



¹ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова (Якутск)

² Научно-практический центр «Фтизиатрия» Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия)

Принципы рациональной терапии туберкулеза

Н.М. Краснова¹, А.Ф. Кравченко², Н.С. Валь²

Адрес для переписки: Наталия Михайловна Краснова, krasnova@mail.ru

Для цитирования: Краснова Н.М., Кравченко А.Ф., Валь Н.С. Принципы рациональной терапии туберкулеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 27. С. 20–26.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-20-26

Основными причинами развития устойчивых микобактерий туберкулеза являются неадекватный режим химиотерапии, преждевременное прекращение и/или перерыв в лечении, отсутствие необходимого ассортимента и количества противотуберкулезных средств, использование некачественных препаратов. В статье проанализированы основные принципы рациональной терапии туберкулеза, в частности соблюдение клинических рекомендаций и назначение лекарственных средств согласно инструкции по применению.

Ключевые слова: туберкулез, клиническая фармакология, лекарственные средства, рациональная терапия, нежелательные побочные реакции, эффективность, безопасность

Эффективность курсовой химиотерапии по I–III режимам у вновь зарегистрированных пациентов с туберкулезом (независимо от результатов бактериоскопии при регистрации) достигается в 74,3% случаев [1]. При этом сохраняется рост лекарственно-устойчивых форм возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [2]. Увеличивается также доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (ЛУ).

Лечение пациентов с ЛУ – сложный процесс, сопряженный с низким показателем излечения и высоким показателем инвалидизации и смертности [3].

Основными причинами развития ЛУ микобактерий туберкулеза являются неадекватный режим химиотерапии, преждевременное

прекращение и/или перерыв в лечении, отсутствие необходимого ассортимента и количества противотуберкулезных препаратов, использование некачественных лекарственных средств (ЛС) [4, 5]. Безусловно, рациональное с точки зрения клинической фармакологии лечение туберкулеза должно основываться на общепринятых принципах, включающих:

- выбор оптимальных противотуберкулезных средств и комбинаций (режимы химиотерапии);
- использование рациональных лекарственных форм и способов введения препаратов;
- адекватный режим дозирования (разовая, суточная и курсовая доза, кратность введения);
- планирование сроков и методов контроля эффективности лечения;

- прогнозирование и профилактика развития нежелательных побочных реакций (НПР);
- оценка межлекарственного взаимодействия с препаратами, назначаемыми при сопутствующих заболеваниях.

Выбор оптимальных противотуберкулезных средств и комбинаций

Выбор противотуберкулезных средств – ответственный и трудный этап. В настоящее время в России лечение туберкулеза у взрослых и детей регламентируется клиническими рекомендациями, подготовленными экспертами на основе принципов доказательной медицины. Рекомендации, с одной стороны, препятствуют принятию врачом спонтанного, неадекватного решения и способствуют повышению качества медицинской помощи [6], с другой, не позволяют проводить индивидуальную терапию, не закрепленную в рекомендациях. Не получив ожидаемых результатов от проводимой химиотерапии, фтизиатр часто задается вопросом, продолжать лечение в стандартном режиме, согласно рекомендациям, или назначать индивидуальный режим, не предусмотренный рекомендациями. Такой режим может привести к развитию и распространению устойчивости возбудителя. Несоблюдение рекомендаций приравнивается к оказанию некачественной медицинской помощи.



При рациональном выборе ЛС необходимо помнить, что профиль пациента (диагноз, возраст, сопутствующие заболевания, аллергологический анамнез и др.) должен совпадать с профилем ЛС (фармакологическое действие, фармакокинетика, показания и противопоказания к применению, межлекарственное взаимодействие) [7].

В реальной клинической практике ЛС нередко назначают с нарушением утвержденной инструкции, то есть off-label (использование по показаниям, не предусмотренным в инструкции). Препараты, используемые off-label при туберкулезе, часто не зарегистрированы как противотуберкулезные, но имеющиеся научные данные позволяют предположить, что необходимый эффект на фоне их применения будет достигнут (амикацин, амксициллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, линезолид) [8].

В некоторых случаях противотуберкулезные ЛС назначают off-label детям. В инструкции по применению ряда ЛС имеются возрастные ограничения. Так, пипразинамид (таблетки) противопоказан детям до трех лет, этамбутол (таблетки) – детям до 13 лет, теризидон (капсулы) – до 14 лет [9].

