

УДК 616.24-002.5-08

Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения

М.В. Павлова, Е.С. Ершова, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова,
Л.И. Арчакова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер

Undesirable reactions in the treatment of tuberculosis of the respiratory system with new generation drugs

M. Pavlova, E. Ershova, I. Chernokhaeva, N. Sapozhnikova, L. Archakova

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology
Khanty-Mansiysk clinical TB Dispensary

© Коллектив авторов, 2018 г.

Резюме

Статья посвящена мониторингу нежелательных реакций при применении в комплексной терапии препаратов нового поколения бедаквилина (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Tpp). Развитие нежелательных реакций (НР) на проводимую химиотерапию (ХТ) в группе получавших Bq выявлено в 59,6% случаев, у пациентов, получавших Tpp, нежелательные реакции установлены в 76,7%, в контрольной группе (пациенты, получавшие стандартный режим химиотерапии) — в 81,0% наблюдений. Все нежелательные реакции соответствовали 1-й или 2-й степени тяжести, которые по степени выраженности относятся к легким или средним. В группе получавших Bq отмечалось достоверное преобладание нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (25,5%) по сравнению с группой получавших Tpp (11,6%), в контроле — 18,9%. Эндокринные нарушения в виде гипотиреоза чаще выявлялись в группе получавших Tpp — 18,6% по сравнению с пациентами, получавшими бедаквлин, и контрольной группой — 8,5 и 8,1% соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость, нежелательные побочные реакции

Summary

The article is devoted to monitoring of adverse drugs reactions, when using the new generation of Bedaquiline (Bq) and thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp) in the complex therapy. The development of unwanted adverse reactions (AR) to the chemotherapy (CT) in the group receiving Bq was found in 59.6% of cases, in patients receiving Tpp — adverse reactions were established in 76.7%, in the control group — who received a standard regimen of chemotherapy — 81.0%. All adverse reactions corresponded to the first or second degree of severity, which, according to their degree of severity, are of light or medium severity. In the group receiving Bq, there was a significant prevalence of adverse reactions from the cardiovascular system — 25.5%, compared with the group receiving Tpp — 11.6%. Whereas in control — 18.9%. Endocrine disorders in the form of hypothyroidism were more often detected in the group receiving Tpp — 18.6% compared to patients receiving bedaquiline and control group, respectively 8.5% and 8.1%, respectively,

Keywords: tuberculosis, multiple and broad drug resistance, adverse drug reactions

Введение

В последние годы нарастает количество случаев мультирезистентного туберкулеза как среди впервые выявленных больных, так и среди пациентов с хроническими формами туберкулеза [1–3]. Химиотерапия при туберкулезе, назначение которой зависит от лекарственной чувствительности микобактерий, направлена на ликвидацию микроорганизма. Оптимальный, подтвержденный доказательными методами режим лечения — основа терапии туберкулеза [4, 5]. Выполнение принципов химиотерапии зависит от приверженности пациента к лечению, переносимости противотуберкулезной терапии. При проведении химиотерапии нередко возникают различные нежелательные реакции, которые можно обозначить как побочное действие лекарственного препарата [6–10]. По определению ВОЗ, к побочному действию относят любую реакцию на лекарственное средство, вредную или нежелательную для организма [10].

При использовании режимов ХТ, включающих только препараты первого ряда, частота нежелательных побочных реакций (НПР) колеблется от 8 до 61% [6, 7]; при применении резервных препаратов эти показатели достигают 92% [8, 9]. Плохая переносимость резервных ПТП приводит к формированию низкой приверженности пациентов к ХТ и не позволяет выдерживать оптимальные сроки лечения МЛУ-ТБ. Существуют различные классификации для оценки нежелательных явлений на проводимую химиотерапию. Стандартный термин «нежелательное явление» для Российской Федерации утвержден ГОСТ «Надлежащая клиническая практика». Нежелательные реакции оцениваются и по степени тяжести: легкие (1-я степень), средние (2-я степень), умеренные (3-я степень), угрожающие (4-я степень), смертельные (5-я степень).

Для оценки нежелательных реакций (НР) существует принятая в международной практике пятибалльная шкала «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE) [10].

