

ОТМЕНИТЬ ИЛИ ПОДОЖДАТЬ?: ПОКАЗАНИЯ К ОТМЕНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Цель исследования: определение показаний к отмене препарата-виновника нежелательных реакций (НР) при химиотерапии у больных туберкулезом. Проведен анализ частоты, тяжести и исходов НР с отменой и без отмены противотуберкулезных препаратов (ПТП) при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом. Степень тяжести НР оценивали с помощью модифицированных критериев NCI CTCAE version 4.0 и DMID.

У 69,2% пациентов (95%-ный ДИ 64,7-73,3%) НР сопровождалась отменой как минимум одного ПТП, что ассоциировалось со значимым увеличением сроков интенсивной фазы. Тяжелые НР (3-4-й степени тяжести) отмечены у 54,3% (95%-ный ДИ 49,6-58,9%) больных. В 17,0% случаев НР отмены препарата можно было избежать; в 20,9% случаев она была необходима в связи с риском осложнений и необратимого повреждения органов при соответствии симптомам 2-й степени тяжести по критериям токсичности. Продолжение приема ПТП при НР 3-4-й степени тяжести сопровождалось неблагоприятной динамикой в 20 случаях из 62 (32,2%).

Показаниями к отмене ПТП в интенсивной фазе лечения являются 3-4-я степень тяжести реакции, риск необратимого поражения органа и жизнеугрожающих осложнений. Отмена препарата может обсуждаться при менее тяжелых реакциях в случае неэффективности всех доступных консервативных мероприятий.

Ключевые слова: нежелательные реакции, лечение туберкулеза, противотуберкулезные препараты, степень тяжести

Для цитирования: Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 47-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54

TO DISCONTINUE OR TO WAIT?: INDICATIONS FOR DISCONTINUATION OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS DUE TO ADVERSE EVENTS

D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

The objective of the study: to define indications for discontinuation of a drug causing adverse reactions during chemotherapy in tuberculosis patients. The frequency, severity, and outcomes of adverse reactions with anti-tuberculosis drugs discontinued and not were analyzed in 435 new tuberculosis patients. The severity of AE was assessed using modified criteria of NCI CTCAE version 4.0 and DMID.

In 69.2% of patients (95% CI 64.7-73.3%) AE resulted in the discontinuation of at least one drug and it was associated with the significant increase of the intensive phase duration. Severe AE (severity grades 3-4) were observed in 54.3% of patients (95% CI 49.6-58.9%). In 17.0% of cases, the discontinuation of drugs could have been avoided, in 20.9% the drug had to be discontinued due to the risk of complications and irreversible damage of organs as per the signs of grade 2 of severity. The continued in-take of anti-tuberculosis drugs in case of AE of severity grade 3-4 was associated with negative changes in 20 out of 62 cases (32.2%).

Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs in the intensive phase of treatment include grades 3-4 of severity, the risk of irreversible damage of an organ and life-threatening conditions. Discontinuation of the drug can be discussed in case of some moderate adverse events should all available conservative measures fail.

Key words: adverse events, treatment of tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, degree of severity

For citations: Ivanova D. A., Borisov S. E. To discontinue or to wait?: Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 47-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54

Ключевым методом лечения туберкулеза на современном этапе остается поликомпонентная противотуберкулезная химиотерапия (ПТХ). По данным когортного анализа (данные 2015 г.), курс химиотерапии может быть расценен как эффективный только у 74,3% впервые выявленных больных туберкулезом легких (у 64,0% впервые выявленных бактериовыделителей); клиническое излечение констатируют только у 35,6% больных [5]. Одной из главных причин недостаточной эффективности лечения, наряду с нарастающей лекарственной устойчивостью возбудителя и низкой комплаентностью

больных, является высокая частота нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП). По данным ряда исследователей, развитие НР ассоциируется со снижением шансов абациллирования и закрытия полостей, увеличением сроков интенсивной фазы и повышением летальности [3, 13, 18] преимущественно вследствие отмены ПТП и нарушения принципа непрерывности ПТХ.

Отмена противотуберкулезных препаратов в связи с НР производится у 20-91% больных туберкулезом [3, 13, 14]. Столь высокая вариабельность обусловлена разными подходами к определению

показаний для отмены препаратов. Фактически в каждом случае развития НР при проведении ПТХ лечащему врачу приходится сталкиваться с дилеммой: отменять ПТП, рискуя эффективностью лечения, или продолжать их прием, рискуя прогрессированием лекарственных осложнений.

