечного кровотечения (однократно), прокальцитонинный тест и посев крови на стерильность для исключения септического состояния, консультацию трансфузиолога для решения вопроса о дезинтоксикационной и заместительной терапии препаратами крови, однократно ЭХО-КГ для исключения септического эндокардита. Для купирования анемии при наличии железодефицита вводили препараты железа, назначали пиридоксин, глутамил-цистеинил-глицин динатрия (Глутоксим[®]), глюкокортикостероиды, гемостатическая терапия при тромбоцитопении и геморрагическом синдроме, по показаниям эпоэтин бета и заместительную терапию эритроцитарной взвесью, при тяжелой лейкопении филграстим. Применяли экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез/гемосорбция), курс внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), ультрафиолетового облучения крови (УФОК). При наиболее тяжелых миелотоксических реакциях с тяжелой панцитопенией лечение начинали в ОРИТ.

Нарушения зрения – редкая нежелательная реакция, но, учитывая влияние состояния зрительных функций на качество жизни и высокий риск инвалидизации

пациента вследствие значительных нарушений, она требует особого внимания. У пациентов, включенных в исследование, нарушение зрения зарегистрировано в 4 случаях (1,7%, 95%ДИ 0,5-4,4%). У пациентов 1-й группы таких НПР не было, во 2-й группе 1 реакция (1,3%, 95%ДИ 0,0-7,7%) на этамбутол - частичная атрофия зрительного нерва (реакция III степени тяжести), в 3-й группе нарушение зрения отмечено у трех пациентов (3,8%, 95%ДИ 0,8-10,9%). Два случая (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) на этамбутол (астенопия) и линезолид (снижение остроты зрения) потребовали отмены этих препаратов. У одной пациентки (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%) реакция отмечена на схему, состоящую исключительно из препаратов резервного ряда, проявлялась субъективным ощущением ухудшения зрительных функций, и отмены терапии не потребовала. Различия по частоте нарушения зрения как проявления нежелательной реакции на противотуберкулезную терапию были статистически не достоверны.

Дисбактериоз проявлялся в большинстве случаев кандидозным стоматитом или вульво-вагинитом, реже дисбактериозом кишечника. Купировался приемом противогрибковых препаратов, эубиотиков и местным лечением. Отмена предполагаемого препарата-виновника требовалась в единичных случаях (как правило, им считался противотуберкулезный препарат двойного спектра действия). В 1-й группе зарегистрировано 7 эпизодов (8,5%, 95%ДИ 3,9-16,9%) без отмены, во 2-й группе отмечено 10 случаев (13,0%, 95%ДИ 7,0-22,5%) дисбактериоза, из них один (1,3%, 95%ДИ 0-7,7%), вызванный рифампицином, с отменой препарата, в 3-й группе 4 (5%, 95%ДИ 1,6-12,6%), отмены терапии не потребовалось. Статистически значимых различий по частоте дисбактериоза между группами не было.

Местные реакции угрозы жизни практически никогда не представляют, развиваются при внутримышечном, реже внутривенном введении препарата. Их негативное влияние на лечение обусловлено тем, что при возникновении местных реакций ограничена возможность применения препаратов с исключительно инъекционным способом введения (аминогликозидов, капреомицина). В ряде случаев оказалась возможной замена инъекционного способа введения препарата

на ингаляционный. Таких реакций в 1-й группе зарегистрирована одна (1,2%, 95%ДИ 0-7,2%), во 2-й группе – три (3,9%, 95%ДИ 0,9-11,3%), в 3-й группе – одна (1,3%, 95%ДИ 0-7,4%) без статистически значимой разницы между группами.

Результаты (эффективность) мероприятий по купированию НПР

В результате проведения лечебно-диагностических мероприятий по купированию НПР в соответствии с вышеизложенными алгоритмами удалось добиться следующих результатов: все 217 НПР II – IV степени тяжести были успешно купированы, однако в 15 случаях (6,9%, 95%ДИ 4,2–11,2%) у пациентов наблюдали рецидив НПР того же типа. По группам результаты распределились следующим образом.

В 1-й группе из 73 НПР, помимо отмены препаратов-виновников, дополнительные медикаментозные назначения были сделаны в 39 случаях (53,4%, 95%ДИ 42,1–64,4%), немедикаментозные (физиотерапевтическое лечение артралгии) – в 1 случае (1,4%, 95%ДИ 0,0–8,1%). Все НПР были купированы, но после возобновления терапии повторно зарегистрировано 6 из 73 НПР того же типа 8,2% (95%ДИ 3,5–17,1%): 2 аллергические реакции (2,7%, 95%ДИ 0,2–10,0%), 2 артралгии (2,7%, 95%ДИ 0,2–10,0%), одна психотическая реакция (1,4%, 95%ДИ 0,0–8,1%) и один судорожный приступ (1,4%, 95%ДИ 0,0–8,1%). Все рецидивы НПР возникали в тех случаях, когда отменяли только предполагаемый препарат-виновник. При полной временной отмене терапии повторно НПР одного и того же типа не регистрировали.

Во 2-й группе из 71 НПР, помимо отмены препаратов-виновников, дополнительные медикаментозные назначения были сделаны в 49 случаях (69,0%, 95%ДИ 57,5–78,6%), немедикаментозные – в 8 НПР (11,3%, 95%ДИ 5,6–20,9%). В 2 случаях (2,8%, 95%ДИ 0,2 – 10,3%): одна аллергическая (1,4%, 95%ДИ 0,0–8,3%) и одна диспептическая реакция (1,4%, 95%ДИ 0,0 – 8,3%) – применяли экстракорпоральные методы детоксикации. В 6 случаях (8,5%, 95%ДИ 3,6–17,6%), включая 4 эпизода артралгий (5,6%, 95%ДИ 1,8–14,0%), одну полинейропатию (1,4%, 95%ДИ 0,0–8,3%) и одну местную реакцию (1,4%, 95%ДИ 0,0–8,3%) – проводили физиотерапевтическое лечение. Все НПР были купированы, но после

возобновления терапии повторно зарегистрировано 3 НПР того же типа (4,2%, 95%ДИ 1,0–12,2%) из 71: по одной аллергической реакции, одной гепатотоксической и одной диспептической реакции (по 1,4%, 95%ДИ 0,0–8,3%). Все рецидивы НПР возникали в случае отмены только препаратов-виновников, из них одна – после диспепсии 3 степени тяжести.

В 3-й группе из 73 НПР, помимо отмены препаратов-виновников, дополнительные медикаментозные назначения были сделаны в 39 случаях (53,4%, 95%ДИ 42,1–64,4%), немедикаментозные – в 3 НПР (4,1%, 95%ДИ 0,9–11,9%). В 2 случаях (2,7%, 95%ДИ 0,2–10,0%) – при одной аллергической и одной гепатотоксической реакции (по 1,4%, 95%ДИ 0,0–8,1%) – применены экстракорпоральные методы детоксикации. В одном случае полинейропатии (1,4%, 95%ДИ 0,0–8,1%) проводили физиотерапевтическое лечение. Все НПР были купированы, но после возобновления терапии повторно зарегистрировано 6 НПР (8,2%, 95%ДИ 3,5–17,1%) того же типа из 73: по одной аллергической, гепатотоксической, диспептической, психотической реакции, а также один эпизод артралгии и один случай судорожного приступа (по 1,4%, 95%ДИ 0,0–8,1%). Все рецидивы НПР возникали в случае отмены только препаратов-виновников, после полной временной отмены терапии рецидивов НПР не было.

Резюме

НПР являются неотъемлемой частью этиотропного лечения туберкулеза и наблюдаются, по нашим наблюдениям, у 92,1% всех пациентов, включенных в исследование. У рассматриваемых групп пациентов были представлены практически все виды НПР из описанных в доступной литературе [24, 26, 65, 66, 154]. Основными были аллергические (в 1-й группе – у 42,7%, во 2-й группе – у 50,7%, в 3-й группе – у 47,5%), гастроинтестинальные (40,2%, 35,1%, 35,0% соответственно), гепатотоксические (34,2%, 24,7%, 35,0% соответственно), нейротоксические (26,8%, 26,0%, до 36,5% соответственно) реакции и артропатии/гиперурикемия (52,4%, 16,9%, 30,1% соответственно) без статистически достоверной разницы между группами ($p > 0,05$).

Легкие НПР I степени, не требовавшие отмены противотуберкулезных препаратов, зарегистрированы в 1-й группе у 79,3% пациентов, во 2-й – у 84,4% и в 3-й группе – у 78,8% ($p > 0,05$).

Нежелательных реакций II степени тяжести, при которых в большинстве случаев требовалась отмена ПТП, дополнительные обследования и медикаментозные назначения, отмечены в 1-й группе у 43,9% пациентов, во 2-й – у 37,7% и в 3-й группе – у 41,3%.

Реакции III-IV степени (тяжелые реакции по критериям DMID [86]), в некоторых случаях с угрозой жизни, требовавшие наблюдения и интенсивной терапии в отделении реанимации, наблюдали во всех группах. В 1-й группе зарегистрировано 10 реакций III степени и 2 НПР IV степени (у 14,6% пациентов). Во 2-й группе было 11 нежелательных реакций III степени и 4 тяжелые реакции IV степени (у 18,2% пациентов). 7 НПР 3-й степени и 3 НПР IV степени (у 11,3% пациентов) осложнили лечение пациентов в 3-й группе. III степени тяжести достигали аллергические, гепатотоксические, диспептические, нейротоксические реакции (психотические, эписиндром, полинейропатия), кардиотоксические, миелотоксические и токсические реакции. Наиболее тяжелыми, IV степени тяжести, были:

– эписиндром (генерализованный судорожный приступ) и миелотоксическая реакция (лейкопения $2,1 \times 10^9/\text{л}$, 24% гранулоцитов, анемия 65 г/л) у двух больных 1-й группы;

– тяжелая гастроинтестинальная реакция (острая боль в животе, клиника динамической острой кишечной непроходимости), серия эпилептиформных приступов с потерей сознания, генерализованными судорогами, кардиотоксическая (декомпенсация хронической сердечной недостаточности) и токсическая (повышение температуры тела до 38 °С, тошнота, рвота, тяжелые водно-электролитные нарушения) реакции у четырех пациентов во 2-й группе;

– гастроинтестинальная реакция (тошнота, рвота, потребовавшие перевода в отделение реанимации) и два случая тяжелого генерализованного судорожного приступа у трех пациентов в 3-й группе.

Статистически значимых различий по тяжести НПР между группами не было ($p > 0,05$).

НПР оказывают существенное влияние на реализацию режима этиотропной химиотерапии. Препарат-виновник был отменен в 65 случаях (33,9% от всех НПР) в 1-й группе, 63 (34,4%) – во 2-й группе, 71 (37,4%) в 3-й группе. Полная отмена всех противотуберкулезных препаратов была необходима в 8 (4,2% от всех НПР) случаях в 1-й группе, в 8 (4,4%) случаях – во 2-й и в 2 (1,1%) случаях – в 3-й группе. Отмена всех препаратов была обусловлена тяжестью состояния пациента, либо – невозможностью быстро вычислить препарат-виновник и реабилитировать остальные компоненты схемы (например, при тяжелых аллергических реакциях). Статистически значимых различий по частоте отмены противотуберкулезных препаратов из-за НПР между группами не было ($p > 0,05$).

