

**Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, Н. П. Красільнікова, В. І. Мальцев,
О. П. Вікторов, О. В. Матвєєва, І. О. Логвіна, В. П. Яйченя**
**РЕЄСТРАЦІЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ
ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ**

*ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України"
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
Державний фармакологічний центр МОЗ України*

Вирішальним заходом у боротьбі з туберкульозом вважається ефективне лікування хворих, бо воно не тільки позбавляє хворого недуги, а й зменшує кількість джерел інфекції, чим поліпшує епідеміологічну ситуацію [1, 2]. Існують особливості лікування туберкульозу, які суттєво впливають на його ефективність, серед яких важливе місце займають такі: тривалість лікування — мінімум 6 місяців, 24 місяця — у випадку хіміорезистентного туберкульозу; комбіноване лікування — мінімум 4 протитуберкульозні препарати в інтенсивну фазу (2 місяці) і 2 препарати у підтримуючу фазу (4 місяці); обмежена кількість протитуберкульозних лікарських засобів (ПТЛЗ) — 5 ПТЛЗ I ряду для лікування нових випадків і 6 груп препаратів II ряду для лікування повторних випадків захворювання; розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до використовуваних хіміопрепаратів; виникнення побічних реакцій (ПР) при проведенні комбінованої хіміотерапії; труднощі виявлення препарату/препаратів, застосування яких стало причиною виникнення ПР в умовах поліхіміотерапії [1, 3, 4, 5, 6].

Проведення повноцінної хіміотерапії, особливо при використанні стандартних курсів, може обмежуватися розвитком ПР ПТЛЗ, які виникають переважно у перші тижні інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії. Надалі ймовірність розвитку ПР зменшується [7]. Частота ПР при застосуванні ПТЛЗ становить у середньому 10–15 %. Приблизно у 4 % випадків від подальшого застосування ПТЛЗ доводиться відмовитися через розвиток ПР [8]. Більшість протитуберкульозних препаратів I ряду забезпечують бактерицидну дію у відношенні до мікобактерій туберкульозу, тому виключення цих препаратів або одного з них із режиму хіміотерапії через ПР — це велика втрата для ефективного лікування. Корекція стандартного режиму хіміотерапії внаслідок ПР часто супроводжується подовженням основного курсу лікування, що негативно впливає на прихильність до лікування з боку хворих.

Переважає більшість хворих на туберкульоз завершує лікування без будь-яких значних ПР на препарати. У звичайних умовах повсякденний лабораторний моніторинг ПР не потрібен. Однак у деяких пацієнтів у процесі протитуберкульозної хіміотерапії розвиваються ПР. До осіб груп ризику, у яких можуть спостерігатись ПР на ПТЛЗ, належать люди літнього віку, пацієнти, що погано харчуються, вагітні жінки або ті, що годують немовлят груддю, особи, що зловживають алкоголем, пацієнти з хронічною нирковою або печінковою недостатністю, ВІЛ-інфіковані, пацієнти із дисемінованим поширеним туберкульозом, хворі з анамнезом алергічних захворювань, анемією, цукровим діабетом; пацієнти, в яких у сімейному анамнезі були побічні реакції, пацієнти, що лікуються

проти туберкульозу нерегулярно; а також ті, хто поряд із протитуберкульозними препаратами приймає інші ліки. За цими пацієнтами необхідно наглядати під час лікування, періодично проводити клінічний контроль та лабораторні тести [5, 8].

ПР можуть бути менш серйозними та серйозними. Взагалі пацієнт, у якого виникають менш серйозні побічні реакції, повинен продовжувати лікування. У деяких випадках призначають симптоматичні препарати для усунення симптомів ПР. Якщо у пацієнта виникають серйозні ПР лікування або застосування препарату, що їх викликає, припиняють. Подальший процес лікування залежить від природи ПР.