На выбор противотуберкулезных средств влияет возраст пациентов (детский и пожилой). Особенности фармакодинамики и фармакокинетики ЛС у детей (незрелость рецепторного аппарата тканей и органов, ферментов биотрансформации, возрастные особенности качественного и количественного состава белковых фракций плазмы крови) [10] обуславливают различия фармакологического ответа, в том числе специфического, не описанного у взрослых.

У пожилых пациентов в процессе старения угнетается ферментативная активность печени, снижаются холинергическая передача, клубочковая фильтрация, содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, повышается проницаемость гематоэнцефалического

барьера. Из-за изменений фармакодинамики/фармакокинетики ЛС лицам старше 65 лет такие препараты, как изониазид, капреомидин, бедаквиллин, теризидон, назначают с осторожностью [9].

Выбор рациональных лекарственных форм и способов их введения

Выбор лекарственных форм противотуберкулезных средств обусловлен необходимостью создания высоких концентраций ЛС в крови или очаге патологического процесса (легкие, костная ткань, спинномозговая жидкость и др.), продолжительностью периода времени до достижения поставленных целей лечения, состоянием систем организма, обеспечивающих фармакокинетические процессы ЛС, удобством для пациента [7]. Применение рациональных лекарственных форм – определяющий фактор эффективности лечения.

При болюсном внутривенном введении быстро достигается максимальная концентрация ЛС в крови и развивается оптимальный терапевтический эффект. При капельном введении терапевтический эффект развивается медленнее. При пероральном применении ЛС претерпевают ряд последовательных превращений, что обуславливает значительную вариабельность их фармакокинетических и терапевтических эффектов. Фармакокинетические параметры ЛС зависят от скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, влияния рН желудочных соков, взаимодействия с пищей, особенностей кровоснабжения кишечника, длительности применения, межлекарственного взаимодействия и ряда других факторов [11].

Выбор лекарственной формы в педиатрической практике требует особого подхода. Предпочтение отдается внесосудистым способам введения (пероральное применение). Детям дошкольного возраста целесообразно назначать жидкие формы (сиропы, растворы, суспензии), школьникам – таблетки, драже, капсулы, гранулы. Таблетки,

покрытые оболочкой (пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид), капсулы (рифампицин, теризидон) со специальной кислотоустойчивой оболочкой малоприспособлены для применения у детей. При делении таблетки или раскрытии капсулы лекарственное вещество под агрессивным воздействием компонентов пищеварительного сока разрушается и утрачивает активность.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза [12] рекомендуют комбинированные противотуберкулезные средства с фиксированными дозами в целях сокращения количества таблеток за прием и повышения эффективности лечения, предотвращения роста ЛУ форм туберкулеза [13]. Однако внедрение в практику комбинированных ЛС требует тщательной оценки потенциальных преимуществ и недостатков (сложность и негибкость титрования дозы, высокая частота неустраняемых НПР) [14]. В российских клинических рекомендациях комбинированные средства в фиксированных дозах в качестве рекомендуемой лекарственной формы официально не обозначены.

Разработка новых препаратов – дорогостоящий и трудоемкий процесс. Альтернативой таким препаратам могут стать инновационные лекарственные формы, в которых роль носителей лекарственного вещества играют липосомы, ниосомы, жидкие кристаллы, твердые липидные наночастицы, полимерные мицеллы, дендримеры, наноэмульсии [15].

Что касается педиатрической практики, необходимо расширять возрастные границы показаний противотуберкулезных средств, разрабатывать новые лекарственные формы – pro infantibus (for children) в разных дозах с учетом особенностей фармакодинамики/фармакокинетики детского организма.

Адекватный режим дозирования

Понимание клинического значения фармакокинетических параметров ЛС и их особенностей лежит в основе рационального режима дозиро-

пульмонология



вания в соответствии с принципом совпадения профиля ЛС (фармакокинетика) и профиля пациента [7]. Крайне важно корректировать дозовый режим при печеночной и почечной недостаточности. Метаболизм и клиренс ЛС меняются пропорционально выраженности нарушений функции печени. Единых рекомендаций по коррекции режима дозирования и четких критериев, определяющих степень снижения доз в зависимости от выраженности проявлений печеночной недостаточности у взрослых и детей, не существует [16].