Цель исследования

Изучение частоты и характера нежелательных побочных реакций при использовании в лечении мультирезистентного туберкулеза препаратов нового поколения.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 127 пациентов, которые получали препараты нового поколения бедаквилин (Bq), тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) и стандартную химиотерапию. Все пациенты разделены на три группы, которые получали терапию по

поводу мультирезистентного (с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий МЛУ и ШЛУ МБТ) туберкулеза. Пациенты 1-й группы (n=47) получали лечение с включением в схему терапии бедаквилина (Bq); 2-я группа (n=43) — тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр); 3-я группа (контрольная) (n=37) — стандартный режим химиотерапии, состоящий из комбинации препаратов, к которым чувствительны микобактерии данных пациентов без применения в схеме Bq и Трр. Группы сопоставимы по клинико-рентгенологическим характеристикам: преобладали диссеминированный и инфильтративный туберкулез. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство — НР» осуществлялось с помощью алгоритма Наранжо. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы Statistica 8, включая расчет с помощью критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Развитие нежелательных реакций (НР) на проводимую химиотерапию (ХТ) (интенсивная фаза) в 1-й группе установлено у 28 пациентов (59,6%). У пациентов, получавших тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) (2-я группа), нежелательные реакции установлены у 76,7% (33 пациента), в 3-й (контрольной) группе (пациенты, получавшие стандартный режим химиотерапии) — в 81,0% (30 пациентов). Все нежелательные реакции соответствовали 1-й или 2-й степени тяжести, которые относятся к легкой или средней степени выраженности шкалы СТСАЕ (95,7, 93,0 и 91,9% соответственно). Нежелательные реакции были купированы при назначении симптоматической терапии без отмены противотуберкулезных препаратов. У 2 пациентов отмечались нежелательные явления 3-й степени, которые потребовали отмены препаратов и назначения корректирующей терапии. Нежелательных явлений, соответствующих 4-й и 5-й степеням тяжести, то есть реакций, которые требовали бы проведения реанимационных мероприятий или приводили к смертельному исходу, выявлено не было.

Спектр нежелательных реакций представлен в таблице.

При анализе представленных данных установлено, что в группе получавших бедаквилин достоверно чаще преобладали нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы — 29,7 и 25,5% соответственно. Частота кардиологических нежелательных реакций (КНР) в группах существенно не различалась ($p > 0,05$; $\epsilon^2 = 0,21$) и составила 25,5% в 1-й группе и 11,6% во 2-й; в контроле — 18,9%. При этом у пациентов, получавших

Спектр нежелательных реакций в группах наблюдения

Нежелательные реакции	1-я группа (Вг), (n=47) (n/%)	2-я группа (Трр) (n=43) (n/%)	Группа контроля (n=37) (n/%)
Аллергические реакции	8 (17,1)	7 (16,2)	5 (13,5)
Со стороны гепатобилиарной системы	8 (17,1)	6 (13,9)	7 (18,9)
Со стороны желудочно-кишечного тракта	14 (29,7)	13 (30,2)	8 (21,6)
Со стороны сердечно-сосудистой системы	12 (25,5)	5 (11,6)	7 (18,9)
Со стороны эндокринной системы	4 (8,5)	8 (18,6)	3 (8,1)
Со стороны кроветворной системы	3 (6,3)	4 (9,3)	2 (5,4)
Со стороны скелетно-мышечной системы	5 (10,6)	5 (11,6)	8 (21,6)
Со стороны нервной системы	11 (23,4)	6 (13,9)	5 (13,5)

p<0,01 при сравнении показателей в группах.

бедаквилин, большая часть кардиологических нежелательных реакций имела субклинический характер 1-й и 2-й степени тяжести (кардиальная боль, транзиторное удлинение интервала Q–T, нарушение проводимости, синусовая тахикардия, повышение АД) и претерпевала регрессию после перехода на интермиттирующий прием препарата. Лишь в двух случаях связь нарушения сердечного ритма с приемом бедаквилина была расценена как «вероятная» и в одном случае — как «определенная» (алгоритм Наранжо). Все остальные КНР отнесены к разряду «возможных».

Токсико-аллергические реакции проявлялись в виде папулезной сыпи и нередко сопровождались зудом; достоверных различий между группами не выявлено (в 1-й группе — 17,1%, во 2-й — 16,2%, в контрольной — 13,5%). Нейротоксические НР, выражающиеся головной болью и чувством тревоги, достоверно между группами не различались: наблюдались у 11 больных 1-й группы (23,4%); у 6 (13,9%) и 5 пациентов (13,5%) во 2-й и контрольной группах.