Група ПТЛЗ представлена природними й напівсинтетичними сполуками, загальною властивістю яких є активність відносно *M. tuberculosis*. Відповідно до загальноприйнятої класифікації ПТЛЗ поділяються за показаннями до їх призначення на препарати I ряду (основні) і II ряду (резервні): препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин, етамбутол); препарати II ряду (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, протіонамід, тіоацетазон, парааміносаліцилова кислота (ПАСК), циклосерин) [4, 5]. Протитуберкульозні препарати I ряду призначають хворим на вперше виявлений туберкульоз та рецидиви захворювання, які виділяють чутливі МБТ (хворі I–III категорій). Протитуберкульозні препарати II ряду використовують тільки в стандартних або індивідуалізованих схемах хіміотерапії у хворих на туберкульоз IV категорії, у яких визначають медикаментозну резистентність МБТ до ПТЛЗ I ряду, а також у хворих інших категорій при резистентності МБТ до препаратів I ряду або поганій їх переносимості. Розподіл протитуберкульозних препаратів на препарати I і II ряду забезпечує дотримання стандартних схем хіміотерапії туберкульозу для профілактики розвитку медикаментозної резистентності МБТ [9].

За даними Центру моніторингу ПРЛЗ ВООЗ (2007) серед монопрепаратів за частотою виникнення ПР у світі домінують препарати ізоніазиду — 29,2 %, рифампіцину — 26,7 %, капреоміцину — 17,1 %, етамбутолу — 10,2 %. Менше 10 % ПР виникало при застосуванні піразинаміду — 9,8 %, парааміносаліцилової кислоти — 2,2 %, рифабутину — 2,1 % і комбінованих ЛЗ [10]. В Україні ПР при медичному застосуванні ПТЛЗ складають 2,5 % від усіх випадків ПРЛЗ, інформація про які надійшла до Державного фармакологічного центру МОЗ України. Слід зазначити, що домінують прояви ПР при застосуванні піразинаміду (монопрепарат — 33,1 %), рифампіцину (монопрепарат — 24,9 %), ізоніазиду (монопрепарат — 13,5 %), протіонаміду — 6,5 %, етамбутолу — 5,8 %, етіонаміду — 2,6 %. Таким чином, як у світі, так і в Україні найбільш часто ПР виникали при застосуванні ПТЛЗ I ряду, що може бути пов'язане із широким використанням цих препаратів при лікуванні туберкульозу.

ПР ПТЛЗ можуть проявлятися у двох формах: алергічній та токсичній. Іноді розмежувати такі реакції доволі важко, у цих випадках виниклі ПР відносять до токсико-алергічних. Цей поділ носить умовний характер, але є досить зручним для визначення методів профілактики й лікування проявів ПР. Окремо виділяють дисбактеріоз і його наслідки.

Найбільше часто у світі повідомляється про ПР алергічного генезу. Така ж ситуація характерна й для України. За період 1996–2007 рр. серед загальної кількості ПР, що виникли при медичному застосуванні ПТЛЗ, 46,4 % — алергічного генезу, які проявлялися змінами шкіри та її похідних (70,6 %), алергічними реакціями (24,4 %), лихоманкою, гіпертермічним синдромом (5,6 %), набряком Квінке (0,2 %), анафілактичним шоком (0,12 %), анафілактичною реакцією (0,04 %). Зазначимо, що алергологічний анамнез був обтяжений лише у 5,8 % пацієнтів. ПР алергічного походження мають однотипні клінічні прояви незалежно від хімічної природи ПТЛЗ. Такі реакції рідко виникають протягом першого тижня прийому ПТЛЗ, зазвичай вони з'являються через два-чотири тижні лікування. Найчастіше такі реакції проявляються свербіжом, висипом, ринітом, підвищенням температури, бронхоспазмом, рідко — набряком Квінке. Найнебезпечнішою, хоча й украй рідкою, алергічною реакцією є анафілактичний шок. До важкого, й теж досить рідкого ускладнення, антибактеріальної терапії відносять виникнення аутоагресивної пневмонії. У цих випадках потрібно негайно відмінити препарат, що діє як алерген, і призначити десенсибілізуючі засоби [9]. При виникненні вираженої алергічної реакції, клінічними проявами якої є гіпотензія, ексfolіативний дерматит або токсичний епідермальний некроліз, ураження слизових оболонок, може знадобитися проведення інтенсивної детоксикаційної і десенсибілізуючої терапії із використанням кортикостероїдів [10]. Проявами побічних алергічних реакцій нерідко можуть бути зміни зі сторони периферичної крові, серед яких найбільш характерною є еозинфілія. Рідше виявляють лейкоцитоз зі зрушенням нейтрофільного ряду ліворуч або лейкопенію. Тромбоцитопенія та анемія — найбільш рідкі зміни [7].