Решение этой дилеммы опирается на оценку тяжести НР и возможностей ее устранения. Принято считать, что «тяжелые» и «неустранимые» реакции требуют отмены препарата – предполагаемого виновника НР или же всей химиотерапии; в случае легких и среднетяжелых НР с отменой можно как минимум повременить, применив консервативные методы коррекции. Однако понятие «тяжелые НР» и степень их «устраимости» для разных стран, систем фтизиатрической помощи, лечебных учреждений и отдельных специалистов имеет весьма произвольную трактовку. Отсутствует единый подход к устранению НР, что ведет, с одной стороны, к игнорированию ятрогенных осложнений, с другой – к необоснованно частой отмене препаратов и риску неудачи лечения.

В руководстве Всемирной организации здравоохранения по лечению туберкулеза (2011 г.) предпринята попытка унифицировать показания к отмене ПТП по тяжести НР: приведен перечень «больших» («major») НР, требующих обязательной отмены как минимум одного из ПТП (кожная сыпь, снижение слуха, вестибулярные расстройства, желтуха и гепатит, спутанность сознания, нарушение зрения, шок, пурпура, острая почечная недостаточность) [2]. При «малых» («minor») или слабовыраженных НР возможна медикаментозная коррекция симптомов при сохранении химиотерапии в прежнем объеме. К сожалению, оба перечня не охватывают весь спектр НР, наблюдаемых при лечении туберкулеза.

Альтернативным подходом может стать использование объективных критериев тяжести, оценивающих степень выраженности клинико-лабораторных нарушений в каждом случае НР. Так, при оценке безопасности противоопухолевой химиотерапии успешно применяют критерии токсичности Национального института рака (США) – NCI CTCAE [7]. Аналогичные критерии разработаны отделением микробиологии и инфекционных болезней Национальных институтов здравоохранения США (Division of Microbiology and Infectious Diseases, DMID) для оценки тяжести НР на противомикробные препараты [9]; эти критерии более приближены к задачам мониторинга переносимости ПТП. В соответствии с критериями DMID и NCI CTCAE для каждого случая НР определяют степень тяжести симптомов (от первой, минимальной, до пятой, соответствующей смерти пациента вследствие НР) по специальной таблице. Развитие НР 3-4-й степени тяжести по этим критериям может являться показанием к отмене препарата-виновника [12]. Сведений о применении стандартизированных кри-

териев токсичности для оценки тяжести и риска НР во фтизиатрической практике нет. Существуют разрозненные рекомендации по отмене ПТП при отдельных типах НР (например, при лекарственном поражении печени (ЛПП) [17], аллергических реакциях [11]).

Представляется необходимой конкретизация перечня показаний к отмене ПТП, вызвавшего НР, в рамках единой стратегии ведения пациентов с НР, на основе комплексного анализа отечественных и международных рекомендаций, изучения исходов НР у больных туберкулезом в зависимости от степени тяжести реакции по критериям токсичности и факта отмены ПТП.

Цель исследования: определение показаний к отмене препарата-виновника НР при химиотерапии у больных туберкулезом.

Материалы и методы

В проспективное обсервационное исследование включено 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2010-2015 гг. Критериями включения являлись впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 18 лет и более; критериями невключения – диссеминированный туберкулез легких, внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, беременность и лактация, прием любого ПТП длительностью более недели на протяжении последнего месяца. Критерием исключения служил срок пребывания в стационаре менее 60 дней.

Основные характеристики больных представлены в табл. 1. У 294 (67,6%) больных интенсивная фаза ПТХ была начата по I режиму, у 112 (25,7%) – по IIb режиму, у 29 (6,7%) – по IV или индивидуальному режиму. В дальнейшем коррекцию схемы проводили у 348 (80,0%) больных; у 316 больных (60,7; 75,3% всех случаев коррекции) – в связи с развитием НР. ПТП резервного ряда получали 311 (71,5%) больных.

Частоту, характер и сроки возникновения НР оценивали с помощью стандартных клинико-лабораторных исследований, проводимых регулярно в ходе ПТХ. Тяжесть НР оценивали с помощью модифицированных критериев токсичности DMID (2007) [9] и NCI CTCAE, версия 4.0 [7]. Критерии токсичности DMID являлись основным инструментом оценки и выделения НР 3-4-й степени тяжести как разработанные на модели токсического действия антибактериальных препаратов, наиболее близкой к фтизиатрической практике. При отсутствии признака в критериях DMID использовали более подробные критерии NCI CTCAE. Модификация критериев предусматривала введение и ранжирование по степени тяжести показателя эозинофилии (отсутствующего в обоих источниках).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 435 больных, включенных в исследование
Table 1. Clinical and demographic characteristics of 435 patients enrolled into the study