Таким образом, при анализе различий по частоте НПР между группами основного этапа исследования статистически достоверных различий выявлено не было ни по одному из видов реакций, при отдельном рассмотрении НПР с отменой и без отмены препаратов-виновников, а так же по частоте НПР III-IV степени тяжести ($p > 0,05$).

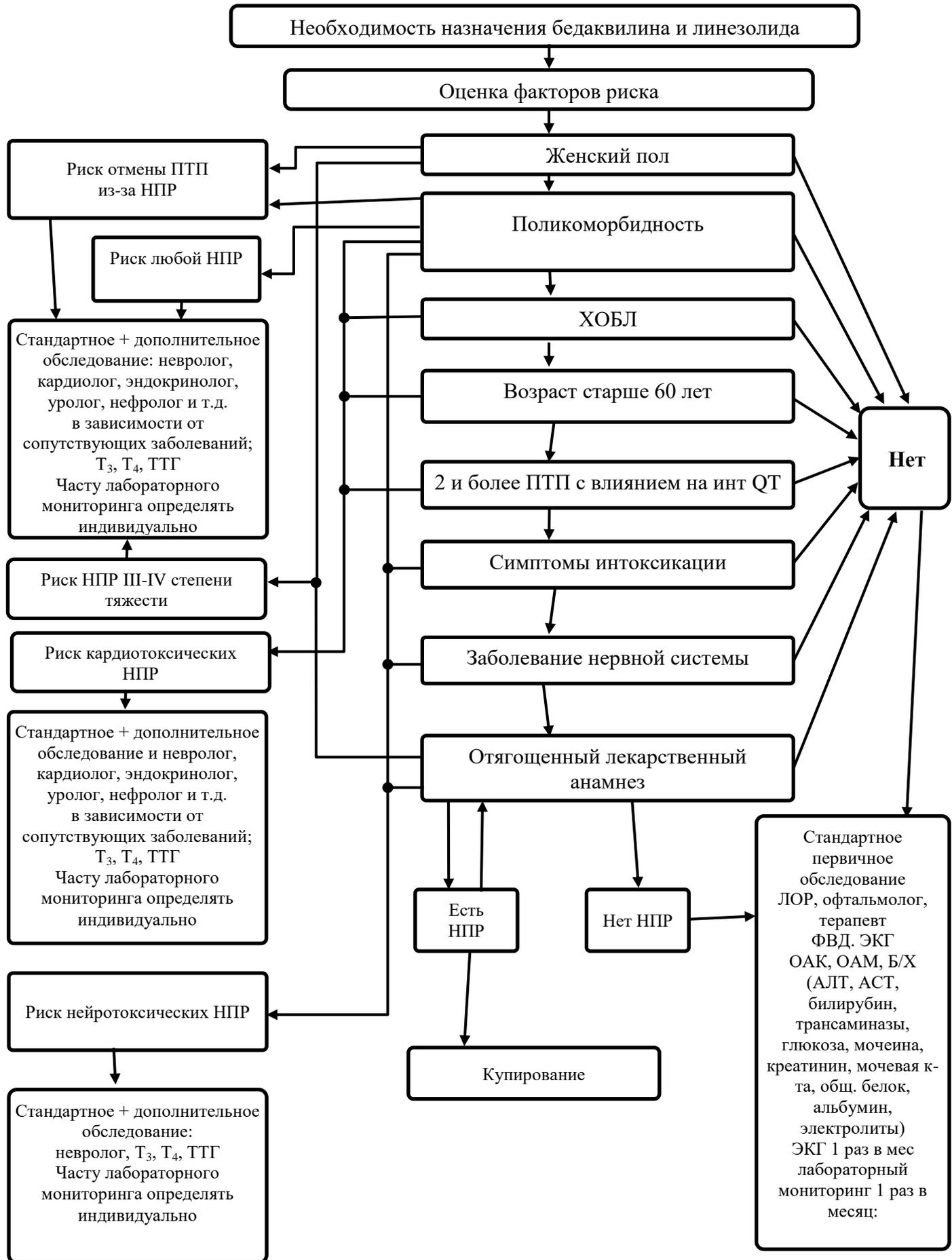
Для предотвращения и эффективного купирования нежелательных реакций необходим широкий круг дополнительных обследований, лекарственных препаратов и других методов лечения. У значительной части больных по ряду причин (тяжесть реакции, недостаточная эффективность стандартных методов лечения, противопоказания к назначению некоторых препаратов) лечение осложнений терапии потребовало дополнительных назначений, не включенных в клинические рекомендации.

В нашем исследовании предложенные назначения позволили купировать НПР II - IV степени тяжести у всех пациентов (217 из 217 НПР). При этом не было достоверной разницы по частоте НПР, требующих для купирования дополнительных медикаментозных назначений (в 1-й группе 53,4% (95%ДИ 42,1–64,4%), во 2-й группе 69,0% (95%ДИ 57,5–78,6%), и 53,4% (95%ДИ 42,1–64,4%) в 3-й группе) и немедикаментозных процедур (в 1-й группе 1,4% (95%ДИ 0,0–8,1%),

во 2-й группе 11,3% (95%ДИ 5,6–20,9%) и 4,1% (95%ДИ 0,9–11,9%) в 3-й группе). По частоте рецидивов одного и того же вида нежелательной реакции после возобновления терапии статистически значимой разницы так же не было, их зарегистрировали 2,8%, (95%ДИ 1,1–6,0%) в 1-й группе, 1,4% (95%ДИ 0,3–4,2%) во 2-й группе и 2,8% (95%ДИ 1,1–6,0%) в 3-й группе ($p > 0,05$).

Возобновление противотуберкулезной терапии является приоритетной задачей, поэтому терапия была возобновлена у 211 чел. (97,2%, 95%ДИ 94,0 – 98,9%) из 217 пациентов. У 6 чел. (2,8%, 95%ДИ 1,1 – 6,0%) курс лечения был завершен.

Комплекс мероприятий по диагностике, профилактике, купированию НПР, ассоциированных с назначением новых противотуберкулезных препаратов



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью совершенствования подходов к диагностике, прогнозированию и купированию нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных, получающих режимы химиотерапии с бедаквилином и линезолидом, проведено открытое сравнительное нерандомизированное одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование. Такой дизайн обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез» и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях. Назначение и применение этих препаратов осуществляли в соответствии с российскими законодательными и нормативными актами, решением специально созданной врачебной комиссии в связи с жизненными показаниями для их применения.

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (МНПЦБТ). Больные для участия в исследовании были отобраны среди пациентов, получавших лечение в Клиниках № 1 и № 2 МНПЦБТ. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые полностью могли понять риск, пользу и возможные нежелательные явления, связанные с назначением новых режимов химиотерапии.

Характеристика включенных в исследование пациентов

В исследование включены 239 пациентов, разделенные на 3 группы в зависимости от схемы лечения:

1 группа – 82 (34,3%) пациента с МЛУ возбудителя, получали лечение с применением препаратов основного и резервного ряда;

2 группа – 77 (32,2%) пациентов, помимо препаратов основного и резервного ряда в схему лечения был включен линезолид;

3 группа – 80 (33,5%) человек, получали лечение с применением, помимо других препаратов, линезолида и бедаквилина.

В ряде случаев во 2-ю и 3-ю группу были включены пациенты с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ к противотуберкулезным

препаратам или пациенты без бактериовыделения, которым было невозможно подобрать полноценную схему лечения без «новых» препаратов из-за непереносимости препаратов основного ряда или из-за наличия противопоказаний к их назначению. Три сравниваемые группы пациентов, сформированные на основании назначенного им режима этиотропной противотуберкулезной терапии, не различались статистически достоверно по полу и возрасту ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$).

Среди включенных в исследование пациентов во всех группах преобладали мужчины: в 1-й группе 51 чел. (62,2%), во 2-й – 44 чел. (57,1%), в 3-й – 56 чел. (70%), а также пациенты молодого и среднего возраста – доля лиц в возрасте до 50 лет составила 80% (191 чел.).

У всех пациентов был диагностирован туберкулез органов дыхания с наличием клинических, рентгенологических и лабораторных признаков активности специфического процесса.

У значительной части пациентов – 30,1% (72 чел.) – диагноз туберкулеза был впервые установлен более чем за пять лет до включения в исследование, при этом в 3-й группе таких пациентов больше – 34 чел. (32,5%), тогда как в 1-й группе туберкулезный анамнез составил более 5 лет у 20 больных (24,4%), во 2-й группе – у 18 чел. (23,4%).

Распределение больных по категориям (впервые выявленные, рецидивы, пациенты после неэффективного предыдущего курса лечения, прервавшие предыдущий курс лечения) имело статистически значимые различия между группами.

Эти различия были, вероятнее всего, обусловлены тем, что как впервые выявленным больным, так и больным с рецидивами туберкулеза в первую очередь предпринимались попытки подобрать схему лечения из препаратов основного и резервного ряда, и лишь в случае неудачи (неэффективность лечения, либо развитие неблагоприятных побочных реакций, либо при наличии противопоказаний) к схеме присоединяли «новые» препараты (Lzd и Bdq). В тех случаях, когда в стационар поступал пациент с прогрессированием

туберкулезного процесса на фоне лечения или ранее прервавший лечение, в качестве единственной возможности избежать дальнейшего ухудшения назначается максимально эффективная схема с применением и линезолида, и бедаквилина.

В целом преобладали больные инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом. Статистически значимых различий по формам туберкулеза между группами нет. Не имели лёгочного процесса 2 (2,6%) больных с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов из 2-й группы.

У 227 (95,0%) пациентов были выделены культуры МБТ и исследована их лекарственная чувствительность, ещё у 10 (4,2%) имелись анамнестические данные об устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.

У большинства больных – 197 чел. (82,4%) была выявлена МЛУ МБТ. Обращает на себя внимание отличие спектра лекарственной устойчивости МБТ к препаратам резервного ряда у пациентов 3-й группы. В сравнении с двумя другими группами у этих пациентов значительно больше доля выявления лекарственной устойчивости к канамицину (62,5%), амикацину (21,3%), этионамиду (67,5%), фторхинолонам (офлоксацину 61,3%, левофлоксацину 46,3%, моксифлоксацину 43,8%). Именно широкий спектр устойчивости к препаратам резервного ряда не позволил подобрать достаточную по числу лекарственных препаратов схему противотуберкулезной терапии и потребовал назначения «новых» препаратов – линезолида и бедаквилина.