Алергічні реакції рідко зустрічаються при застосуванні ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу у порівнянні зі стрептоміцином і тіоацетозоном. Однак, з огляду на специфіку лікування туберкульозу, визначити, який саме із призначених ПТЛЗ спричинив виникнення ПР, досить складно. Дуже рідко хворі стають одночасно чутливими до всіх препаратів стандартної схеми лікування. Наприклад, виникнення свербіжу при лікуванні туберкульозу може означати алергічну реакцію на один або декілька ПТЛЗ [10]. Якщо у пацієнта з'являється свербіж і для цього не існує іншої причини, застосовують симптоматичне лікування антигістамінними препаратами на фоні призначеного режиму хіміотерапії. Однак, якщо з'являється висип на шкірі, необхідно припинити прийом усіх протитуберкульозних препаратів. Після того, як зникнуть побічні реакції, протитуберкульозні препарати поступово вводяться знову, починаючи із тих, які найменш вірогідно викликали таку реакцію (наприклад, ізоніазид). Розпочинають із невисокої дози і поступово збільшують її через три дні. Ця процедура повторюється з додаванням щоразу одного препарату. У таблиці представлені стандартні підходи до поступового поновлення прийому ПТЛЗ після розвитку ПР [11].

Таблиця

Поновлення протитуберкульозної терапії після виникнення алергічних ПР

Препарати (у послідовності)	Імовірність того, що препарат є причиною ПР	День 1	День 2	День 3
Ізоніазид	Найменш імовірно	50–100 мг	300 мг	300 мг
Рифампіцин	↓	75 мг	300 мг	Повна доза
Піразинамід		250 мг	1 г	Повна доза
Етамбутол		100 мг	500 мг	Повна доза
Стрептоміцин	Найбільше імовірно	125 мг	500 мг	Повна доза

Ідея поновлення терапії дуже маленькою дозою препарату полягає у тому, що якщо виникне реакція на таку дозу, то вона не буде настільки важкою, як на повну дозу ліків. Розвиток ПР після додавання будь-якого препарату означає, що саме із ним було пов'язано ускладнення, яке спостерігалось раніше [11]. Поновлення терапії туберкульозу в повному обсязі тими ПТЛЗ, які пацієнт добре переносить, варто розглядати як початок нового курсу лікування у разі розвитку ПР у перші 2 тижні лікування, та як перерване лікування, якщо ПР розвинулись після 3 тижнів, із необхідністю компенсації втрачених добових доз [10].

Іноді у хворих розвивається гіперчутливість до двох найбільш активних ПТЛЗ — ізоніазиду та рифампіцину. Лікування цими препаратами є наріжним каменем короткого курсу хіміотерапії. Якщо у хворого на туберкульоз без ВІЛ-інфекції розвивається реакція (але не тяжка) на ізоніазид або рифампіцин, можна спробувати здійснити десенсибілізацію. Однак ніколи не слід намагатися проводити десенсибілізацію у хворих із супутньою ВІЛ-інфекцією через високий ступінь ризику розвитку тяжких алергічних реакцій (синдром Стивена-Джонса). Процедура десенсибілізації досить складна, її варто здійснювати тільки у спеціалізованих центрах. На початку десенсибілізації хворому дають одну десяту частину звичайної дози препарату. Потім щодня варто збільшувати дозу на одну десяту, для того, щоб на десятий день пацієнт приймав повну дозу препарату. Коли у такий спосіб вдається подолати підвищену чутливість до даного препарату, лікування може бути продовжене за звичайною схемою. Якщо є можливість, на час проведення десенсибілізації хворому призначають два ПТЛЗ, які він раніше не застосовував. Так чинять із метою зниження ризику розвитку лікарської резистентності під час проведення десенсибілізації [11].