Показатель	Значение		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Мужской пол	215	49,4	44,7-54,1
Возраст, лет (медиана, интерквартильный размах)	30,0 (23,0-45,0)		
Лица европеоидной расы	396	91,0	87,9-93,4
Инfiltrативный туберкулез	299	68,7	64,2-72,9
Наличие деструкции легочной ткани, в т.ч. полость распада > 3 см в диаметре	189 71	43,4 16,3	38,9-48,1 13,1-20,1
Поражение обоих легких	84	19,3	15,9-23,3
Бактериовыделение (любыми методами)	242	55,6	50,9-60,2
Лекарственная устойчивость, в т.ч. множественная	89 37	20,5 8,5	16,9-24,5 6,2-11,5
Наличие симптомов интоксикации	259	59,6	54,9-64,0
Дефицит питания ¹	151	34,7	30,4-39,3
Избыточное потребление алкоголя ²	63	14,5	11,5-18,1
Нурение	171	39,9	34,8-43,9
Сопутствующие заболевания	362	83,2	79,4-86,4
Заболевания печени, в т.ч. вирусные гепатиты	64 35	14,7 8,0	11,7-18,4 5,8-11,0
Любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	40	9,2	6,8-12,3
Аллергические реакции в анамнезе	110	25,3	21,4-29,6

Примечание: ¹ – критерии дефицита питания: индекс массы тела < 18,5 кг/м², альбумин < 35 г/л, потеря массы тела ≥ 5% от исходной за последние 3 мес.,

² – избыточным считали потребление этанола более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года

Легкой считали эозинофилию до 10% (500 клеток в мкл), умеренной – 10-20% (500-1 500 клеток в мкл), выраженной (тяжелой) – 20% и более (≥ 1 500 клеток в мкл) [15, 19]. Оценивали частоту отмены ПТП в связи с НР. Причинно-следственную связь НР с каждым из препаратов в составе ПТХ определяли с помощью шкалы Наранжо [1] и экспертной оценки. Тактику ПТХ в каждом случае НР определял лечащий врач (при необходимости врачебный консилиум). Ретроспективно оценивали исходы НР по состоянию на конец интенсивной фазы лечения. Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах 111-201 день.

Результаты исследования

Частота учтенных НР составила 93,3% (406 больных, 95%-ный ДИ 90,6-95,4%); всего зарегистрировано 1 079 ННР (1-6 на каждого пациента, 2,91 на 100 пациенто-дней интенсивной фазы лечения). В общем спектре НР лидировали гепатотоксические реакции (ЛПП) – у 258 человек (59,3%, 95%-ный ДИ 54,6-63,8%); гиперурикемия – у 268 человек (61,6%, 95%-ный ДИ 57,0-66,1%); аллергические – у 220 человек (50,6%, 95%-ный ДИ 45,9-55,2%) и гастроинтестинальные реакции – у 139 (32,0%, 95%-ный ДИ 27,7-36,5%) пациентов. Данные типы реакций составляли 74,9% спектра НР.

НР 3-4-й степени тяжести по критериям токсичности DMID/NCI CTCAE отмечены у 236 из 435 больных (54,3%, 95%-ный ДИ 49,6-58,9%), всего 334 случая НР (30,9% всех зарегистрированных НР). В спектре тяжелых НР преобладали ЛПП (29,8%), гиперурикемия и артропатии (26,5%), аллергические реакции (20,8%).

Частота НР, повлекших за собой отмену как минимум одного ПТП, составила 69,2% (95%-ный ДИ 64,7-73,3%). Всего отмечено 534 таких НР (48,6% всех реакций, 95%-ный ДИ 45,6-51,5%). В их спектре также преобладали гепатотоксические, аллергические, гастроинтестинальные НР, гиперурикемия (рис. 1).

Факт отмены ПТП (в 54,7% случаев – рифампицина и пиперазида) в течение интенсивной фазы ассоциировался со значимым увеличением сроков интенсивной фазы и длительности пребывания в стационаре (в среднем на 34,1 дня, табл. 2).

Частота прекращения бактериовыделения в группах пациентов с НР 3-4-й степени тяжести и без таковых составила соответственно 86,4 и 88,1% ($p = 0,846$ по критерию χ^2); при НР с отменой препаратов и без таковых – 89,8 и 84,9% ($p = 0,328$).