В некоторых инструкциях по применению препаратов их дозы для взрослых корректируются в зависимости от степени нарушений функции печени. Для оценки состояния пациента и прогнозирования его выживаемости используется шкала Чайлда – Пью. Вместе с тем данная шкала имеет ряд ограничений и не всегда позволяет охарактеризовать способность печени метаболизировать различные ЛС.

При почечной недостаточности увеличивается период полувыведения, ЛС кумулируются в организме, что требует изменения не только их дозы, но и кратности введения. Для коррекции доз ЛС у взрослых рекомендуется использовать формулу расчета скорости клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ, основанную на стандартизованных процедурах измерения уровня креатинина. Расчет скорости фильтрации позволяет получить более точные результаты [17]. Для объективной оценки скорости клубочковой фильтрации у детей используется формула Шварца [18].

Во избежание назначения ЛС off-label врач в каждом конкретном случае должен оценить риск и пользу ЛС, ознакомиться с инструкцией по его применению, особенно с разделом «Способы применения и дозы».

В зависимости от особенностей фармакодинамики/фармакокинетики antimicrobные средства подразделяют на группы с концентрационнозависимой и времязависимой активностью. Что касается концентрационнозависимых антибиотиков,

степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в сыворотке крови. Дозирование таких ЛС направлено на достижение максимально переносимой концентрации ЛС при достаточно длительных интервалах между введениями (рифампицин, аминогликозиды, фторхинолоны). Для времязависимых средств (бета-лактамы, антибиотика, линезолид) основным требованием к режиму дозирования является длительное поддержание относительно невысоких концентраций в плазме крови [19]. Оптимальная частота приема ЛС зависит от периода полувыведения. Длительный период полувыведения характерен для изониазида, рифампицина, пипразинамида, этамбутола. Их назначают один раз в сутки. При плохой переносимости суточные дозы пипразинамида, изониазида, рифампицина можно разделить на два-три приема. Протионамид и этионамид имеют достаточно короткий период полувыведения и принимаются два-три раза в сутки [9].

Дискутабельным остается принцип дозирования перепрофилированных ЛС, не зарегистрированных в качестве противотуберкулезных (амоксциллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, линезолид). Производителями не определены оптимальные дозы применения, с точки зрения доказательной медицины отсутствуют убедительные доказательства эффективности и безопасности этих ЛС при длительном применении.

При туберкулезе исключен прерывистый и рекомендован ежедневный прием ЛС в интенсивной фазе и фазе продолжения [12]. Согласно инструкции по применению канамицина, капреомицина, бедаквилина, возможен прерывистый прием. Капреомицин назначают в течение первых 60–120 дней ежедневно, затем два или три раза в неделю в течение 12–24 месяцев [9].

Планирование сроков и методов контроля эффективности лечения

Согласно нормативным документам, в России критериями эффективности лечения туберкулеза являются:

- ✓ ликвидация клинических симптомов болезни;
- ✓ достижение стойкого прекращения бактериовыделения;
- ✓ регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений);
- ✓ восстановление трудоспособности и социального статуса пациента [20].

Критерии тесно взаимосвязаны. Только при их совокупности можно говорить об эффективности проведенного лечения и клиническом излечении [21].

Как показывает практический опыт, у пациентов со сходной клинической картиной, получающих одинаковую терапию, терапевтический эффект различен. Он зависит от факторов, относящихся как к пациенту (ЛУ возбудителя, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, генетическая особенность, низкая приверженность лечению), так и к ЛС (неадекватный режим химиотерапии, нерациональное дозирование, отсутствие необходимого ассортимента и использование некачественных противотуберкулезных ЛС).

Выбирая ЛС, врач должен проанализировать как можно больше различных факторов, способных повлиять на успех лечения, а также разработать индивидуализированную программу контроля эффективности лечения, включающую критерии и методы, оценивающие развитие терапевтического эффекта, срок его достижения.

Значение клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования как средств объективного контроля противотуберкулезной терапии не вызывает сомнений. Однако в настоящее время появляются новые инструменты, позволяющие проводить индивидуализированное, эффективное лечение, контролировать процесс фармакотерапии, то есть выполнять терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) (мониторинг концентрации применяемого ЛС и/или его метаболитов в крови).