По структуре ЛУ МБТ к препаратам основного ряда существенных различий между группами нет. Всего было зарегистрировано более 140 вариантов различных сочетаний ЛУ МБТ к ПТП основного и резервного ряда, что ставит под сомнение оправданность эмпирических стандартных режимов химиотерапии у пациентов с МЛУ МБТ. Назначение препаратов резервного ряда пациентам без МЛУ МБТ было связано с наличием ЛУ МБТ к иным препаратам основного и резервного ряда, либо их плохой переносимостью.

Значительно ограничивали возможности формирования эффективного режима химиотерапии и различные сопутствующие заболевания, во многом

обусловленные вредными привычками и хроническими интоксикациями, характерными для больных туберкулезом в целом и, в особенности – для лиц с хроническим течением заболевания, составивших большинство среди включенных в исследование пациентов.

Заболевания, оказывавшие неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость ПТП, выявлены в общей сложности у 92,1% пациентов (220 чел.) – у 71 (86,6%) пациентов 1-й группы, 74 (96,1%) пациентов 2-й группы, 75 (93,8%) – 3-й группе.

Имевшиеся различия по структуре сопутствующей патологии (ХОБЛ, офтальмологическая патология, заболевания ЛОР-органов, сахарный диабет) и вредным привычкам (злоупотребление алкоголем, потребление психоактивных веществ) были несущественными – в пределах 0,6-4,8%. Во 2-й группе чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы и эндокринологическая патология (без учета сахарного диабета), разница составила 7,2-8,0%. Распространенность заболеваний ЦНС (в основном, энцефалопатий различного генеза), заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, почек и мочевыводящих путей была больше в 3-й группе, разница составляла до 8,0-20,4%.

Помимо более тяжелого коморбидного фона, среди пациентов 3-й группы было значительно больше больных, заболевших туберкулезом в местах лишения свободы – 21,3% (95%ДИ 13,6-31,5%) пациентов против 6,1% (95%ДИ 2,3-13,8%) в 1-й группе и 2,6% (95%ДИ 0,2-9,5%) во 2-й группе, имевших туберкулезный анамнез 10 лет и более – 30,0% (95%ДИ 21,0-40,8%) (в 1-й группе 12,2%, 95%ДИ 6,6-21,2%, во второй 13%, 95%ДИ 7,0-22,5%), пациентов с прогрессированием туберкулезного процесса после прерывания лечения – 15%, 95%ДИ 7,0-22,9% (в 1-й группе 4,9%, 95%ДИ 0,2-9,6%, во 2-й группе 2,6%, 95%ДИ 0,0-6,2%). Включенных в исследование после предыдущего неэффективного курса лечения в 1-й группе было 9,8% (95%ДИ 3,2-16,3%), во 2-й группе – 14,3% (95%ДИ 6,4-22,2%) и 33,8% (95%ДИ 23,2-44,3%) в 3-й группе.

По основным параметрам туберкулезного процесса отмеченные различия так же свидетельствовали о более тяжелой и прогностически неблагоприятной структуре пациентов 3-й группы: больных с ШЛУ МБТ в ней было 43,8%, 95%ДИ 33,4-54,7% (в 1-й группе – 12,2%, 95%ДИ 6,6-21,2%, во 2-й – 24,7%, 95%ДИ 16,3-35,4%), пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом – 33,8%, 95%ДИ 24,3-44,7% (в 1-й группе – 25,6 %, 95%ДИ 17,3-36,1%, во 2-й – 24,7%, 95%ДИ 16,3-35,4%), двустороннее поражение легких имели 63,8%, 95%ДИ 52,8-73,5% (42,7%, 95%ДИ 32,5-53,5% пациентов 1-й группы и 52,0%, 95%ДИ 41,0-62,8% пациентов 2-й группы).

Можно сделать вывод, что включенные в исследование пациенты достаточно полно представляют популяцию больных туберкулезом в целом (по сопутствующим заболеваниям, вредным привычкам и проч.) и полученные результаты вполне репрезентативны.

Режимы химиотерапии

Формирование режимов химиотерапии туберкулеза у включенных в исследование больных осуществляли, руководствуясь разработанными Российским обществом фтизиатров «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (издание второе, 2014)» и «Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденными приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 [40]. Пациентам, начавшим лечение до 2014 года лечение назначали в соответствии с приказом Минздрава России №109 от 21.02.2003 г «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [39].

Режим химиотерапии назначали с учетом определенного у каждого пациента спектра ЛУ МБТ, наличия противопоказаний и сведений о переносимости лечения в прошлом

Все пациенты, помимо ПТП, получали терапию сопровождения, состоящую как минимум трех-четырех препаратов – гепатопротекторов, эубиотиков,

витаминов, антигистаминных препаратов и др. в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Кроме того, все пациенты, нуждающиеся в лечении сопутствующих заболеваний, получали лечение по назначению врачей-специалистов.

Результаты исследования

Прогнозирование НПР

При анализе основной и дополнительной группы пациентов, специально набранной для изучения НПР сочетания бедаквилина и линезолида (в сумме 134 чел.), выделен ряд характеристик пациентов, связанных с более высокой частотой тех или иных НПР. Определены факторы риска тяжелых НПР. Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE отмечены в целом у 29,9% (95%ДИ 22,7-38,1%).

Факторы риска тяжелых НПР – женский пол и отягощенный лекарственный анамнез (наличие в прошлом значимых НПР на противотуберкулезные препараты) – независимо друг от друга существенно (в 3,5–4 раза) увеличивали шансы развития у пациента тяжелых нежелательных реакций, что необходимо учитывать при назначении режима химиотерапии с включением линезолида и бедаквилина. При суммации этих факторов (у женщин с тяжелыми НПР в анамнезе) частота развития тяжелых НПР была в 2,87 раза выше (ОШ = 10,33, 95%ДИ 1,12-95,61%). Кроме того, тяжелые реакции при наличии каждого из этих факторов развивались раньше (медиана 24-24,5 нед. по сравнению с 28-31 нед. без факторов риска, $p < 0,01$ по лог-ранговому тесту). В спектре тяжелых НПР в этой группе лидировали нейротоксические реакции.

Отмена препаратов в связи с НПР потребовалась у 32,8% (95%ДИ 25,5-41,2%), в том числе приоритетных препаратов (группы А по ВОЗ) – у 14,2% (95%ДИ 9,2-21,2%): бедаквилина у 6,7%, линезолида у 6,7%, фторхинолонов у 11,2% пациентов. Основной причиной отмены препаратов являлись нейротоксические реакции (34,1% всех случаев отмены). Риск отмены был выше у пациентов женского пола с наличием двух и более сопутствующих заболеваний.

Независимым фактором риска отмены любого из препаратов являлся женский пол (ОШ 4,97, 95%ДИ 1,80–13,76) по данным регрессионного анализа).

В качестве значимых, класс-специфичных НПР, выявлены факторы риска нейро- и кардиотоксических НПР. Обращает на себя внимание факт преобладания нейротоксических реакций в данной группе (по сравнению с результатами основного этапа исследования), как в общем спектре, так и среди тяжелых и требующих коррекции терапии НПР. По-видимому, этот факт связан с увеличением размера выборки; не исключено, что по мере накопления опыта и данных мониторинга НПР на фоне новых режимов химиотерапии представления о безопасности лечения, спектре и тяжести нежелательных реакций будут постепенно изменяться.

Основными факторами риска **нейротоксических реакций** при назначении режимов химиотерапии с включением новых препаратов являются любое заболевание нервной системы, поликоморбидность (наличие 3 и более сопутствующих заболеваний), отягощенный лекарственный анамнез (последствия НПР, развившихся при проведении предыдущих курсов химиотерапии) и наличие клиничко-лабораторных признаков синдрома интоксикации. При этом последний фактор являлся наиболее значимым, независимым предиктором развития нейротоксических НПР. При сочетании интоксикации, осложнений химиотерапии в анамнезе и неврологической патологии риск нейротоксических реакций возрастал почти в 5 раз (ОШ = 4,76, 95%ДИ 1,20-18,94). Это может быть объяснено ролью высоких концентраций медиаторов воспаления и окислительного стресса, сопутствующих интоксикационному синдрому, в патогенезе данного типа нарушений. Выделение данных факторов позволяет отнести пациента в группу риска до начала химиотерапии, определить показания к индивидуальной стратегии профилактики (избегание максимальных доз потенциально нейротоксичных препаратов, назначение витаминов группы В, нейропротекторов, более тщательный мониторинг неврологического статуса больного).

Удлинение интервала QTc зарегистрировано у 21 из 134 пациентов (15,7%, 95%ДИ 10,4-22,8%); клинически значимое удлинение интервала (более 500 мс, с развитием желудочковой аритмии, пресинкопальных и синкопальных состояний) отмечено у 5 чел. (3,7%). Частота удлинения интервала QTc выше у коморбидных пациентов старше 60 лет, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, получающих в составе лекарственной терапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc. Это позволяет формировать группу риска по развитию кардиотоксической реакции, определять показания к назначению медикаментозной профилактики (в частности, назначения верапамила), более частому контролю ЭКГ и уровня электролитов крови.

Полученные данные позволяют до начала химиотерапии по новому режиму выяснить, относится ли пациент к группе риска тех или иных НПР, определить индивидуальную стратегию мониторинга и медикаментозной профилактики нежелательных реакций и таким образом способствовать улучшению безопасности и переносимости противотуберкулезной химиотерапии.

Атрибуция нежелательных реакций при использовании поликомпонентных режимов химиотерапии туберкулеза

Анализ нежелательных побочных реакций в каждой группе показал, что наиболее безопасными оказались изониазид, этамбутол и бедаквилин. При применении изониазида нежелательные побочные реакции развились у 9,1% (95%ДИ 3,9–18,8%) пациентов 1-й группы, 10,5% (95%ДИ 3,6-24,7%) пациентов 2-й группы и 6,7 % (95% ДИ 0-31,8) – пациентов 3-й группы. Этамбутол вызвал НПР в 1-й группе у 2,0% пациентов (95%ДИ 0,0-11,7%), во 2-й группе – у 3,6% (95%ДИ 0,0-19,2%) и в 3-й группе – у 4,8%, (95%ДИ 0,0-24,4%). Нежелательных побочных реакций, потребовавших отмены бедаквилина у пациентов основной, 3-й группы (80 чел.), зарегистрировано не было.

Пиразинамид, аминогликозиды и капреомицин чаще других препаратов вызвали нежелательные побочные реакции у пациентов. Пиразинамид был признан препаратом-виновником нежелательных побочных реакций у 57,1%

(95%ДИ 44,9-68,6%) пациентов 1-й группы, 85,2% (95%ДИ 66,9-94,7%) пациентов 2-й группы и 88,5% (95%ДИ 66,9-94,7%) пациентов 3-й группы. Канамицин в 1-й группе вызвал НПР у 50,0% (95%ДИ 26,8-73,2%) пациентов, во 2-й группе – так же у 50,0% (95%ДИ 21,5-78,5%), в 3-й группе – у 66,7% (95%ДИ 38,8-85,5%) пациентов. Амикацин в 1-й группе стал причиной НПР у 43,5% (95%ДИ 25,6-63,2%) пациентов, во 2-й группе – у 20,0% (95%ДИ 2,0-64,0%) пациентов и в 3-й группе – у 33,3%(95% ДИ 9,3-70,4%). Капреомицин в 1-й группе вызвал НПР у 71,4% (95%ДИ 35,2-92,4) пациентов, во 2-й группе у 46,2% (95%ДИ 23,2-70,9%) пациентов и в 3-й группе – у 63,6% (95%ДИ 35,2-85,0%) пациентов.