Частіше токсико-алергічні ПР спостерігають у пацієнтів з обтяженим, з порушенням функції печінки внаслідок різних причин (гепатотоксичні реакції на ПТЛЗ, вірусні гепатити В та/або С, алкогольне ураження печінки, вагітність, дефіцит маси тіла) перебігом туберкульозу. Такі реакції виникають у перші тижні лікування. Попередити виникнення алергічних і токсико-алергічних реакцій допомагає одночасне призначення кортикостероїдів протягом першого місяця протитуберкульозної терапії, дезінтоксикаційна терапія з використанням реосорбілакту, введення 5 % глюкози з аскорбіновою кислотою, призначення гепатопротекторів пацієнтам із високим ризиком виникнення побічних гепатотоксичних ПР.

Токсичні прояви ПР обумовлені вибіркоким впливом ПТЛЗ на функцію різних органів і систем організму. На відміну від алергічних ПР клінічні прояви токсичних реакцій у значній мірі залежать також від дози застосовуваного препарату та вихідного функціонального стану органів і систем, де він метаболізується [8]. Найбільш вразливий орган — печінка, адже саме у ній здійснюється інактивація всіх ПТЛЗ. У цілому всі токсичні ПР ПТЛЗ можна розділити на нейротоксичні, гепатотоксичні, нефротоксичні та гематотоксичні.

Крім загальної токсичної дії, багатьом ПТЛЗ властиві специфічні ефекти. Так, препарати групи аміноглікозидів (стрептоміцин, канаміцин, амікацин, капреоміцин) викликають ураження слухового нерва (VIII пари), етамбутол іноді погіршує функцію зорового аналізатора, ПАСК викликає виражене подразнення слизової шлунка й кишківника, еозинофілію, піразинамід — гіпереурикемію та порушення тромбоцитарного паростка кровотворення. Крім того, ПР поділяються на ті, які усуваються та не усуваються, тобто наслідки яких усунути практично неможливо (втрата зору, слуху й ін.) [12]. ПР, які усуваються, можуть бути повністю ліквідовані або значно ослаблені за допомогою різних коригуючих засобів. Вони не потребують припинення курсу лікування. До ПР, які неможливо усунути, належать виражені ПР, які не піддаються лікувальним впливам. При їхньому виникненні подальше застосування препаратів, що викликають ці ПР, практично неможливе. Заходи, що вживаються для усунення ПР, залежать від їхнього виду й ступеню важкості.

Одним із факторів ризику, що сприяє розвитку ПР при проведенні хіміотерапії, є розвиток полігіповітамінозу при активному туберкульозі. При цьому виникає дефіцит і дисбаланс в обміні більшості вітамінів групи В: В₁ (тіамін), В₂ (рибофлавін), В₃ (пантотенова кислота), В₆ (піридоксин) та ін., а також вітаміну С (аскорбінова кислота), жиророзчинних вітамінів А та Е. При поліхіміотерапії збільшується вихідний дефіцит вітамінів В₁, переважно за рахунок його біологічно активної форми — тіаміндифосфату (ТДФ, кокарбоксілаза), С, Е, і А — основних компонентів антиоксидантної системи [13]. Дисбаланс поглиблюється при застосуванні ізоніазиду, аміноглікозидів, циклосерину, що може проявлятися клінічно у вигляді дратівливості, безсоння, тремору, судом, порушення чутливості, утруднення при сечовипусканні, периферичної полінейропатії. У більш рідких випадках — енцефалопатією, порушенням пам'яті, психозом, депресією, почуттям страху, ураження зорового нерва.

Застосування ізоніазиду може супроводжуватися такими найбільш значущими ПР, як нейротоксичність і гепатотоксичність, які виникають приблизно у 1 % пацієнтів [14]. Більш рідко спостерігають гематотоксичні, ендокринні порушеннями, реакції гіперчутливості [15]. Нейротоксичність ізоніазиду обумовлена його антагонізмом із піридоксином. Метаболіти ізоніазиду пригнічують процес утворення основної коферментної форми вітаміну В₆ — піридоксальфосфату, що є коензимом, який бере участь у різноманітних перетвореннях амінокислот (трансамінуванні, дезамінуванні, декарбоксілюванні).