Для многих ЛС основным фактором, определяющим ответ на терапию, является концентрация, которая может быть достигнута в месте действия [22]. Показана значимая корреляция фармакотерапевтического эффекта с уровнем концентрации ЛС и его активных метаболитов в крови, которая варьируется в широких пределах у разных пациентов при назначении одинаковых доз ЛС [23]. ТЛМ позволяет поддерживать равновесную концентрацию противотуберкулезных ЛС в пределах терапевтического диапазона, подбирать дозы ЛС, рациональный режим дозирования. Как следствие – повышение эффективности лечения и минимизация риска НПР [24].

Благодаря ТЛМ при лечении туберкулеза с множественной ЛУ амикацин, линезолид, моксифлоксацин демонстрируют высокую эффективность [25]. На фоне терапии аминокликозидами значительно снижается частота потери слуха [26].

ТЛМ целесообразен:

- ✓ при использовании концентрационнозависимых противотуберкулезных ЛС, ЛС с узким терапевтическим диапазоном (низкой терапевтической шириной);
- ✓ одновременном назначении множества ЛС с целью оценки влияния межлекарственных взаимодействий;
- ✓ применении ЛС у пациентов с потенциальной фармакокинетической изменчивостью (дети, пожилые пациенты, пациенты с сопутствующими заболеваниями, беременные);
- ✓ для оценки регулярности приема ЛС (приверженность лечению) [27].

Производители амикацина, канамицина, циклосерина, капреомидина рекомендуют контролировать концентрацию этих препаратов в крови во избежание передозировки. Так, концентрация амикацина в плазме крови не должна превышать 25 мкг/мл, циклосерина – 30 мкг/мл [9].

Проведение ТЛМ требует высоких затрат, привлечения высококвалифицированных специалистов. Тем не менее лекарственный мо-

ниторинг необходим. Имеющаяся доказательная база подтверждает его обоснованность (в том числе экономическую) и эффективность у определенных категорий пациентов [26].

Прогнозирование и профилактика развития нежелательных побочных реакций

Ключевым принципом лечения туберкулеза является разработка врачом индивидуализированной программы контроля за безопасностью лечения, которая реализуется одновременно с программой контроля эффективности лечения. Эти две программы взаимно дополняют друг друга [7].

НПР на фоне лекарственной терапии туберкулеза являются одной из причин ее неэффективности, снижают приверженность лечению и влекут за собой отказ пациента следовать назначениям врача. Несвоевременное выявление НПР и лечение могут представлять угрозу жизни пациента [28]. НПР регистрируются в 8,4–83,5% случаев при использовании противотуберкулезных средств первого ряда [29], в 92% случаев – на фоне применения резервных ЛС [30].

Эксперты ВОЗ рекомендуют классифицировать НПР по типам:

- тип А (предсказуемые реакции, зависят от дозы препарата);
- тип В (непредсказуемые реакции, не зависят от дозы ЛС (лекарственная аллергия));
- тип С («химические» реакции (физическая и психическая зависимость, синдром отмены));
- тип D (отсроченные реакции, возникают после отмены ЛС (тератогенность, мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции));
- тип Е (синдром отмены; реакции, возникающие при прекращении приема ЛС, не зависят от дозы);
- тип F (непредсказуемая неэффективность лечения) [31].

Врач должен четко различать типы НПР. Определив тип НПР, можно прогнозировать их развитие, разработать алгоритм профилактики и методы коррекции [32].

Прогнозирование НПР – сложный процесс, включающий полноценное и объективное обследование пациента (клинические, лабораторные и инструментальные методы, консультации специалистов) до начала терапии, требующий от врача знаний клинической фармакологии ЛС [33].

Реакции типа А проявляются токсическими симптомами со стороны различных органов и систем и связаны с фармакологическим действием ЛС, они прогнозируемы и их можно предупредить. Прогнозирование НПР типа А включает тщательный сбор фармакологического анамнеза, оценку наличия факторов риска (пол, детский и пожилой возраст, генетические особенности), состояния элиминирующих органов, фармакологических свойств ЛС, сопутствующей терапии и возможности развития межлекарственного взаимодействия [7, 34]. При выявлении риска возникновения НПР типа А врач может воздержаться от назначения ЛС или заменить его более безопасным, скорректировать сопутствующую терапию, назначить медикаментозную профилактику, при наличии показаний провести ТЛМ, фармакогенетическое тестирование [7]. Основным методом профилактики НПР типа А является использование ЛС в строгом соответствии с инструкцией по применению препарата [32], профиль пациента должен совпадать с профилем ЛС. В современной фтизиатрии нетипичные методы исследования служат инструментом индивидуализированного лечения и способствуют повышению эффективности терапии за счет своевременного определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Такие исследования позволяют прогнозировать фармакологический ответ на ЛС с учетом генетических особенностей пациента.