Полученные данные позволяют выделить отдельные нежелательные побочные реакции или группы реакций, характерные для конкретных противотуберкулезных препаратов. Так, протионамид чаще других вызывает диспепсию, пипразинамид – гиперурикемию и артралгию, аминогликозиды – ото- или вестибулотоксическую реакцию, капреомицин – бессимптомную эозинофилию и нефропатию, левофлоксацин – артралгию, циклосерин – нейротоксические реакции (психотические реакции разной степени тяжести и судорожный синдром), линезолид – полинейропатию и миелотоксические реакции.

Увеличение частоты назначения этих препаратов заведомо приведет к увеличению частоты связанных с ними НПР. В каждом случае включения данных препаратов в схему лечения необходимо более детальное предварительное обследование для исключения противопоказаний к применению и тщательный мониторинг специфичных для каждого препарата реакций.

Общая частота и выраженность НПР

НПР являются неотъемлемой частью этиотропного лечения туберкулеза и были зарегистрированы у 92,1% всех пациентов (220 из 239 чел.), включенных в исследование.

За все время исследования зарегистрировано 564 нежелательных реакций у 220 пациентов, из них 191 нежелательная реакция у 76 пациентов 1-й группы, 183 реакции у 74 чел. во 2-й группе и 190 эпизодов у 70 больных, включенных в 3-ю

группу. Всего нежелательные реакции зарегистрированы у 92,7% (95%ДИ 84,7-96,9%) пациентов 1-й группы, у 96,1% (95%ДИ 88,7-99,1%) во 2-й группе и у 87,5% (95%ДИ 78,3-93,3%) пациентов 3-й группы. Таким образом, статистически достоверных различий в частоте развития НПР у пациентов исследованных групп не отмечено.

Тяжесть НПР определяли по шкале DMID [86].

Легкие НПР (1-й степени, не требовали отмены противотуберкулезных препаратов) – 110 в 1-й группе (57,3% от всех реакций в этой группе, у 79,3% пациентов, 95%ДИ 69,2-86,7%), 113 – во 2-й группе (61,7% от всех реакций в этой группе, у 89,6 % пациентов, 95%ДИ 80,6-94,9%), 117 – в 3-й группе (61,6% от всех реакций в этой группе, у 78,8%, 95%ДИ 68,5-86,4%).

НПР 2-й степени (в большинстве случаев требовалась отмена противотуберкулезных препаратов, дополнительные обследования и медикаментозные назначения) – 69 в 1-й группе (35,9% от всех реакций в этой группе, у 43,9%, 95%ДИ 33,7-54,7% пациентов), 55 – во 2-й группе (30,1% от всех реакций в этой группе, у 37,7%, 95%ДИ 27,7-48,8% пациентов), 63 – в 3-й группе (33,2% от всех реакций в этой группе, у 41,3%, 95%ДИ 31,1-52,2% пациентов).

НПР 3-4-й степени (тяжелые реакции, в некоторых случаях с угрозой жизни, требующие наблюдения и интенсивной терапии в отделении реанимации): в 1-й группе отмечено 10 реакций 3-й степени и 2 НПР 4-й степени (6,3% от всех реакций в этой группе, у 14,6%, 95%ДИ 8,4-24,1% пациентов), во 2-й группе – 11 нежелательных реакций 3-й степени и 4 тяжелые реакции 4-й степени (8,2% от всех реакций в этой группе, у 18,2%, 95%ДИ 11,0-28,4% пациентов), в 3-й группе – 7 НПР 3-й степени и 3 НПР 4-й степени (5,3% от всех реакций в этой группе, у 11,3% 95%ДИ 5,8–20,2% пациентов).

Достоверных различий по общему числу нежелательных реакций, по числу легких НПР 1-й степени, реакций 2-й степени и тяжелых реакций 3-4-й степени по критериям DMID между группами не было.

3-й и 4-й степени тяжести достигали аллергические, гепатотоксические, диспептические, нейротоксические реакции (психотические, эписиндром, полинейропатия), кардиотоксические, миелотоксические и токсические реакции.

Спектр нежелательных реакций

У рассматриваемых групп пациентов были представлены практически все виды НПР из описанных в доступной литературе [24; 26; 65; 66; 154], но основными были аллергические, гастроинтестинальные, гепатотоксические, нейротоксические реакции и артропатии.

Наиболее часто во всех группах наблюдали аллергические НПР: в 1-й группе у 42,7% (95%ДИ 32,5-53,5), во 2-й группе – 50,7% (95%ДИ 39,7-61,5%), в 3-й группе – 47,5% (95%ДИ 36,9-58,3%). Гепатотоксические НПР отмечены в 1-й группе у 34,2% (95%ДИ 24,8-44,9%), во 2-й – у 24,7% (95%ДИ 16,3-35,4%), в 3-й – у 35,0% (95%ДИ 25,4-45,9%), нейротоксические – в 1-й группе у 26,8% (95%ДИ 18,4-37,4%), во 2-й – у 26,0% (95%ДИ 17,4-36,8%), в 3-й – у 36,3% (95%ДИ 26,6-47,2%), гастроинтестинальные – в 1-й группе у 40,2% (95%ДИ 30,3-51,1%), во 2-й – у 35,1% (95%ДИ 25,3-46,2%), в 3-й – у 35,0% (95%ДИ 25,4-45,9%), артралгии/гиперурикемия (одновременно или отдельно) отметили в 1-й группе у 52,4% (95%ДИ 41,8-62,9%) пациентов, во 2-й – у 40,3% (95%ДИ 30,0-51,4%), в 3-й – у 30,1% (95%ДИ 21,0-40,8%).

В большинстве случаев во всех группах в результате регулярного мониторинга аллергические и гепатотоксические реакции выявляли на ранней стадии, в большинстве случаев без жалоб, они были легкой степени тяжести и, не требуя отмены препаратов, были купированы назначением симптоматического лечения.

Нейротоксические реакции (психотические реакции, судорожный синдром, полинейропатия), не имеющие рутинных методов мониторинга, выявляли по жалобам пациентов. Лечение назначал невролог; в большинстве случаев, учитывая тяжесть реакции и вероятность необратимых последствий, препарат-виновник отменяли. Доля нейротоксических реакций с отменой и без отмены терапии в группах сопоставима. Отменяли препарат-виновник по поводу любой

нейротоксической реакции в 1-й группе у 18,3%, (95%ДИ 11,3-28,1%), во 2-й группе – 20,8% (95%ДИ 13,1-31,2%), в 3-й 23,8% (95%ДИ 15,7-34,2%). Нейротоксических НПР без отмены препарата-виновника в 1-й группе было 8,5% (95%ДИ 3,9-16,9%), во 2-й группе 5,2% (95%ДИ 1,6-13,0%), в 3-й – 12,5% (95%ДИ 6,7-21,7%).

Гастроинтестинальные реакции пациенты переносят плохо, поэтому даже при отсутствии тяжелых проявлений НПР в значительной доле случаев (20,7% в 1-й группе, 11,7% во 2-й группе и 7,5% – в 3-й группе) препараты-виновники отменяли. Несколько более высокая доля таких реакций с отменой препарата-виновника в 1-й группе вероятнее всего связана с более частым включением в схему лечения наиболее часто вызывающих данный тип реакций протинамида и аминсалициловой кислоты: 89,0% (95%ДИ 80,2-94,3%) и 65,9% (95%ДИ 55,1-75,2%) соответственно в 1-й группе, 22,1% (95%ДИ 14,2-32,6%) и 49,4% (95%ДИ 38,5-60,3%) во 2-й группе, 35,0% (95%ДИ 25,4-45,9%) и 40% (95%ДИ 30,0-51,0%) в 3-й группе.

Артралгия и гиперурикемия встречались чаще в 1-й группе, что связано со значительно более частым включением в схему лечения пациентов 1-й группы пиразинамида: 76,8% (95%ДИ 66,6-84,1%) в 1-й группе, 35,1% (95%ДИ 25,3-46,2%) во 2-й и 32,5% (95%ДИ 23,2-43,4%) – в 3-й группе, а также левофлоксацина, который чаще других фторхинолонов вызывает артралгии и тендиниты: 56,1% (95%ДИ 45,3-66,3%) в 1-й группе, 26,0% (95%ДИ 17,4-36,8%) во 2-й и 25% (95%ДИ 16,7-35,6%) – в 3-й группе.

Влияние нежелательных реакций на реализацию режима химиотерапии

НПР оказывают существенное влияние на реализацию режима этиотропной химиотерапии. Отмена препарата-виновника или полная отмена всех противотуберкулезных препаратов требовалась в большинстве случаев НПР 2-й степени тяжести, во всех случаях НПР 3-й и 4-й степени тяжести.

Коррекция терапии в связи с НПР потребовалась во всех группах с близкой частотой: 48 пациентам (58,5%, 95%ДИ 47,7-68,6%) 1-й группы, 43 пациентам (55,8%, 95%ДИ 44,7-66,4%) во 2-й группе и 42 пациентам (52,5%, 95%ДИ 41,7-

63,1%) 3-й группы. Из них полная временная отмена химиотерапии в связи с НПР понадобилась: 8 пациентам (9,8%, 95%ДИ 4,8-18,3%) 1-й группы, 8 пациентам (10,4%, 95%ДИ 5,1-19,4%) 2-й группе и только 2 пациентам (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) 3-й группы. Различия между группами по этому показателю не были статистически достоверны.

Необходимость отмены всех препаратов была обусловлена в одних случаях тяжестью состояния пациента, в других (при тяжелых аллергических реакциях) невозможностью быстро вычислить препарат-виновник и реабилитировать остальные компоненты схемы.

Предотвращение и купирование НПР

Предотвращение и купирование НПР является одним из обязательных компонентов лечебной работы [15; 22; 23; 24; 28; 30; 33]. Решение этих задач позволяет снизить частоту нежелательных реакций и уменьшить их влияние на результаты лечения туберкулеза [65; 79].

У больных, получающих противотуберкулезное лечение, частота НПР составила, по нашим наблюдениям 92,1%, причем частота НПР, требующих лечения, достигла 71,1% и они отличаются клиническим разнообразием.