При сопоставлении факта отмены ПТП и тяжести НР по критериям токсичности DMID/NCI CTCAE (рис. 2) выяснено, что НР легкой и средней степени тяжести вели без отмены ПТП менее чем в половине случаев (336 (46,1%) из 745 НР). В то же

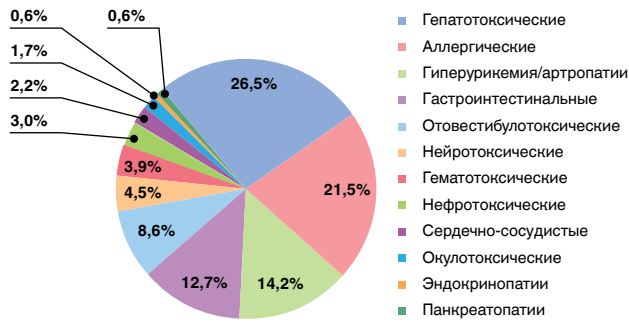


Рис. 1. Спектр нежелательных реакций, потребовавших отмены одного противотуберкулезного препарата и более. Частота каждого типа реакций представлена в % от всех случаев отмены препарата в связи с нежелательной реакцией

Fig. 1. The patterns of adverse events resulting in discontinuation of one and more drugs

The frequency of each type of the event is given in % of all cases of drug cancellation due to an adverse event

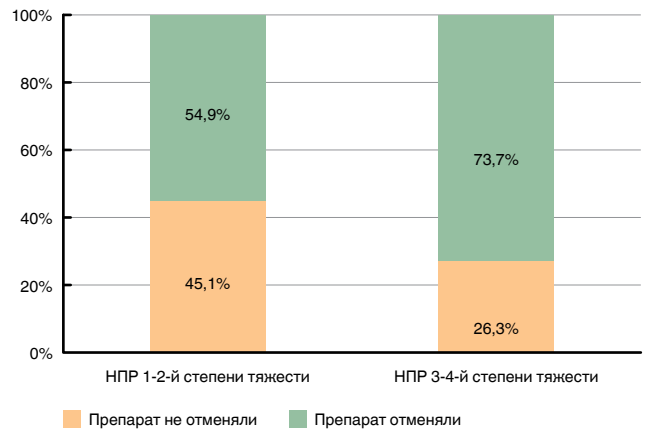


Рис. 2. Частота отмены препаратов в группах пациентов с нежелательными реакциями различной степени тяжести, в % от общего числа случаев НР в группе

Fig. 2. The frequency of drug discontinuation in the groups of patients with various degree of adverse event severity, in % out of total number of AE in the group

время у 62 (26,3%) из 236 пациентов с тяжелыми НР препарат-виновник также не был отменен.

Сделали предположение, что столь значительное число пациентов в каждой из этих групп обусловлено: а) отсутствием единых показаний к отмене препаратов; б) несовершенством использования формальных критериев токсичности для оценки тяжести НР в реальной фтизиатрической практике. Подробно проанализированы симптомы, исходы НР и показания к отмене ПТП в каждой из групп.

В группе легких и среднетяжелых НР, сопровождавшихся отменой ПТП (409 НР, рис. 3), исходом в 100% случаев было купирование симптомов, в спектре лидировали гастроинтестинальные реакции (70 из 336 случаев, 20,8%). Выделены случаи (183 НР, 17,0% всех зарегистрированных), при которых отмены препарата можно было избежать – с учетом документированной выраженности симптомов, динамики их появления и нарастания, рекомендуемой тактики ведения по данным отечественных и международных рекомендаций [2, 6, 8, 11, 16]. Доля таких случаев была максимальной для гастроинтестиналь-

ных реакций: только в 6 из 70 случаев (8,5%) нарастание симптомов, несмотря на все консервативные мероприятия, стало достаточно веским основанием для отмены препаратов. При остальных попытках консервативной тактики не предпринимали. Аналогичная ситуация отмечена в отношении сердечно-сосудистых, нефротоксических, гематологических НР. К случаям необоснованной отмены ПТП отнесены, соответственно, повышение артериального давления, синусовая тахикардия, минимальное удлинение интервала QT; реакции с воспалительными изменениями мочевого осадка или изолированным мочевым синдромом в единственном анализе мочи; случаи умеренной миелосупрессии (гемоглобин выше 100 г/л, лейкоциты выше 3 000/мкл крови). Отмена препарата при легких и среднетяжелых нейротоксических НР была обусловлена труднопереносимыми явлениями тревоги, депрессии, нарушениями сна, головными болями. Совершенствование симптоматической психотропной коррекции и психологической помощи будет способствовать сокращению числа таких случаев с повышением эффективности ПТХ и качества жизни больных.