Для выявления изменений полиморфизмов в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику ЛС в организме, используется фар-

пульмонология



макогенетическое тестирование [35]. На основе результатов тестирования формулируют рекомендации по выбору ЛС, его оптимальной дозы и кратности введения.

В настоящее время имеется доказательная база обоснованности проведения фармакогенетического тестирования при использовании изониазида. Индивидуальные различия в метаболизме этого ЛС выявлены более чем 50 лет назад. Одним из путей метаболизма изониазида является ацетилирование, которое происходит при участии фермента N-ацетилтрансферазы-2. От типа ацетилирования (быстрые, средние и медленные ацетиляторы) зависит риск неудачи лечения туберкулеза или развития НПР. Метаанализ показал низкую эффективность лечения туберкулеза и высокую частоту развития приобретенной ЛУ микобактерий у взрослых быстрых ацетиляторов по сравнению с пациентами – медленными ацетиляторами. У медленных ацетиляторов доказан высокий риск развития токсических реакций, в частности гепатотоксичности и периферической нейропатии [36]. При коррекции дозы изониазида на основании результатов генотипирования у медленных ацетиляторов снижается частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени, а у быстрых ацетиляторов повышается эффективность лечения в отличие от группы пациентов без коррекции дозы [37].

Нежелательные реакции типа В регистрируются реже, чем реакции типа А, и не зависят от дозы. В основе их формирования обычно лежит генетическая предрасположенность к развитию реакций гиперчувствительности. Такие реакции непредсказуемы, и их сложно прогнозировать [32].

Профилактика НПР типа В заключается в сборе фармакологического и аллергологического анамнеза (наличие аллергии на ЛС, химические агенты, растения, пищу, наличие аллергических заболеваний у пациента и его ближайших родственников), оценке иммуногенных (аллергогенных) свойств ЛС

и вспомогательных компонентов (особенно красителей) [7]. При подозрении на лекарственную аллергию у пациентов с высоким риском развития возможно проведение аллергенспецифического обследования: прик-тесты, внутрикожное тестирование, патч-тесты, провокационные тесты, определение специфических иммуноглобулинов класса E, тесты активации базофилов и др. При этом нужно помнить, что универсального теста для диагностики аллергии к ЛС нет. Перечисленные тесты не могут гарантировать, что у пациента не разовьется аллергия к ЛС [38].

С позиции безопасной фармакотерапии при наличии установленного риска развития аллергической реакции на ЛС оптимальным и эффективным решением считается отказ от опасного и назначение альтернативного ЛС, относящегося к группе препаратов с иной химической структурой. Однако при туберкулезе адекватная замена противотуберкулезных средств представителем другого класса – сложная, подчас невыполнимая задача. Назначение противоаллергических средств по профилактике лекарственной аллергии не оправданно. Их эффективность на сегодняшний день не доказана. Возможно проведение десенсибилизации, ступенчатой пробной терапии.

Оценка межлекарственного взаимодействия с ЛС, применяемыми для лечения сопутствующих заболеваний

Важнейшим фактором, влияющим на эффективность лечения туберкулеза, является мультиморбидность пациента. Мультиморбидность – основная причина полипрагмазии, поскольку сопутствующие заболевания часто требуют соответствующего лечения. Полипрагмазия – самый сильный фактор развития НПР, так как частота межлекарственного взаимодействия возрастает [39].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food

and Drug Administration) выделяет три уровня межлекарственных взаимодействий:

- 1) major – опасные, сочетания которых нужно избегать, поскольку риск при совместном применении превышает пользу ЛС;
- 2) moderate – значимые, по возможности их следует избегать, так как требуют усиленного мониторинга безопасности;
- 3) minor – взаимодействия с минимальным клиническим значением, характеризуются минимальным риском развития НПР или неэффективности терапии.

К опасным межлекарственным взаимодействиям относятся комбинации изониазида и галотана, циклосерина и трамадола, амикацина и фуросемида, бедаквилина и кетоконазола, значимым взаимодействиям – сочетание изониазида и парацетамола, бедаквилина и парацетамола, малозначимым взаимодействиям – комбинации изониазида и аминсалициловой кислоты, амикацина и лидокаина [40].