Алгоритмы купирования нежелательных реакций представлены в клинических рекомендациях [23] и успешно применяются в повседневной практике. Однако у значительной части больных по ряду причин (тяжесть реакции, недостаточная эффективность стандартных методов лечения, противопоказания к назначению некоторых препаратов) лечение осложнений терапии потребовало дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов и медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Всего у включенных в исследование пациентов дополнительные медикаментозные и немедикаментозные назначения, сверх фигурирующих в действующих клинических рекомендациях, потребовались в 33 случаях из 132 (25,0%). В частности, более широко применяли экстракорпоральные методы детоксикации (помимо гепатотоксических реакций плазмаферез и гемосорбцию

назначали пациентам с аллергическими, артралгией, гиперурикемией, полинейропатией и миелотоксическими реакциями). В комплексе с экстракорпоральными методами детоксикации применяли внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) и ультрафиолетовое облучение крови (УФОК). Быстрая элиминация токсического агента позволяла сократить время купирования НПР и предпринять попытку возобновить химиотерапию.

Достоверных различий в частоте дополнительных назначений между исследованными группами больных не было, хотя чаще всего они применялись в третьей группе.

Имеющиеся наблюдения позволяют предложить эти методы купирования нежелательных реакций в качестве дополнения к указанным в клинических рекомендациях.

В результате проведения лечебно-диагностических мероприятий удалось добиться купирования всех 217 эпизодов НПР, однако в 15 случаях (6,9%, 95%ДИ 4,2–11,2%) у пациентов наблюдали рецидив НПР того же типа. Достоверной разницы по частоте рецидивов НПР одного вида между группами не было. Все рецидивы НПР возникали в случае отмены только препаратов-виновников, после полной временной отмены терапии рецидивов НПР не было.

Возобновление противотуберкулезной терапии является приоритетной задачей, поэтому терапия была возобновлена у 211 чел. (97,2%, 95%ДИ 94,0 – 98,9%) из 217 пациентов. У 6 чел. (2,8%, 95%ДИ 1,1 – 6,0%) курс лечения был завершен.

ВЫВОДЫ

1. Фактором риска развития любой НПР, ассоциированной с назначением режима, включающего бедаквилин и линезолид, является полиморбидность: наличие у пациента двух и более коморбидных заболеваний и состояний увеличивало шансы развития НПР в 4,85 раза. Риск отмены препаратов из-за НПР выше у пациентов женского пола (ОШ 4,38) с наличием двух и более сопутствующих заболеваний (ОШ 3,62). Факторы риска тяжелых НПР – женский пол и отягощенный лекарственный анамнез. При суммации этих факторов частота развития тяжелых НПР была в 2,87 раза выше (ОШ = 10,33).

2. Факторами риска класс-специфичной для бедаквилина кардиотоксической реакции (удлинения интервала QTc) являются: возраст старше 60 лет (ОШ 5,85), наличие трех и более сопутствующих заболеваний (ОШ 3,85), наличие хронической обструктивной болезни легких (ОШ 3,54) и включение в режим химиотерапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc (ОШ 2,52). Основными факторами риска нейротоксических реакций являются любое заболевание нервной системы (ОШ 1,78), поликоморбидность (ОШ 1,66), отягощенный лекарственный анамнез (ОШ 1,78) и наличие клинико-лабораторных признаков интоксикации (ОШ 3,61).

3. Достоверные различия в частоте развития и в тяжести НПР при использовании режимов с включением бедаквилина и линезолида и без включения новых препаратов отсутствуют: всего НПР зарегистрированы у 92,7% пациентов, получавших схемы химиотерапии без линезолида и бедаквилина, у 96,1% получавших, помимо других противотуберкулезных препаратов линезолид и у 87,5% пациентов получавших и линезолид, и бедаквилин ($p > 0,05$). НПР 3-4-й степени тяжести зарегистрировали соответственно в 6,3%, 8,2% и 5,3% от всех реакций ($p > 0,05$).

4. Коррекция режима химиотерапии в связи с НПР (отмена препарата-виновника или полная отмена терапии) понадобилась более чем в 50% при различных режимах химиотерапии, почти с одинаковой частотой (у 58,5% пациентов, не получавших линезолид и бедаквилин, у 55,8% пациентов

получавших линезолид и у 52,5% пациентов, получавших и линезолид, и бедаквилин) ($p > 0,05$).

5. Наиболее частыми вариантами НПР при лечении больных туберкулезом органов дыхания при использовании режимов с включением бедаквилина и линезолида и без включения новых препаратов являются: аллергические (в группе без бедаквилина и линезолида 42,7%, в группе с линезолидом 50,7%, в группе с бедаквилином и линезолидом 47,5%), гастроинтестинальные (40,2%, 35,1%, 35,0% соответственно), гепатотоксические (34,2%, 24,7%, 35,0% соответственно), нейротоксические (26,8%, 26,0%, до 36,5% соответственно) реакции, артропатии (19,5%, 15,6%, 11,3% соответственно), гиперурикемия (32,9%, 24,7%, 18,8% соответственно).

6. Новые противотуберкулезные препараты не приводят к достоверному увеличению частоты НПР или к увеличению степени их тяжести. Частота НПР на линезолид составила 14,3% в группе с включением в схему лечения линезолида и 7,6% в группе с включением линезолида и бедаквилина ($p > 0,05$). НПР, связанных с приемом бедаквилина, в основной группе исследования зарегистрировано не было.

7. Разработанный комплекс мероприятий позволил купировать НПР, обусловившие прерывание курса химиотерапии и/или отмену только препарата-виновника в 100% случаев во всех группах наблюдения. Терапия была возобновлена после отмены препаратов-виновников 97,2% из 217 пациентов.

Практические рекомендации

1. При назначении режима химиотерапии с включением бедаквилина и линезолида необходимо учитывать факторы риска развития любой НПП (поликорморбидность), риска отмены противотуберкулезных препаратов (женский пол и наличие двух и более сопутствующих заболеваний), риска развития тяжелых НПП (женский пол, отягощенный лекарственный анамнез) и определять индивидуальную стратегию мониторинга и медикаментозной профилактики нежелательных реакций в соответствии с предложенным алгоритмом.

2. При необходимости включения в схему лечения бедаквилина необходимо учитывать факторы риска развития класс-специфичной для бедаквилина кардиотоксической реакции (удлинения интервала QTc), а именно: возраст старше 60 лет, наличие трех и более сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких и включение в режим химиотерапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc. Пациентам, относящимся к группе риска до начала лечения провести консультацию кардиолога, частота ЭКГ-мониторинга определяется индивидуально на период приема кардиотоксичных препаратов.

3. При необходимости включения в схему лечения линезолида необходимо учитывать факторы риска класс-специфичных для линезолида нейротоксических реакций, а именно: любое заболевание нервной системы, поликоморбидность (наличие 3 и более сопутствующих заболеваний), отягощенный лекарственный анамнез и наличие клинико-лабораторных признаков интоксикации. Пациентам группы риска до начала лечения провести консультацию невролога и/или психиатра, повторные консультации проводить при возникновении жалоб неврологического/психиатрического спектра при активном ежедневном мониторинге.

4. Для надежного купирования нежелательных побочных реакций и продолжения адекватной химиотерапии необходимо расширение спектра диагностических и лечебных мероприятий в сравнении с российскими клиническими рекомендациями за счет назначения дополнительных

обследований в процессе мониторинга НПР (частоту лабораторных и инструментальных исследований определять индивидуально в зависимости от клинической ситуации) до нормализации показателей: общий анализ крови для аллергических, миелотоксических НПР, биохимический анализ крови для гиперурикемии, гепатотоксических НПР, общий анализ мочи и биохимический анализ крови для нефротоксических НПР; ЭГДС для гастроинтестинальных НПР, аудиометрию для ототоксических НПР, ЭКГ для кардиотоксических НПР; а также консультации врачей-специалистов до полного регресса симптоматики с последующим контролем для нейротоксических, ото- и вестибулотоксических НПР.

5. Целесообразно применять экстракорпоральные методы детоксикации в комплексе с ВЛОК и УФОК для быстрой элиминации токсического агента, помимо пациентов с гепатотоксическими НПР, пациентам с аллергическими, ототоксическими, нейротоксическими, миелотоксическими НПР, артралгиями и гиперурикемией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
АР – аллергическая реакция
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КОЕ – колониеобразующая единица
КТ – компьютерная томография
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
ЛУ – лекарственная устойчивость
МБТ – микобактерия туберкулеза
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НК – недостаточность кровообращения
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПР – нежелательная побочная реакция
ОАК – общий анализ крови
ОГК – органы грудной клетки
ОШ – отношение шансов
ПАСК – аminosалициловая кислота
ПТП – противотуберкулезный препарат
ПТТ – противотуберкулезная терапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СМП – скорая медицинская помощь
ТБ – туберкулез
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗИ – ОБП ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ФБС – фибробронхоскопия
ХБП – хроническая болезнь почек
ХМ-ЭКГ – Холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧД (ЧДД) – частота дыхания (частота дыхательных движений)

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

Am – амикацин

ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Bdq – бедаквилин

Cm – капреомицин

Cs – циклосерин

DMID – Division of Microbiology and Infection Diseases, Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США

E – этамбутол

Fq – фторхинолоны

H – изониазид

Hb – гемоглобин

HBV – вирус гепатита В

HCV – вирус гепатита С

Km – канамицин

Lfx – левофлоксацин

Lzd – линезолид

Mfx – моксифлоксацин

NCI – CTCAE – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Reactions,

Критерии токсичности Национального Института рака США

PAS – аминосалициловая кислота

Pt – протионамид

QT – интервал, расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T

на ЭКГ

QTc – интервал QT, скорректированный с учетом частоты сердечных сокращений

R – рифампицин

S – стрептомицин

Z – пиперазид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алмагамбетова, А.С. Виды побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда / А.С. Алмагамбетова, Р.А. Алгиева, А.А. Бекназарова, Б. Бисенова // Оренбургский медицинский вестник. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С. 37-40.
2. Баласанянц, Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие. / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов, Д.Л. Айзиков // 3-е изд. – СПб.: Тактик-Студио, 2011. – 84 с.
3. Бирон, Э.В. Лекарственные поражения у больных туберкулезом и возможности их коррекции / Э.В. Бирон, М.В. Калинина // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 84–92.
4. Борисов, С.Е. Новый противотуберкулезный препарат – бедаквилин / С.Е. Борисов, Д.А. Иванова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1–2. – С. 44-51.
5. Борисов, С.Е. Линезолид в комплексной химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова, Ю.Ю. Гармаш // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 164-165.
6. Борисов, С.Е. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, А.В. Филиппов, Н.В. Литвинова, О.В. Родина, Ю.Ю. Гармаш, С.Г. Сафонова, Е.М. Богородская // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30–49.
7. Борисов, С.Е. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты / С.Е. Борисов, А.В. Филиппов, Д.А. Иванова, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова, Ю.Ю. Гармаш // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40.
8. Васильева, И.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-17. doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
9. Васильева, И.А. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, А.Э. Эргешов, Т.Н. Багдасарян, Л.Н. Черноусова // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 9-14. doi:10.15690/vramn.v67i11.465.