Таблица 2. Длительность стационарного этапа противотуберкулезной химиотерапии в зависимости от наличия значимых нежелательных реакций

Table 2. The duration of in-patient stage of chemotherapy depending on the development of significant adverse events

Критерий тяжести НР	Длительность пребывания в стационаре, дни*		P**
	При наличии НР	При отсутствии НР	
НР 3-4-й степени тяжести	155 (123-213) 172,6±78,6	134,5 (98,3-180,2) 143,4±55,3	< 0,001
НР, потребовавшие отмены препарата (-ов)	154 (119-209) 169,9±74,2	132 (94,7-164,8) 135,8±54,4	< 0,001

Примечание: * – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, среднего и среднеквадратичного отклонения.

** – по критерию Манна – Уитни. НР – нежелательная реакция

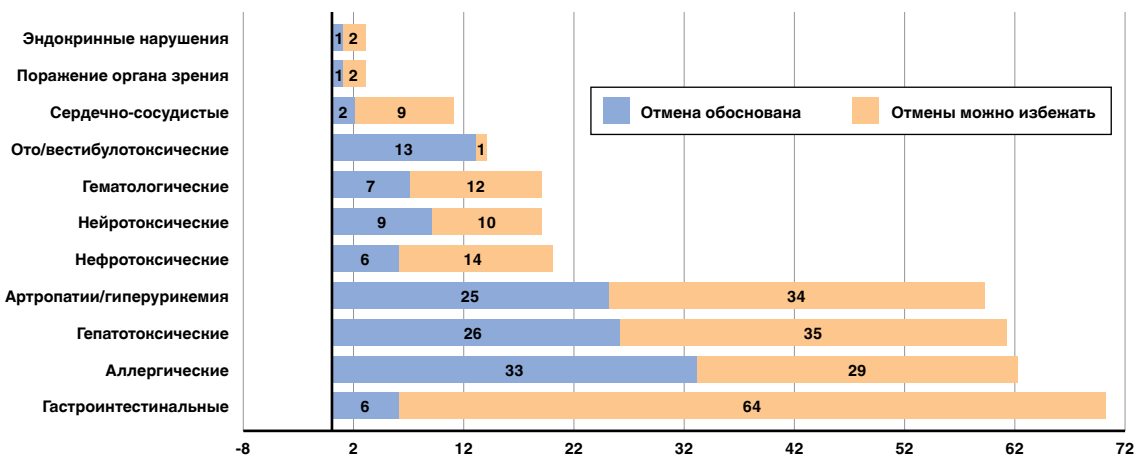


Рис. 3. Спектр нежелательных реакций 1-2-й степени тяжести по критериям токсичности (NCI CTCAE, DMID), послуживших поводом к отмене противотуберкулезного препарата (-ов). Комментарии в тексте
Fig. 3. The variety of adverse events of severity grade 1-2 as per toxicity criteria (NCI CTCAE, DMID) which were the cause for the drug discontinuation. Comments in the text

С учетом специфики осложнений, частой тенденции к прогрессированию, специализированных рекомендаций [4, 10, 17] отмену препарата считали обоснованной в 226 случаях (20,9% всех НР) при показателях, соответствующих 2-й степени тяжести по критериям токсичности:

- в случае ото- и вестибулотоксических НР – при появлении заложенности, звона и шума в ухе, до получения результатов аудиометрии, головокружения и явлений атаксии;

- при гепатотоксических реакциях – в случаях повышения уровня трансаминаз до 3-5 N при условии наличия клинических симптомов и/или гипербилирубинемии, быстрого нарастания уровня трансаминаз (с приближением к порогу 5 N);

- при аллергических НР – в случаях крапивницы, затруднения дыхания, лекарственной лихорадки и сыпей, покрывающих 30-50% поверхности тела,

- при тендинопатиях на фоне лечения фторхинолонами – в случае умеренного болевого синдрома с тенденцией к прогрессированию;

- при поражении органа зрения – при снижении остроты зрения на фоне ПТХ.

При анализе подгруппы НР 3-4-й степени тяжести без отмены препарата-виновника в 20 случаях из 62 (32,2%) констатированы сохранение и прогрессирование выявленных нарушений (табл. 3).

Лидировали случаи высокой бессимптомной гиперурикемии; при мониторинге 15 из 36 случаев (41,7%) имела место неблагоприятная динамика – сохранение или нарастание гиперурикемии, присоединение болевого синдрома и поражения почек со снижением скорости клубочковой фильтрации до 39 мл/мин (3 случая). У остальных пациентов (21 из 36 НР, 58,3%) отмечено постепенное снижение уровня МК на фоне уменьшения дозы пиразинамида.