Фармакокинетическое взаимодействие, возникающее при одновременном назначении бедаквилина и кетоконазола, основано на ингибировании кетоконазолом изофермента CYP3A4 цитохрома P450, фермента метаболизма бедаквилина. В результате этого взаимодействия увеличиваются площадь под фармакокинетической кривой, максимальная и минимальная концентрации бедаквилина и повышается риск возникновения НПР. Бедаквилин, согласно инструкции по применению, не рекомендуется назначать одновременно с ципрофлоксацином, кларитромицином, эритромицином, флуконазолом, ритонавиром, являющимися ингибиторами изофермента CYP3A4 [9].

Важно учитывать взаимодействие ЛС с пищей. Замедлению, снижению всасывания одних ЛС и ускорению, повышению других способствует определенный качественный состав пищи. Это обусловлено влиянием некоторых продуктов на pH желудка. Компоненты пищи с ЛС могут образовывать



невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Пища с высоким содержанием животных жиров может способствовать более полному всасыванию липофильных ЛС. Компоненты некоторых продуктов влияют на ферменты биотрансформации ЛС, как правило на изоферменты цитохрома P450, изменяя скорость их метаболизма. Например, грейпфрутовый сок, сок и плоды помело, лайма являются ингибиторами изофермента CYP3A4, брокколи, брюссельская капуста – индукторами изофермента CYP1A2 [11].

При совместном приеме с пищей всасывание рифампицина снижается на 30% (назначается внутрь натощак, за 30 минут до еды). Пища

влияет на скорость и степень абсорбции изониазида (назначается внутрь после приема пищи). Одновременный прием с пищей увеличивает биодоступность беквимилина (назначается во время еды) [9].

Многие НПР, связанные с взаимодействием ЛС, прогнозируемы, поскольку известны механизмы их фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия. Поэтому при назначении нескольких ЛС необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкции по применению ЛС и учитывать эту информацию при выборе ЛС. Следует принимать во внимание уже назначенные ЛС и согласо-

вывать назначения ЛС с разными специалистами [7].

Заключение

В настоящее время лечение туберкулеза вышло за рамки фтизиатрии и требует междисциплинарного подхода. Очевидна важность консолидированного решения, касающегося химиотерапии туберкулеза. Клинический фармаколог – необходимое звено в логической цепочке «пациент – фтизиатр – клинический фармаколог – рациональная противотуберкулезная химиотерапия». Следование основным принципам рациональной терапии обеспечит эффективность и безопасность индивидуализированного подхода к ведению пациентов с туберкулезом. ☼

Литература

- Показатели по туберкулезу в Российской Федерации 2008–2017 гг. Федеральное государственное бюджетное учреждение Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации // old.mednet.ru/index.php (дата обращения 08.06.2019).
- LaFreniere M., Hussain H., Vachon J. Tuberculosis drug resistance in Canada: 2017 // Can. Commun. Dis. Rep. 2018. Vol. 44. № 11. P. 290–296.
- 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.
- Юранова М.А., Рузанов Д.Ю., Буйневич И.В. Анализ факторов, влияющих на формирование приверженности лечению больных туберкулезом (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 1 (35). С. 45–51.
- Sotgiu G., Migliori G.B. Facing multi-drug resistant tuberculosis // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 32. P. 144–148.
- Щербо А.П., Аверьянова В.В. Анализ государственной политики в сфере обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности // Управленческое консультирование. 2016. № 5 (89). С. 39–41.
- Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум. Учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
- Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 5. С. 667–674.
- Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 28.05.2019).
- Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 3. С. 304–308.
- Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update // docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://itpcru.org/wp-content/uploads/2017/05/WHO_TB_Guidelines_eng2017.pdf&hl=ru (Дата обращения 06.06.2019).
- Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Степанова Э.Ф. Противотуберкулезные лекарственные формы: ассортимент, основные преимущества, перспективы технологического совершенствования // Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. № 3 (16). С. 38–55.
- Красносельских И.В., Гарасько Е.В., Щепочкина Ю.А. Инновационная лекарственная форма для лечения туберкулеза // Альманах современной науки и образования. 2017. № 6 (119). С. 64–68.
- Patil K., Bagade S., Bonde S. et al. Recent therapeutic approaches for the management of tuberculosis: challenges and opportunities // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 99. P. 735–745.
- Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Малая И.П. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции печени // Клиническая фармакология и терапия. 2010. Т. 19. № 2. С. 40–47.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. Методы оценки функционального состояния почек при артериальной гипертензии: клиническое значение и практическое применение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6. С. 61–66.
- Раздолькина Т.И. Особенности хронической почечной недостаточности у детей // Трудный пациент. 2013. Т. 11. № 2–3. С. 16–21.