10. Васильева, И.А. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2020-2021 гг. (статистические материалы) / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов, Ю.В. Михайлова, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, А.В. Гордина, С.Б. Пономарев. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 94 с.
11. Галкин, В.Б. Исходы лечения больных туберкулезом / В.Б. Галкин, С.Б. Пономарев, С.С. Саенко / В кн. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. –С. 19-29.
12. Данилов, А.Н. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 576-582.
13. Докторова, Н.П. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом / Н.П. Докторова, Т.И. Морозова, Л. Е. Паролина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 19.
14. Зими́на, В. Н. Делама́нид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы / В. Н. Зими́на, И. Б. Викторова // Туберкулез и болезни легких, том 99 (№2, 2021): 58-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>
15. Иванова, Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.16. – М., 2018. – 41 с.
16. Иванова, Д.А. Гематологические реакции при лечении больных туберкулезом / Д.А. Иванова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 4. – С. 56-65.
17. Иванова, Д.А. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом / Д.А. Иванова, Ж.Х. Заруди, Т.И. Иванова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 58-65.
18. Иванова, Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом: общие вопросы / Д.А. Иванова //Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 57-65.
19. Иванова, Д.А. Отменить или подождать: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С.47-54.
20. Иванова, Д.А. Лекарственные поражения печени при лечении больных туберкулезом / Д.А. Иванова, М.В. Титюхина // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1–2. – С. 32-43.

21. Иванова, Д.А. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, О.В. Родина, А.В. Филиппов, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5-15.
22. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. – 2020. [Электронный ресурс] URL: <http://cr.gosminzdrav.ru/recomend/16>. (Дата обращения 08.02.2021 г.).
23. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. – 2022. [Электронный ресурс] URL: https://gonktb.mznsso.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022_1.pdf (Дата обращения 08.06.2022 г.).
24. Ливчане, Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26. – М., 2003. – 28 с.
25. Лепешина, С.М. Нефротоксические реакции на аминогликозиды у больных мультирезистентным туберкулезом легких без сопутствующей патологии / С.М. Лепешина, Е.И. Юровская, О.В. Сердюк // Университетская клиника. – 2016. – Т. 12. – № 3. – С. 68-72.
26. Мишин, В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение / В.Ю. Мишин // Пульмонология. 2001;(4):40-46.
27. Мишин, В. Ю. Эффективность и переносимость левофлоксацина в режимах химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий / В. Ю. Мишин, Л. П. Мартынова, А. Н. Наумова // Практическая пульмонология. 2004. №3. pp.53-56. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-perenosimost-levofloksatsina-v-rezhimah-himioterapii-u-bolnyh-destruktivnym-tuberkulezom-legkih-s-mnozhestvennoy> (дата обращения: 29.04.2023).
28. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.
29. Мишин, В. Ю. Сравнительная эффективность химиотерапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя к основным и резервным препаратам с позиций медицины доказательств / В. Ю. Мишин, А. С. Кононец, Т. И. Мякишева, Н. Е. Хорошилова // Acta Biomedica Scientifica. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-effektivnost-himioterapii-tuberkuleza-legkih-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-vozbuditelya-k-osnovnym-i> (дата обращения: 29.04.2023).
30. Мусабекова Г.А. Диагностика, устранение и профилактика побочных реакций при лечении резистентных форм туберкулеза: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26. – Алматы, 2006. – 24 с.

31. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 28.01.2021).

32. Можокина Г.Н. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина / Г.Н. Можокина, А.Г. Самойлова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 4. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.

33. Мордык А.В. Патогенез и обоснование способов коррекции кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Омск, 2008. – 42с.

34. Мордык, А.В. Частота нежелательных побочных реакций при химиотерапии генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием и высокой приверженностью к лечению / А.В. Мордык, Т.В. Клинышкова, А.А. Яковлева, М.А. Плеханова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 92. – № 1. – С. 52-55. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-52-55>.

35. Мордык, А.В. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие / А.В. Мордык, А.В. Кондря, Г.Е. Гапоненко // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 2. – С. 44-48.

36. Наумов, А. Г. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? / А. Г Наумов, А. В. Павлунин // Туберкулез и болезни легких, том 96 (№11, 2018): 74-82. DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82

37. Нечаева О.Б. Туберкулез в России // Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачев, С.Б. Пономарев. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с. - с. 4-12.

38. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019-2020 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. Стерликова С.А. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 63 с.

39. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»

40. Приказ Минздрава России № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

[Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840>. (Дата обращения 28.01.2021).

41. Попов С.А., Мезенцева Н.И., Пономарев С.Б. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам / В кн. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – С. 14-19.

42. Противотуберкулезная работа в городе Москве во второй год пандемии COVID-19, 2021г. Департамент здравоохранения г. Москвы, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом; под ред. Проф. Е.М. Богородской. – М.: МНПЦБТ; Белгород: КОНСТАНТА, 2023. – 280 с.

43. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство / Д. А. Андреев [и др.]: под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.

44. Романова Е.В. Эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Е.В. Романова, В.А. Гусева, В.Ю. Мишин // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2015. №2. С. 85-86

45. Регистр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения 28.01.2021).

46. Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза легких: пат. 2591615 Рос. Федерация / Б.И. Кантемирова, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Стрельцова, Н.А. Степанова; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России. – № 2014147541/14; заявл. 25.11.14; опубл. 20.06.16, Бюл. № 20. – 8 с.

47. Ташпулатова, Ф.К. Метод прогнозирования риска развития побочных реакций у больных туберкулезом легких, вызванным возбудителем с лекарственной устойчивостью / Ф.К. Ташпулатова, Д.З. Мухтаров // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1 (12). – С. 22–33.

48. Титюхина М. В. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом различной локализации при применении эфферентных методов детоксикации и нутритивной поддержки: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.16. – М, 2012. – 58 с.

49. Тихонов, А.М. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / А.М. Тихонов, М.В. Буракова, Э.В. Ваниев, В.В. Романов, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22-26.

50. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
51. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56.
52. Филиппов, А.В. Когортный анализ эффективности новых и традиционных режимов химиотерапии больных туберкулезом / А.В. Филиппов, С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, И.Д. Данилова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 17-26.
53. Филиппов А.В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.16. – М., 2020. – 25 с.
54. Чумакова Е.С. Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.16. – М., 2017. – 25 с.
55. Щегерцов, Д.Ю. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя/ Щегерцов Д.Ю., Филинюк О.В., Л.Н. Буйнова, Н.А. Земляная, Н.Н. Кабанец, А.С. Аллилуев // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43.
56. Ahmad, N. Occurrence, management, and risk factors for adverse drug reactions in multidrug resistant tuberculosis patients. / N. Ahmad, A. Javaid, S.A. Syed Sulaiman, A.K. Afridi, Zainab, A.H. Khan// Am J Ther. 2018;25(5):e533-e540. PMID: 26938643
DOI: 10.1097/MJT.0000000000000421
57. Agyeman, A.A. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / A.A. Agyeman, R. Ofori-Asenso // Annals Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 15:41. doi 10.1186/s12941-016-0156-y.
58. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis. Enhancing the safety of the TB patient / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2012. – 111 pp.
59. Alffenaar, J.C. Should we worry about bedaquiline exposure in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis? / J.C. Alffenaar, O.W. Akkerman, S. Tiberi, G. Sotgiu, G.B. Migliori // Eur Respir J 2020; 55(2): 1901908.

60. Anand A.C. Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment / A.C. Anand, A.K. Seth, M. Paul, P. Puri // *Med. J. Armed Forces India.* – 2006. – Vol. 62. – № 1. – P. 45–49.
61. Arbex, M.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. / M.A. Arbex, M.de C Varella, H.R. Siqueira, F.A. Mello // *J Bras Pneumol* 2010; 36(5): 641–656.
62. Aung, K.J. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients / K.J. Aung, A. Van Deun, E. Declercq, M.R. Sarker, P.K. Das, M.A. Hossain, H.L. Rieder // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18. –N. 10. – P. 1180-1187.
63. Avong, Y.K. Doing no harm? Adverse events in a nationwide cohort of patients with multidrug resistant tuberculosis in Nigeria / Y.K. Avong, P. Isaakidis, S.G. Hinderaker, R. Van den Bergh, E. Ali, B.O. Obembe, E. Ekong, C. Adebamowo, N. Ndembi, J. Okuma // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – N. 3. – e0120161. doi:10.1371/journal.pone.0120161.
64. Awofeso, N. Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment / N. Awofeso // *Bull. World Health Organ.* – 2008. – Vol. 86. – N. 3. – P. B-D. doi: 10.2471/blt.07.043802
65. Benichou, C. Ed. Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management. / Benichou C. Ed. // Chichester: John Wiley & Sons, 1994.
66. Bhushan, B. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab / B. Bhushan, R. Chander, N.C. Kajal, V. Ranga, A. Gupta, H. Bharti // *Indian J. Tuberc.* – 2014. – Vol. 61 – N. 4. – P. 318–324.
67. Blair, H.A. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. / H.A. Blair, L.J. Scott // *Drugs.* 2015 Jan;75(1):91-100. doi: 10.1007/s40265-014-0331-4. PMID: 25404020.
68. Bloss, E. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 / E. Bloss, L. Kuksa, T.H. Holtz, V. Riekstina, V. Skripconoka, S. Kammerer // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2010. – N. 14. – P. 275–281.
69. Bolhuis, M.S. Individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis using therapeutic drug monitoring. / M.S. Bolhuis, O.W. Akkerman, M.G. Sturkenboom, W.C. de Lange, T.S. van der Werf, J.C. Alffenaar // *Int J Mycobacteriol* 2016; 5 Suppl 1: S44–S45. DOI:10.1128/AAC.01054-12
70. Bolhuis, M.S. Linezolid-based regimens for multidrug-resistant tuberculosis (TB): a systematic review to establish or revise the current recommended dose for TB treatment. / M.S.

Bolhuis, O.W. Akkerman, M.G.G. Sturkenboom, S. Ghimire, S. Srivastava, T. Gumbo, J.C. Alffenaar // *Clin Infect Dis* 2018; 67(suppl_3): S327-S335. DOI:10.1093/cid/ciy625

71. Borisov, S. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report / S. Borisov, E. Danila, A. Maryandyshev et al. // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54. – N. 6. – 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.

72. Borisov, S.E. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicenter study / S.E. Borisov, K. Dheda, M. Enwerem et al. // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – N. 5. – 1700387. doi: 10.1183/13993003.00387.

73. Borisov, S.E. Bedaquiline-containing regimens for MDR TB treatment – Focus on the safety / S. Borisov, A. Filippov, T. Ivanushkina, D. Ivanova, N. Litvinova // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48 (Suppl. 60). – OA3518.

74. Borisov, S.E. Bedaquiline-containing regimens for chronic XDR-TB patients: up to 120 weeks after initiation / S.E. Borisov, A. Filippov, T. Ivanushkina, D. Ivanova, N. Litvinova // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50. – Suppl 61. – PA3487.