Вірогідність розвитку нейротоксичних реакцій при застосуванні ізоніазиду збільшується у "повільних" ацетиляторів, у яких концентрація препарату в організмі знижується повільно, що може стати причиною його накопичення при повторному прийомі та наступного розвитку ПР; у осіб із дефіцитом маси тіла; вагітних; дітей у період

грудного вигодовування (виділення ізоніазиду з грудним молоком може спричинити розвиток периферичних невритів у дітей); осіб, що зловживають алкоголем; хворих на цукровий діабет; в осіб із судомним синдромом, поліомієлітом, психозами в анамнезі, із вираженим атеросклерозом, епілепсією, уремією, захворюванням нервової системи; ВІЛ-інфікованих. Виникнення нейротоксичних ПР попереджають призначенням вітамінів В₁, В₁₂, піридоксину (В6) у дозі 50–100 мг/добу одночасно із ізоніазидом. У разі виникнення ПР дозу піридоксину (В6) збільшують до 100–200 мг/добу, при тяжких проявах — відміняють ізоніазид [16].

Гепатотоксичність ізоніазиду обумовлена утворенням метаболіту N-ацетилізоніазиду, і у 10–20 % пацієнтів вона проявляється тимчасовим безсимптомним підвищенням активності трансаміназ. У рідких випадках розвивається гепатит [7]. Ризик розвитку гепатиту збільшується в осіб старше 35 років, із захворюваннями печінки, нирковою недостатністю, що зловживають алкоголем, вагітних, у разі призначення високих доз, одночасному застосуванні парацетамолу, рифампіцину, піразинамиду. При цьому гепатити виникають у 5–8 % випадків, тоді як при монотерапії ізоніазидом виникнення гепатитів спостерігається у 1,2 % випадків, при монотерапії рифампіцином — 0,3 % [8, 17].

Профілактику розвитку гепатотоксичних реакцій проводять у зазначених вище осіб шляхом призначення гепатопротекторів, жовчогінних препаратів. Із появою перших симптомів гепатиту (нудота, втрата апетиту) варто припинити прийом препарату до того часу, доки біохімічні показники функції печінки не придуть до норми. Асимптоматична жовтяниця без наявності гепатиту скоріш за все викликана прийомом рифампіцину. Після того, як зникне гепатит, викликаний прийомом ПТЛЗ, ці препарати поступово вводяться знову, по одному кожного разу. Однак, якщо у результаті гепатиту з'являється клінічна жовтяниця, рекомендується не вживати піразинамід [4, 5].

У пацієнтів із поширеними тяжкими прогресуючими формами туберкульозу відміна ПТЛЗ становить високий ризик. У такій ситуації пацієнта необхідно лікувати двома найменш гепатотоксичними препаратами — стрептоміцином та етамбутолом. Після того, як проблему гепатиту буде вирішено, потрібно знову продовжити звичайний курс лікування від ТБ. У разі неможливості відновлення прийому гепатотоксичних препаратів у хворих із супутніми хронічними вірусними гепатитами (підвищення рівня трансаміназ при їх застосуванні) лікування туберкульозу проводять за наступною схемою: 2 місяці стрептоміцин + ізоніазид + етамбутол щодня і 10 місяців підтримуючої фази ізоніазид та етамбутол.

При прийомі ізоніазиду пацієнти можуть відчувати запаморочення за рахунок судинорозширюючої дії ізонікотинової кислоти, яка утворюється у процесі ацетилювання ізоніазиду у печінці. Рідко спостерігають реакції гіперчутливості (лихоманка, грипоподібний синдром, висипання, еозинофілія, артропатії, панкреатит); гематотоксичність (сидеробластна піридоксиндефіцитна анемія, іноді тромбоцитопенія, агранулоцитоз); ендокринні порушення (гінекомастія, дисменорея, кушингоїд, збільшення рівня цукру у крові; збільшення артеріального тиску з наступним збільшенням ішемії міокарда у осіб літнього віку внаслідок стимуляції кори наднирників); тератогенність (мієломенінгоцеле, гіпоспадія, геморагічний синдром

(унаслідок гіповітамінозу К), затримка психомоторного розвитку плода).

При гострому передозуванні ізоніазиду (при одночасному прийомі більше 6 г) виникає нудота, блювання, порушення зору та слуху, невнятна мова, пригнічення дихання, ступор, метаболічний ацидоз, гіперглікемія, судоми, кома. При застосуванні 15 г можливий летальний наслідок. У разі передозування проводять промивання шлунку, внутрішньовенно вводять піридоксин 70–350 мг/кг протягом 1 год., застосовують форсований діурез, проводять корекцію ацидозу, при судамах — внутрішньовенно вводять діазепам.