19. Asín-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents // J. Infect. Chemother. 2015. Vol. 21. № 5. P. 319–329.
20. Чернохаева И.В., Беляева Е.Н., Афонин Д.Н. Количественная оценка эффективности химиотерапии туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Тубинформ. 2017. Т. 1. № 2 (2). С. 29–37.
21. Серегина В.А., Будрицкий А.М. Критерии эффективности лечения туберкулеза легких на основании изучения уровней туберкулинсвязывающих моноцитов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13. № 5. С. 92–99.
22. Крюков А.В., Сычев Д.А., Рябова А.В. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг в клинике внутренних болезней: рекомендации для практикующих врачей с позиции доказательной медицины // Клиническая фармакология и терапия. 2014. Т. 23. № 5. С. 84–90.
23. Рудакова А.В. Фармакокинетика как основа доказательной фармакотерапии // ФАРМиндекс-Практик. 2006. Вып. 10. С. 60–64 // www.pharmindex.ru/practic/10_farmac.html (дата обращения 23.05.2019).
24. Marieke G.G., Sturkenboom M.G., Onno W. et al. Dosage of isoniazid and rifampicin poorly predicts drug exposure in tuberculosis patients // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 48. № 4. P. 1237–1239.
25. Bolhuis M.S., Akkerman O.W., Sturkenboom M.G. et al. Individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis using therapeutic drug monitoring // Int. J. Mycobacteriol. 2016. Vol. 5. № 1. P. 44–45.
26. Van Altena R., Dijkstra J.A., van der Meer M.E. et al. Reduced chance of hearing loss associated with therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // aac.asm.org/content/61/3/e01400-16.long (дата обращения 27.05.2019).
27. Абаимов Д.А., Сариев А.К., Носкова Т.Ю. и др. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. 5. № 2. С. 31–41.
28. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11. № 4. С. 576–582.
29. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V. et al. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis // Clin. Epidemiol. Glob. Health. 2015. Vol. 3. P. 80–90.
30. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94. № 5. С. 42–45.
31. Schatz S.N., Weber R.J. Adverse drug reactions stephanie // www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.samplechapter.pdf (дата обращения 25.04.2019).
32. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия», 2016.
33. Kirilochev O.O., Dorfman I.P., Umerova A.R. Monitoring drug safety in Astrakhan, Russia // J. Risk Saf. Med. 2015. Vol. 27. № 1. P. 33–34.
34. Bouazzi O.E., Hammi S., Bourkadi J.E. et al. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors // www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/167/full (дата обращения 19.05.2019).
35. Журавлева М.В., Кулес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 2. С. 20–24.
36. Golka K., Selinski S. NAT2 genotype and isoniazid medication in children // EBioMedicine. 2016. Vol. 11. P. 11–12.
37. Сналина Н.Е., Сычев Д.А. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида // Молекулярная медицина. 2018. Т. 16. № 2. С. 31–36.
38. Елисева Т.И., Балаболкин И.И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 1. С. 159–172.
39. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12. С. 94–102.
40. Онлайн-чекер межлекарственного взаимодействия // www.drugs.com/drug_interactions.html (дата обращения 22.05.2018).

Principles of Rational Chemotherapy for Tuberculosis

N.M. Krasnova¹, A.F. Kravchenko², N.S. Val²

¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

² Research and Practice Center for Tuberculosis of the Sakha Republic (Yakutia), Ministry of Healthcare of the Republic of Sakha

Contact person: Natalia M. Krasnova, krasnova@mail.ru

The key reasons for development of drug-resistant M. tuberculosis are prescription of inadequate chemotherapy regimens, early discontinuation and/or interruptions of chemotherapy, lack in both range and amounts of necessary drugs, use of the drugs of substandard quality. This article highlights basic principles of rational chemotherapy for TB, including adherence to clinical guidelines, prescription of drugs with due regard to information in package leaflets.

Key words: tuberculosis, clinical pharmacology, pharmaceuticals, rational chemotherapy, unfortunate side effects, effectiveness, safety