Эндокринные нарушения, в основном гипотиреоз, были установлены по клиническим и лабораторным показателям. Нежелательные явления со стороны эндокринной системы во всех группах имели 2-ю степень тяжести (то есть не вызвали трудностей в повседневной деятельности и самообслуживании) и полностью ликвидировались после назначения корригирующей терапии. Лекарственный гипотиреоз проявлялся нарушением сна, изменением настроения (раздражительностью, апатией), утомляемостью, пастозностью лица, нередко повышением артериального давления. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы выявлялось увеличение ее размеров. Снижение функции щитовидной железы подтверждалось изменением уровня гормонов — повышение тиреотроп-

ного гормона (ТТГ), снижение тироксина (Т₄). Максимальный пик снижения уровня ТТГ (32,1%) и Т₄ (28,5%) по данным И.В. Чернохавой зафиксирован к 4 мес лечения [10]. Наиболее часто эндокринные нарушения выявлялись в группе пациентов, получавших тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, — 8 (18,6%). В группе получавших бедаквилин в комплексной терапии эндокринные нарушения выявлены у 4 (8,5%) больных; в контрольной группе — у 3 (8,1%) больных.

При подозрении на отклонения со стороны щитовидной железы все пациенты были осмотрены и наблюдались у эндокринолога. При лабораторном подтверждении гипофункции щитовидной железы пациентам назначалась заместительная терапия — левотироксин натрия в дозе 25–100 мкг в сутки за 30 мин до завтрака. При этом отмены исследуемых препаратов или изменения схемы их приема не требовалось ни в одном случае развития вторичного гипотиреоза. На фоне заместительной гормональной терапии клинические проявления гипотиреоза купировались в течение 1–2 нед от начала приема левотироксина, лабораторные показатели — в течение 1,5–2 мес.

Нежелательные явления со стороны кроветворной системы проявлялись в отклонениях клинического анализа крови, как правило, в виде снижения гемоглобина ниже референтных значений и эозинофилии. В основной группе отклонения отмечались в 3 (6,3%) случаях, во 2-й группе — в 4 (9,3%) и в контрольной — в 2 (5,4%) случаях.

Реже всего в 1-й и 2-й группах нежелательные явления были зафиксированы со стороны скелетно-мышечной системы (артралгии): в 10,6 и 11,6% случаев соответственно, как легкой, так и умеренной степени тяжести, что достоверно реже по сравнению с контрольной группой (21,6%).

Со стороны печени и желчевыводящих путей (гепатобилиарная система) наблюдались отклонения показателей АЛТ и АСТ, в некоторых случаях — билирубина. Повышение показателей АЛТ, АСТ в 2,5 раза и билирубина в 1,5 раза выше нормы соответствовало 1-й степени тяжести, повышение показателей АЛТ, АСТ в 2,5–5,0, билирубина в 1,5–3 раза — 2-й степени тяжести. В основном у пациентов определялись нарушения 1-й степени. В 1-й группе такие нарушения выявлены у 17,1%, во 2-й — у 13,9% и в контрольной группе — 18,9% наблюдений. При развитии метаболических нарушений пациентам назначалась симптоматическая терапия. При 1-й степени тяжести противотуберкулезные препараты не отменялись, при 2-й степени проводилась отмена терапии, которая возобновлялась после снижения показателей. Чаще всего (у 2/3) снижение показателей происходило к 5–6-му дню лечения, а их нормализация — к 10-му дню.

Холецистит, желтуха, тремор, печеночная кома, панкреатит в группах зафиксированы не были.

Значительное число НР выявлялось со стороны желудочно-кишечного тракта, они проявлялись в виде диспепсии, тошноты, изменения вкуса, изжоги, отсутствия аппетита и редко рвоты: в 1-й группе — у 14 (29,7%), во 2-й — у 13 (30,2%) и в 3-й — у 8 (21,6%) больных. Достоверных различий между группами не установлено. Нежелательные реакции купировались изменением режима приема препаратов (после или во время приема пищи), применением ферментативных препаратов, ингибиторов протонной помпы. В некоторых случаях требовалось назначение пробиотиков. Для устранения тошноты за 30 мин до приема противотуберкулезных препаратов назначался метоклопрамид из расчета 10 мг 3–4 раза в сутки. При рвоте и диарее 2-й степени тяжести проводилась коррекция водно-электролитного баланса солевыми растворами парентерально.

Всем пациентам с развитием НР легкой и средней степени тяжести назначалась дополнительная симптоматическая терапия, позволявшая купировать симптомы и продолжить прием препаратов без их отмены.

Заключение

Таким образом, при включении в схему терапии препаратов нового поколения нежелательные реакции, как правило, соответствовали легкой и средней степени тяжести и не различались между группами. В группе получавших бедаквилин отмечалось преобладание нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (25,5%) по сравнению с группой получавших тиюреидоиминопиридиния перхлорат (11,6%; $p > 0,05$).

Эндокринные нарушения в виде гипотиреоза чаще выявлялись у пациентов, получавших тиюреидоиминопиридиния перхлорат (18,6%), по сравнению с получавшими бедаквилин и больными контрольной группы (8,5 и 8,1% соответственно). Следует отметить, что все реакции имели среднюю степень тяжести и купировались после назначения левотироксина натрия (под контролем эндокринолога).