75. Bothamley, GH. Multidrug-resistant tuberculosis: diagnosis, checklists, adverse events, advice and outcomes. / G.H. Bothamley // *ERJ Open Res.* 2022 Nov 28;8(4):00512-2022. doi: 10.1183/23120541.00512-2022. PMID: 36451839; PMCID: PMC9703147.

76. Chang, K.C. Analyses of fluoroquinolones and *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in tuberculosis patients / K.C. Chang, C.C. Leung, W.W. Yew, F.M. Lam, P.L. Ho, C.H. Chau, V.C. Cheng, K.Y. Yuen // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2009. – Vol.13. – N. 3. – P. 341-346.

77. Cheepsattayakorn, A. Hematological manifestations in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis / A. Cheepsattayakorn, R. Cheepsattayakorn // *J. Lung Pulm. Respir. Res.* – 2014. – Vol. 1. – N. 1. – P. 00005.

78. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P., Bang D. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392. – N. 10150. – P. 821-834.

79. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.0 / National Cancer Institute, 2009 [Электронный ресурс]. URL: www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. (Дата обращения 09.02.2020).

80. Conradie, F. Sustained high rate of successful treatment outcomes: Interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid / F. Conradie, A. Diacon, P. Howell et al. // The Union Conference, The Hague, The Netherlands. 24-27 October 2018.

81. Conradie, F. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. / F. Conradie, T. R. Bagdasaryan, S. Borisov, P. Howell, L. Mikiashvili, N. Ngubane, A. Samoilova, S. Skornykova, E. Tudor, E. Variava, P. Yablonskiy, D. Everitt et al. // *N Engl J Med* 2022; 387:810-823 DOI: 10.1056/NEJMoa2119430
82. Damasceno, G.S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil / G.S. Damasceno, L. Guaraldo, E.S. Santos, M. Engstrom, M.M.T. Filha, R. Vasconcelos, S. Rozenfeld // *Clinics*. – 2013. – Vol. 68. – N. 3. – P.329–337.
83. Darmayani, IGAAPS. Bedaquiline Effect on QT Interval of Drugs-Resistant Tuberculosis Patients: Real World Data. / I.G.A.A.P.S. Darmayani, P. Ascobat, I. Instiaty, Y.J.R. Sugiri, N. Sawitri // *Acta Med Indones*. 2022 Jul;54(3):389-396. PMID: 36156479.
84. Diacon, A.H. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance / A.H. Diacon, P.R. Donald, A. Pym et al. // *Antimicrob. Agents Chemother*. – 2012. – Vol. 56. – N. 6. – P. 3271-3276. doi: 10.1128/AAC.06126-11.
85. Diacon, A.H. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A.H. Diacon, A. Pym, M.P. Grobusch et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723-732.
86. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 28.01.2021).
87. The End TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. – Geneva, World Health Organization, 2014. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1. (Дата обращения 08.02.2021 г.).
88. El Gharbi, L. Risk factors of side effects of antituberculosis drugs / L. El Gharbi, M.A. Baccar, S. Azzabi // *Tunis Med*. – 2006. – Vol. 84. – N. 8. – P. 487–491.
89. Farazi, A. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients / A. Farazi, M. Sofian, M. Jabbarias, S. Keshavarz // *Tuberculosis Research and Treatment*. – 2014. [Электронный ресурс]. URL: doi.org/10.1155/2014/412893. (Дата обращения 09.02.2020).
90. Ge Q.P. Clinical analysis of protionamide and para-aminosalicylic acid induced hepatotoxicity in 129 cases / Q.P. Ge, Q.F. Wang, H.F. Duan, J. Wang, N.H. Chu // *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi*. – 2013. – Vol. 36. – N. 10. – P. 737.
91. Guglielmetti, L. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis / L. Guglielmetti, M. Jaspard, D. Le Dû, M. Lachâtre, D. Marigot-

- Outtandy, C. Bernard, N. Veziris, J. Robert, Y. Yazdanpanah, E. Caumes, M. Fréchet-Jachym // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49: 1601799. doi: 10.1183/13993003.01799-2016.
92. Guo, X. How to prevent, recognize and treat drug-induced nephropathy / X. Guo, C. Nzerue // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2002. – Vol. 69. – N. 4. – P. 289-312. doi: 10.3949/ccjm.69.4.289.
93. Gupta, A. Adverse drug reactions & drug interactions in MDR-TB patients./ A. Gupta, V. Kumar, S. Natarajan, R. Singla // *Indian J Tuberc* 2020; 67(4s): S69–S78. PMID: 33308674 doi: 10.1016/j.ijtb.2020.09.027
94. Habibeche, S. Immuno-allergic reactions to antituberculosis treatment / S. Habibeche, H. Racil, S. Hfaïdh, S. Cheikhrouhou, N. Chaouch, A. Chabbou // *Eur. Resp. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 44–58.
95. Han, X.Q. Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. / X.Q. Han, Y. Pang, Y. Ma et al. // *Biomedical and Environmental Sciences*, 2017, 30(2): 139-142. PMID: 28292352 doi: 10.3967/bes2017.018
96. Harari, S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question / S. Harari // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27. – N. 149. – 180080. doi: 10.1183/16000617.0080-2018: 180080.
97. Hatami, H. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. / H. Hatami, G. Sotgiu, N. Bostanghadiri, S.S.D. Abadi, B. Mesgarpour, H. Goudarzi, G.B. Migliori, M.J. Nasiri // *J Bras Pneumol.* 2022 May 30;48(2):e20210384. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384. PMID: 35649043; PMCID: PMC8836629.
98. Hewison, C. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients / C. Hewison, G. Ferlazzo, Z. Avaliani, A. Hayrapetyan, S. Jonckheere, Z. Khaidarkhanova, E. Mohr, A. Sinha, A. Skrahina, D. Vambe, I. Vasilyeva, N. Lachenal, F. Varaine // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23. – N. 10 – P. 1746-1748. doi: 10.3201/eid2310.170468.
99. Implementing the End TB strategy: the essentials. – Geneva: WHO, 2015. – 113 p. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1. (Дата обращения: 28.01.2021).
100. Ivanova, D. Frequency, severity and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of new tuberculosis patients / D. Ivanova, S. Borisov, A. Ryzhov // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40 (Suppl. 56). – 482s. doi: 10.5588/ijtld.15.0668.
101. Javadi, M.R. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors / M.R. Javadi, G. Shalviri, K. Gholami, J. Salamzadeh, G. Maghooli, S.M. Mirsaedi // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2007. – Vol.16. – N. 10. – P. 1104–1110. doi: 10.1002/pds.1468.

102. Karch, F.E. Towards the operational identification of adverse drug reactions / F.E. Karch, L. Lasagna // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1977. – Vol. 21. – P. 247-254. doi: 10.1002/cpt1977213247.
103. Kargar, M. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature / M. Kargar, A. Mansouri, M. Hadjibabaie, M. Javadi, M. Radfar, M. Gholami K. // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13. – N. 7. – P. 875–891. doi: 10.1517/14740338.2014.925443.
104. Karnofsky, D.A. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: *Evaluation of chemotherapeutic agents* / D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal // ed. by MacLeod C. – New York: Columbia University Press, 1949. – P. 191-205.
105. Khan, F.U. Assessment of Adverse Drug Events, Their Risk Factors, and Management Among Patients Treated for Multidrug-Resistant TB: A Prospective Cohort Study From Pakistan./ F.U. Khan, A. Khan, F.U. Khan, K. Hayat, A.U. Rehman, J. Chang, W. Khalid, S. Noor, A. Khan, Y. Fang // *Front Pharmacol.* 2022 May 17;13:876955. doi: 10.3389/fphar.2022.876955. PMID: 35656303; PMCID: PMC9152455.
106. Khan S. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report / S. Khan, A. Andries, A. Pherwani, P. Saranchuk, P. Isaakidis // *BMC Research Notes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 537. doi: 10.1186/1756-0500-7-537.
107. Khoharo, H.K. Standard antituberculosis drug induced hepatotoxicity: do the risk factors matter? / H.K. Khoharo, S. Ansari, A.A. Siddiqui, F. Qureshi // *J. Liaquat. Uni. Med. Health Sci.* – 2010. – Vol. 9. – N. 2. – P. 84–87.
108. Kim D.K. Nutritional deficit as a negative prognostic factor in patients with miliary tuberculosis / D.K. Kim, H.J. Kim, S.Y. Kwon et al. // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – N. 4. – P. 1031–1036. doi: 10.1183/09031936.00174907.
109. Kim, H.W. Reasons why patients with tuberculosis in South Korea stop anti-TB treatment: a cross-sectional study./ H.W. Kim, J. Min, A.Y. Shin, H.K. Koo, S.Y. Lim, M.J. Park, Y.B. Park, J. Lee, S.S. Lee, J.S. Park, J.S.Kim // *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24(10): 1016–1023. PMID: 33126933 doi: 10.5588/ijtld.19.0684
110. Kim, G.K. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture: what does the clinician need to know? / G.K. Kim, J.Q. Del Rosso // *J. Clinical Anesthetic Dermatology.* – 2010. – Vol. 3. – N. 4. – P. 49–54.
111. Koirala, S. Outcome of treatment of MDR-TB or drugresistant patients treated with bedaquiline and delamanid: results from a large global cohort./ S. Koirala, S. Borisov , E. Danila et al. // *Pulmonology* 2021; 27(5): 403–412. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.006.
112. Lan, Z. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant

tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. / Z. Lan, N. Ahmad, P. Baghaei, L. Barkane, A. Benedetti, S.K. Brode, J.C.M. Brust, J.R. Campbell, V.W.L. Chang, D. Falzon, L. Guglielmetti, P. Isaakidis, R.R. Kempker, M. Kipiani, L. Kuksa, C. Lange, R. Laniado-Laborín, P. Nahid, D. Rodrigues, R. Singla, Z.F. Udawadia, D. Menzies // *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192585; PMCID: PMC7384398.

113. Lange, C. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. / C. Lange, R.E. Aarnoutse, J.W.C. Alffenaar, G. Bothamley, F. Brinkmann, J. Costa, D. Chesov, R. van Crevel, M. Dedicoat, J. Dominguez, R. Duarte, H.P. Grobbel, G. Günther, L. Guglielmetti, J. Heyckendorf, A.W. Kay, O. Kirakosyan, O. Kirk, R.A. Koczulla, G.G. Kudriashov, L. Kuksa, F. van Leth, C. Magis-Escorra, A.M. Mandalakas, B. Molina-Moya, C.A. Peloquin, M. Reimann, R. Rumetshofer, H.S. Schaaf, T. Schön, S. Tiberi, J. Valda, P.K. Yablonskii, K. Dheda // *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(6): 645–662. doi:10.5588/ijtld.18.0622

114. Lehloeny, R.J. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future / R.J. Lehloeny, K. Dheda // *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* – 2012. – Vol. 10. – N. 4. – P.475–486. doi: 10.1586/eri.12.13.

115. Mafukidze, A.T. Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis / A.T. Mafukidze, M. Calnan, J. Furin // *J. Clinical Tuberc. Mycobacterial Dis.* – 2016. – Vol. 2. – P. 5–11. doi: 10.1016/j.jctube.2015.11.002.