Таблица 3. Характер и исходы нежелательных реакций 3-4-й степени тяжести в условиях продолжающегося приема препарата-виновника (62 случая)

Table 3. Types and outcomes of adverse events of severity grade 3-4 when the in-take of culprit drug was continued (62 cases)

Описание симптомов	Число случаев	Исход реакции
Гиперурикемия > 720 мкмоль/л (12 мг%) без клинических симптомов	50	21 – уменьшение 8 – нет динамики 7 – нарастание 14 – исход не прослежен
Лекарственное поражение печени, в том числе: Повышение трансаминаз до 6-7 N, минимальные симптомы диспепсии Повышение трансаминаз до 6-10 N без симптомов Повышение трансаминаз до 10 N без симптомов	6	2 – Выздоровление (нормализация трансаминаз в течение 1-1,5 мес) 3 – Повышение трансаминаз (до 2 N0 и билирубина до конца наблюдения) 1 – Без динамики до конца интенсивной фазы, дальнейший исход неизвестен
Другие реакции, в том числе: Стойкое повышение артериального давления 180-200/100 мм рт. ст. Тромбоз глубоких вен голени Гиперпролактинемия (уровень пролактина более 10 N), галакторея Интенсивные боли в нижних отделах живота Дебют сахарного диабета (гликемия натощак 14 ммоль/л) Ангионевротический отек	6	1 – Снижение на фоне подобранной антигипертензивной терапии 1 – Восстановление кровотока на фоне антикоагулянтной терапии 1 – Незначительное улучшение на фоне малых доз бромокриптина 1 – Улучшение на фоне консервативной терапии (спазмолитики) 1 – Частичное улучшение на фоне терапии, целевой уровень HbA1c не достигнут 1 – Нулирование после отмены альтернативного виновника - пиридоксина

Все случаи лекарственного поражения печени без отмены ПТП характеризовались умеренным (до 10 N) повышением уровня трансаминаз, отсутствием нарушений синтетической функции печени, желтухи и выраженных клинических симптомов. У 4 из 6 пациентов стойкий синдром цитолиза позволял предполагать высокий риск хронизации некровоспалительных изменений и прогрессирования фиброза. Указанные случаи подтверждают целесообразность рекомендаций Американского торакального общества по отмене ПТП при повышении уровня трансаминаз более 5 N при отсутствии клинических симптомов или более 3 N – при их наличии, во избежание риска негативных последствий [17].

Купирование других случаев тяжелых НР потребовало усилий с привлечением специалистов, переводом пациентов в профильные отделения. Заслуживает внимания случай отека Квинке в ответ на парентеральное введение пиридоксина. Подобные реакции могут служить поводом для необоснованной отмены ПТП, в то время как их настоящим виновником является один из компонентов терапии сопровождения.

На основе результатов исследования, анализа отечественных и международных рекомендаций сформирован перечень показаний к отмене ПТП при разных типах НР (табл. 4). Следует отметить приоритетную роль усилий по сохранению полноценного режима ПТХ в каждом случае НР.

Таблица 4. Показания к отмене противотуберкулезных препаратов при развитии нежелательной реакции