В подавляющем большинстве случаев нежелательные реакции в группах были 1-й и 2-й степени тяжести и купировались без отмены противотуберкулезных препаратов. У 2 больных 1-й группы, у 3 больных 2-й и 3 больных контрольной групп зафиксированы НР 3-й степени, что потребовало отмены химиотерапии и назначения симптоматической терапии. У некоторых пациентов за период лечения в стационаре одновременно определялось от двух до трех видов нежелательных реакций. Серьезных нежелательных явлений (4-й и 5-й степени) в группах наблюдения отмечено не было.

Список литературы

1. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России (2016 г.) // Аналитический обзор. 2017. С. 1–4. *Nechaeva O.B.* Ehpidemicheskaya situaciya po tuberkulezu v Rossii (2016 g.) // Analiticheskij obzor. 2017. S. 1–4.
2. *Филиппов А.В., Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н. и др.* Безопасность новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ // Фтизиатрия и пульмонология. 2016. № 1 (12). С. 49–50. *Filippov A.V., Borisov S.E., Ivanushkina T.N. i dr.* Bezopasnost' novykh rezhimov lecheniya tuberkuleza s MLU i SHLU MBT // Fti-ziatriya i pul'monologiya. 2016. N 1 (12). S. 49–50.
3. *Васильева И.А. и др.* Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 5. С. 7–16. *Vasil'eva I.A. i dr.* Global'nye otchety Vsemirnoj organizacii zdavoohraneniya po tuberkulezu: formirovanie i interpretaciya // Tuberkulez i bolezni legkih. 2017. T. 95, № 5. S. 7–16.
4. *Яблонский П.К. и др.* Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлорзон» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 1. С. 42–48. *Yablonskiy P.K. i dr.* Doklinicheskie i klinicheskie issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo preparata «Perhlozon» // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2016. T. 18, N 1. S. 42–48.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых: клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2015. 46 с. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dyhaniya u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii Nacional'noj associacii ftiziatrov.* St. Petersburg, 2015. 46 s.
6. *Кондря А., Мордык А., Руденко С.* Побочные реакции на противотуберкулезные препараты и факторы, способствующие их развитию, у больных с длительно текущим туберкулезом легких // Врач. 2016. № 11. С. 5–9. *Kondrya A., Mordyk A., Rudenko S.* Побочные реакции на противотуберкулезные препараты и факторы, способствующие их развитию, у больных с длительно текущим туберкулезом легких // Врач. 2016. № 11. С. 5–9.

- ko S. Pobochnye reakcii na protivotuberkuleznye preparaty i faktory, sposobstvuyushchie ih razvitiyu, u bol'nyh s dlitel'no tekushchim tuberkulezom legkih // *Vrach*. 2016. N 11. S. 5–9.
7. Голубчиков П.Н. и др. Клиническое ведение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: система предупреждения, мониторинга и купирования побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 1. С. 22–27. Golubchikov P.N. i dr. Klinicheskoe vedenie tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu: sistema preduprezhdeniya, monitoringa i kupirovaniya pobochnyh reakcij na priem protivotuberkuleznyh preparatov // *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2014. N 1. S. 22–27.
 8. Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В. и др. Сравнительный анализ нежелательных реакций на фоне стандартной химиотерапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя при включении препарата перхлорон // *Медицинский альянс*. 2015. № 1. С. 209–210. Pavlova M.V., Yakovchuk A.A., Chernohaeva I.V. i dr. Sravnitel'nyj analiz nezhelatel'nyh reakcij na fone standartnoj himioterapii tuberkuleza organov dyhaniya pri mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivosti vzbuditelya pri vkluchenii preparata perhlozon // *Medicinskij alyans*. 2015. N 1. S. 209–210.
 9. Kranzer K. et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB // *Thorax*. 2015. Sep. 7. pii: thoraxjnl-2015-207245.
 10. Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. и др. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда // *Медицинский альянс*. 2017. № 3. С. 45–51. Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. i dr. Ehffektivnost' lecheniya lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza legkih s ispol'zovaniem preparatov tret'ego ryada // *Medicinskij alyans*. 2017. N 3. S. 45–51.

Поступила в редакцию 20.02.2017 г.

Сведения об авторах:

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mv@spbniif.ru;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.run_sapozhnikova69@mail.run_sapozhnikova69@mail.ru;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, начальник медицинской части отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniif_a@mail.ru;

Чернохаева Ирина Владиславовна — научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: chernokhaev@mail.ru;

Ершова Елена Сергеевна — аспирант отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ele3897@mail.ru.