116. Martínez-Salgado, C. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides / C. Martínez-Salgado, F.J. López-Hernández, J.M. López-Novoa // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 223. – N. 1. – P. 86–98. doi: 10.1016/j.taap.2007.05.004.

117. Mbuagbaw, L. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis / L. Mbuagbaw, L. Guglielmetti, C. Hewison, N. Bakare, M. Bastard, E. Caumes, M. Fréchet-Jachym, J. Robert, N. Veziris, N. Khachatryan, T. Kotrikadze, A. Hayrapetyan, Z. Avaliani, H.J. Schünemann, C. Lienhardt // *Emerg Infect Dis.* 2019 May;25(5):936-943. doi: 10.3201/eid2505.181823. PMID: 31002070; PMCID: PMC6478224.

118. Monedero-Recuero, I. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment / I. Monedero-Recuero, L. Hernando-Marrupe, A. Sánchez-Montalvá et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22. – N. 12. – P. 1411-1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.

119. Merid, M.W. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study / M.W. Merid, L.D. Gezie, G.M. Kassa, A.G. Muluneh, T.Y. Akalu, M.K. Yenit // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 286. doi.org/10.1186/s12879-019-3919-1.

120. Metaxas, E.I. Update on the safety of linezolid / E.I. Metaxas, M.E. Falagas // *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(4): 485–491. doi: 10.1517/14740330903049706.
121. Migliori, GB. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network / GB. Migliori, S. Tiberi, A. Zumla, E. Petersen, J.M. Chakaya, C. Wejse, M. Muñoz Torrico, R. Duarte, J.W. Alffenaar, H.S. Schaaf, B.J. Marais, D.M. Cirillo, R. Alagna, A. Rendon, E. Pontali, A. Piubello, J. Figueroa, G. Ferlazzo, A. García-Basteiro, R. Centis, D. Visca, L. D'Ambrosio, G. Sotgiu; members of the Global Tuberculosis Network.// *Int J Infect Dis.* 2020 Mar;92S:S15-S25. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.042. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32032752.
122. Nagai, J. Molecular mechanisms underlying renal accumulation of aminoglycoside antibiotics and mechanism-based approach for developing nonnephrotoxic aminoglycoside therapy / J. Nagai // *J. Yakugaku Zasshi.* – 2006. – Vol. 126. – N. 5. – P. 327–35. doi: 10.1248/yakushi.126.327.
123. Naranjo, C.A. A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
124. Nathanson, E. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative / E. Nathanson, R. Gupta, P. Huamani, V. Leimane, A.D. Pasechnikov, T.E. Tupasi, K. Vink, E. Jaramillo, M. A. Espinal // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8. – N. 11. – P. 1382–1384.
125. Ndjeka, N. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment / N. Ndjeka, K. Schnippel, I. Master, G. Meintjes, G. Maartens, R. Romero, X. Padanilam, M. Enwerem, S. Chotoo, N. Singh, J. Hughes, E. Variava, H. Ferreira, J. Te Riele, N. Ismail, E. Mohr, N. Bantubani, F. Conradie // *Eur. Respir J.* – 2018. – Vol. – 52. – N. 10. – pii: 1801528. *Eur Respir J.* 2018 Dec 20;52(6):1801528. doi: 10.1183/13993003.01528-2018. Print 2018 Dec. PMID: 30361246
126. Out, A.A. New-onset psychosis in a multi-drug resistant tuberculosis patient on cycloserine in Calabar, Nigeria: a case report / A.A. Otu, J.B. Offor, J. A. Ekpor, O. Olarenwaju // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 13. – N. 2. – P. 303–305. doi:10.4314/tjpr.v13i2.21
127. Pai, H. Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa: a retrospective cohort analysis / H. Pai, N. Ndjeka, L. Mbuagbaw, K. Kaniga, E. Birmingham, G. Mao, L. Alquier, K. Davis, A. Bodard, A. Williams, M. Van Tongel, F. Thoret-Bauchet, S.V. Omar, N. Bakare // *BMC Infect Dis.* 2022 Nov 21;22(1):870. doi: 10.1186/s12879-022-07861-x. PMID: 36414938; PMCID: PMC9682840.
128. Paikray, E. Adverse Drug Reaction Monitoring in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving Bedaquiline and Delamanid-Based Regimen / E. Paikray, P. Das, M. Pattnaik, V.

Mishra // *Cureus*. 2022 Oct 27;14(10):e30764. doi: 10.7759/cureus.30764. PMID: 36447692; PMCID: PMC9701089.

129. Pontali, E. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali, G. Sotgiu, S. Tiberi, L. D'Ambrosio, R. Centis, GB. Migliori // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50. – N. 5: 1701462. doi: 10.1183/13993003.01462-2017.

130. Pontali, E. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review / E. Pontali, G. Sotgiu, S. Tiberi, M. Tadolini, D.Visca, L. D'Ambrosio, R. Centis, A. Spanevello, GB. Migliori // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – N. 1: 1800934. doi: 10.1183/13993003.00934-2018.

131. Pontali, E. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management / E. Pontali, D. Visca, R. Centis, L. D'Ambrosio, A. Spanevello, GB. Migliori // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 24. – N. 3. – P. 244-252. doi: 10.1097/MCP.0000000000000477.

132. Prasad, R. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. / R. Prasad, A. Singh, N. Gupta // *Indian J Tuberc* 2019; 66(4): 520–532. PMID: 31813444 doi: 10.1016/j.ijtb.2019.11.005

133. Rathod, K.B. Adverse events among patients of multi drug resistant tuberculosis receiving second line anti TB treatment / K.B. Rathod, M.S. Borkar, A.R. Lamb, S.L. Suryavanshi, G. A. Surwade, V.R. Pandey // *Int. J. Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 1 – N. 6. – P. 253–257. doi:10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20150955

134. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 28.01.2021).

135. Sagwa, E. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia / E. Sagwa, B. van Wyk, A.K. Mantel-Teeuwisse, J.P. Musasa, S. Pal // *Southern Med. Review.* – 2012. – Vol. 5. – N. 1. – P. 6–13.

136. Shi, L. Interim Effectiveness and Safety Comparison of Bedaquiline-Containing Regimens for Treatment of Diabetic Versus Non-Diabetic MDR/XDR-TB Patients in China: A Multicenter Retrospective Cohort Study./ L. Shi, J. Gao, M. Gao, P. Deng, S. Chen, M. He, W. Feng, X. Yang, Y. Huang, F. He, Y. Hu, L. Lei, X. Li, J. Du, X. Hu, Z. Liu, P. Tang, J. Han, H. Wang, Y. Han, W. Shu, Y. Sun, Y. Pei, Y.Liu // *Infect Dis Ther.* 2021 Mar;10(1):457-470. doi: 10.1007/s40121-021-00396-9. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515206; PMCID: PMC7954881.

137. Shin, S.S. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia / S.S. Shin, A.D. Pasechnikov, I.Y. Gelmanova et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11. – N. 12. – P. 1314–1320.

138. Song, H.H. Isolated leukopenia during antituberculosis treatment / H.H. Song, C.M. Lim, S.D. Lee et al. // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2000. – Vol. 48. – N. 4. – P. 420–427. doi:10.4046/trd.2000.48.4.420
139. Sotgiu, G. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings / G. Sotgiu, S. Tiberi, R. Centis, L. D'Ambrosio, Z. Fuentes, A. Zumla, GB. Migliori // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – N. 3. – P. 190-193. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.021.
140. Starshinova, A. Efficacy of Tuberculosis Treatment in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis with the Use of Bedaquiline: The Experience of the Russian Federation. / A. Starshinova, I. Dovgalyk, E. Belyaeva, A. Glushkova, N. Osipov, D. Kudlay // *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov 14;11(11):1622. doi: 10.3390/antibiotics11111622. PMID: 36421267; PMCID: PMC9686766.
141. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
142. Trenton, A.J. Treatment of comorbid tuberculosis and depression / A.J. Trenton, G.W. Currier // *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 3. – N. 6. – P. 236–243. doi: 10.4088/pcc.v03n0610.
143. Tsai, W.-C. Fluoroquinolone-associated tendinopathy / W.-C. Tsai, Y.-M. Yang // *Chang Gung Med. J.* – 2011. – Vol. 34. – N. 5. – P. 461–466.
144. van der Watt, J.J. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review / J.J. van der Watt, T.B. Harrison, M. Benatar, J.M. Heckmann // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – N. 6. – P. 722–728. doi: 10.5588/ijtld.10.0284.
145. Vega, P. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis / P. Vega, A. Sweetland, J. Acha, H. Castillo, D. Guerra, M.C. Smith Fawzi, S. Shin // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8. – N. 6. – P. 749–759.
146. Vilarica, A.S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors / A.S. Vilarica, N. Diogo, M. André, J. Pina // *Rev. Port. Pneumol.* – 2010. – Vol. 16. – N. 3. – P. 431–451. doi: 10.1016/s0873-2159(15)30040-4.
147. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 14th Annual meeting of Participating National Centres, Barcelona, September 30 - October 1, 1991.
148. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – WHO/CDS/TB/2019.7 – Geneva: WHO; 2019. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. PMID: 30946559.
149. WHO Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence, 2016. [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/who-htm-tb-2017-01-eng.pdf?sfvrsn=257346b5_2. (Дата обращения 21.01.2021).

150. Winters, N. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment / N.Winters, G. Butler-Laporte, D. Menzies // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46. – N. 5. – P. 1461–1470. doi: 10.1183/13993003.00649-2015.
151. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva, World Health Organization, 2018.
152. Global TB Report WHO, 2022 <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
153. World Health Organization. Interim guidance on the use of bedaquiline to treat MDR-TB. [Электронный ресурс] URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf;jsessionid=EAAD25084F03BD9B2446E587AF54F4AB?sequence=1. (Дата обращения 21.01.2021).
154. Wu, S. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / S. Wu, Y. Zhang, F. Sun et al. // *American J. Ther.* – 2013. – Vol. 23. – N. 2: e521–e530. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
155. Yadav, S. Causality assessment of suspected adverse drug reaction with antitubercular therapy by WHO probability scale / S.Yadav, K.K. Pillai, P. Kapur // *J. Appl. Pharmaceutical Science.* – 2011. – Vol. 1. – P. 26–29.
156. Zhang, Y. Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: an ambispective cohort study / Y. Zhang, Sh. Wu, Y. Xia et al // *Medical Science Monitor: Int. Med. J. Experimental and Clinical Research.* – 2017. – Vol. 23. – P. 2348-2356. doi: 10.12659/MSM.904682.
157. Zhao, Y. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study / Y. Zhao, T. Fox, K. Manning, A. Stewart, N.Tiffin, N. Khomo, J. Leslie, A. Boulle, V. Mudaly, Y. Kock, G. Meintjes, S. Wasserman // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68. – N. 9. – P. 1522-1529. doi: 10.1093/cid/ciy727.