Table 4. Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events

Тип реакции	Показания к отмене препарата
Гепатотоксические	АЛТ $\geq 3N$ при наличии любого клинического симптома поражения печени ¹ и/или гипербилирубинемии $\geq 2N$; АЛТ $\geq 5N$ независимо от наличия симптомов
Аллергические	Анафилактический шок, бронхоспазм, отек Квинке, крапивница Сыпь > 30% поверхности тела, и/или на слизистых оболочках, и/или с признаками некроза кожи, отслойкой эпидермиса; распространенный кожный зуд, с нарушением сна и повседневной активности Эозинофилия периферической крови $\geq 20\%$, Лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ при исключении инфекционной причины, Системная аллергическая реакция (сыпь, лихорадка, поражение внутренних органов)
Гастроинтестинальные	«Симптомы тревоги»: лихорадка, лейкоцитоз, кровь в стуле или рвотных массах; Тошнота с невозможностью адекватного приема жидкости и пищи, Рвота 6 раз в сутки и более; ацидоз на фоне тошноты и рвоты, Водянистый стул 7 раз в сутки и более, с признаками обезвоживания, ортостатической гипотензии, электролитного дисбаланса Выраженная боль в животе; положительные перитонеальные симптомы Тошнота, рвота, боль в животе в сочетании с повышением уровня панкреатических ферментов (амилазы, липазы) в крови Неэффективность консервативных мероприятий при менее выраженных нарушениях
Гиперурикемия и артропатии	Бессимптомная гиперурикемия ≥ 900 мкмоль/л Выраженные артралгии, не купируемые на фоне приема НПВП и снижения дозы препарата, моноартрит с выраженной болью, отеком и гиперемией сустава, болезненность и отек в проекции сухожилий
Нейротоксические	Периферическая невропатия с болевым синдромом, рефрактерным к консервативной терапии; прогрессирующая полиневропатия на фоне приема линезолида Суицидальные идеи; тяжелая депрессия ² , рефрактерная к лечению, с невозможностью самообслуживания Острый психоз (зрительные и слуховые галлюцинации, бред, паранойя, кататония, девиантное, в т.ч. агрессивное поведение, дезориентация) Любой впервые возникший приступ судорог Выраженная головная боль с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению Тяжелая бессонница с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению Выраженная сонливость («оглушение») с нарушением повседневной активности
Гематологические	Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$, геморрагический синдром, включая пурпуру, при любом снижении тромбоцитов Лейкопения $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин < 80 г/л
Нефротоксические	Объем мочи $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 ч, или повышение креатинина сыворотки на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч, или в ≥ 2 раза по сравнению с исходным уровнем ³ ; Протеинурия $\geq 3,5$ г/л (3+ и более в повторном анализе утренней порции мочи по данным экспресс-теста), отсутствующая в анализах до начала химиотерапии, макрогематурия
Кардиотоксические	Удлинение интервала QTc ≥ 500 мс, желудочковая аритмия, повторные синкопе на фоне удлинения интервала QTc Острый коронарный синдром
Ото- и вестибулотоксические	Головокружение, неустойчивость при ходьбе, атаксия, нистагм Шум (звон, ощущение заложенности) в ушах Снижение слуха по сравнению с исходным, подтвержденное при аудиометрии ⁴
Поражение органа зрения	Снижение остроты зрения Скотомы, нарушение полей зрения Нарушение цветовосприятия Боль в глазу в сочетании с нечеткостью зрения Признаки неврита зрительного нерва, увеита по данным офтальмологического исследования

Примечание: ¹ – Тошнота, рвота, немотивированная слабость, абдоминальный дискомфорт, желтуха.

² – Согласно Международной Классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10).

³ – Критерии острого почечного повреждения KDIGO, 2012 [95, 270], рекомендации Curly TB Center [216].

⁴ – Снижение звуковосприятия на 20 дБ и более на одной частоте, или на 10 дБ и более на двух смежных частотах, или любое снижение на трех последовательных частотах, на которых ранее получали хороший ответ (American Speech-Language Hearing Association Guidelines, 1994 [140])

АЛТ – аланиновая трансаминаза, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Заклучение

Таким образом, при развитии НР абсолютными показаниями к отмене ПТП в интенсивной фазе лечения являются 3-4-я степень тяжести реакции по критериям токсичности DMID/NCI CTCAE, в случаях гепатотоксических, аллергических, ото- и вестибулотоксических реакций, поражения органа зрения и тендинопатий – 2-я степень тяжести по данным критериям, с учетом риска необратимого

поражения органа и жизнеопасных осложнений. Отмена препарата (-ов) может обсуждаться при менее тяжелых реакциях в случае неэффективности всех доступных консервативных мероприятий.

Для исключения необоснованной отмены противотуберкулезных препаратов необходимо совершенствование симптоматической коррекции гастроинтестинальных, гепатотоксических, аллергических и нейротоксических реакций, гиперурикемии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепакхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. – 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 255 с.
2. Лечение туберкулеза: рекомендации. – 4-е изд. – ВОЗ: Европейское Региональное бюро ВОЗ, 2011. – 183 с.
3. Мордык А. В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 44-48.
4. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79-104.
5. Стерликов С. А., Нечаева О. Б., Кучерявая Д. А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015-2016 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 54 с.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.; Тверь: «Триада», 2014. – 72 с. 3. – 28 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0 / National Cancer Institute, 2009 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (дата обращения 23.03.2011)
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. – Geneva: WHO, 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf (дата обращения 14.04.2016)
9. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT// Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007 [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf (дата обращения 12.02.2012)
10. Fausti S. A. American Speech-Language Hearing Association (1994) Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy // Am. Speech-Lang Hear Assoc. – Vol. 36. – P. 11-19.
11. Francis J. Curry National Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. – 3rd ed. – 2016. [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition (дата обращения 15.09.2016 г.)
12. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: safety – M4S (R2): current Step 4 version 2002 [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M4S_R2_.pdf (дата обращения 12.01.11)

REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Leikarstva: neblagopriyanye pobochnye efekty i kontrol bezopasnosti*. [Drugs: adverse reactions and safety control.] 5th ed., Moscow, RUDN Publ., 2008, 255 p.
2. *Lecheniye tuberkuleza: rekomendatsii*. [Guidelines for treatment of tuberculosis]. 4th ed., WHO, Regional Office for Europe, 2011, 183 p.
3. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. Frequency of adverse reactions to tuberculosis drugs in new respiratory tuberculosis patients older than 18 years and factors influencing on their development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 2, pp. 44-48. (In Russ.)
4. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh. et al. National recommendations. Acute renal injury: main diagnostic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrologiya*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 79-104. (In Russ.)
5. Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Kucheryavaya D.A. et al. *Otraslevyye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2015-2016 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Economic rates for TB control in 2015-2016. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TsNIIOIZ Publ., 2017, 54 p.
6. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Iver, Triada Publ., 2014, 72 p. 3. 28 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0 / National Cancer Institute, 2009. Available at: www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Accessed as of 23.03.2011)
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva, WHO, 2014. Available at: apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf (Accessed as of 14.04.2016)
9. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT. Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. Available at: www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf (Accessed as of 12.02.2012)
10. Fausti S.A. American Speech-Language Hearing Association (1994) Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *Am. Speech-Lang Hear. Assoc.*, vol. 36, pp. 11-19.
11. Francis J. Curry National Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. 3rd ed., 2016. Available at: www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition. (Accessed as of 15.09.2016)
12. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: safety – M4S (R2): current Step 4 version 2002. Available at: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M4S_R2_.pdf (Accessed as of 12.01.11)

13. Nahid P, Jarlsberg L. C., Rudoy I. Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – № 11 [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.biomedcentral.com/1471-2334/11/1 (дата обращения 09.09.2016 г.).
14. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 11. – P. 1382-1384.
15. Okada R., Nakachi S., Inokuma S. The severity of peripheral blood eosinophilia indicates an eosinophilia-associated disease corresponding to its level // *Allergology Int.* – 2016. – Vol. 65. – P. 112-114.
16. PIH Guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis / Partners In Health. – 2nd ed. – Boston: Partners In Health, 2013 [Электронный ресурс] – Режим доступа: drtnetwork.org/91-general-considerations (дата обращения 15.10.2016 г.)
17. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer, R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – №8. – P. 935-952.
18. Van't Boveneind-Vrubleuskaya N., Daskapan A., Kosterink J. G. W. et al. Predictors of prolonged TB treatment in a Dutch outpatient setting // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 11 [Электронный ресурс] – Режим доступа: doi.org/10.1371/journal.pone.0166030
19. Weller P. F., Klion A. D. Approach to the patient with unexplained // *UpToDate*, 2016 [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unexplained-eosinophilia (дата обращения 16.05.2017 г.).
13. Nahid P, Jarlsberg L.C., Rudoy I. Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.*, 2011, no. 11. Available at: www.biomedcentral.com/1471-2334/11/1 (Accessed as of 09.09.2016).
14. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 11, pp. 1382-1384.
15. Okada R., Nakachi S., Inokuma S. The severity of peripheral blood eosinophilia indicates an eosinophilia-associated disease corresponding to its level. *Allergology Int.*, 2016, vol. 65, pp. 112-114.
16. PIH Guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis / Partners In Health. 2nd ed., Boston, Partners In Health, 2013. Available at: drtnetwork.org/91-general-considerations (Accessed as of 15.10.2016)
17. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer, R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, vol. 174, no. 8, pp. 935-952.
18. Van't Boveneind-Vrubleuskaya N., Daskapan A., Kosterink J.G.W. et al. Predictors of prolonged TB treatment in a Dutch outpatient setting. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 11 Available at doi.org/10.1371/journal.pone.0166030
19. Weller P.F., Klion A.D. Approach to the patient with unexplained. *UpToDate*, 2016, Available at: www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unexplained-eosinophilia (Accessed as of 16.05.2017).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Московский научно-практический центр
борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения
города Москвы,
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел./факс: 8 (499) 268-50-10; 8 (499) 785-20-82.

Иванова Диана Александровна

кандидат медицинских наук, ученый секретарь.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научно-лечебной работе.
E-mail: barsik@online.ru

Поступила 23.12.2017

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Moscow Municipal Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
10, Stronymka St.,
Moscow, 107014
Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10; +7 (499) 785-20-82.

Diana A. Ivanova

Candidate of Medical Sciences, Academic Secretary.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research and Therapy.
E-mail: barsik@online.ru

Submitted as of 23.12.2017