Застосування рифампіцину найчастіше супроводжується розвитком ПР із боку печінки (у 2 % пацієнтів розвиваються гепатотоксичні реакції, у 14 % пацієнтів спостерігають транзиторне підвищення рівня трансаміназ і білірубину у сироватці крові) [6, 16]. Гепатотоксичність рифампіцину також обумовлена утворенням токсичних метаболітів рифампіцину в результаті його диацетилювання у печінці. Застосування рифампіцину у вагітних може супроводжуватися порушеннями з боку системи зсідання крові у плода, ураженням печінки у матері й плода. Під час прийому рифампіцину відбувається забарвлення сечі, слини й слізної рідини у помаранчево-червоний колір [7]. Рідше при застосуванні рифампіцину виникають алергічні реакції (сльозотеча, почервоніння, свербіж шкіри, висипання, еозинофілія, набряк Квінке); гематологічні реакції (тромбоцитопенічна пурпура, іноді із кровотечею при інтермітуючій терапії, нейтропенія (частіше у пацієнтів, які застосовують рифампіцин у комбінації із піразинамідом та ізоніазидом), гемолітична анемія); грипоподібний синдром (головний біль, лихоманка, біль у кістках, артралгія, міалгія (частіше виникають при нерегулярному застосуванні, при поновленні прийому препарату після перерви у лікуванні)); нефротоксичність (зворотня ниркова недостатність).

У розвитку гіпоплазії кровотворення та агранулоцитозу не можна виключити роль аутоімунних механізмів або зниження стійкості клітин крові до ЛЗ внаслідок дефіциту ферментів (по типу розвитку деяких гемолітичних анемій, наприклад, медикаментозна гемоглобінурія та ін.). Враховуючи, що гіпоплазія кровотворення рідко виникає при лікуванні антибіотиками, деякі автори порушують питання про те, що це ускладнення виникає у осіб, які вже мають генетичний дефект кровотворення у кістковому мозку. Антибіотик при цьому може відігравати роль поштовху у реалізації процесу [18].

ПР при застосуванні піразинаміду спостерігаються у 1–10 % пацієнтів [19]. Піразинамід не рекомендується призначати при тяжких захворюваннях нирок, печінки, подагрі, порушеннях із боку ШКТ, гіпотиреозі, епілепсії, психозі. Піразинамід викликає диспептичні явища (найчастіше нудоту й блювання); гепатотоксичні, нефротоксичні (інтерстиціальний нефрит, у рідких випадках — міоглобінурічна ниркова недостатність внаслідок рабдоміолізу), гематотоксичні ПР проявляються тромбоцитопенією, сидеробластною анемією з еритроїдною гіперплазією). Специфічною ПР для піразинаміду є гіперурикемія яка виникає у 25 % пацієнтів, які приймають піразинамід [20]. Основний метаболіт піразинаміду — піразиноєва кислота — пригнічує ниркову екскрецію сечової кислоти, що призводить до накопичення сечової кислоти в організмі. Клінічно гіперурикемія проявляється артралгією й міалгією. При клінічних проявах цієї ПР призначають несте-

роїдні протизапальні препарати, іноді потрібне призначення алопуринолу.

При застосуванні етамбутолу найбільше клінічно значущою потенційною ПР є неврит зорового нерва, який може виникнути навіть за умови призначення цього препарату у звичайних терапевтичних дозах. Набагато частіше застосування етамбутолу супроводжується такими ПР, як периферичний неврит, зміни з боку шкіри (висипання, уртикарії, свербіж) [21, 22], порушення з боку крові, серцево-судинної, нервової, ендокринної системи, ШКТ [23].

Неврит зорового нерва є результатом ураження аксіальних, рідше — преаксіальних волокон, як і тих, і інших одночасно. Точний механізм цієї ПР до кінця не з'ясований. В експериментах на тваринах було показано, що етамбутол токсично діє на ретинальні нервові ганглії [24, 25, 26]. Одна із гіпотез припускає, що ураження зорового нерва є результатом утворення хелатних сполук із цинком етамбутолу і його метаболітів [27, 28, 29]. Не виключено, що в ураженні зорового нерва значущу роль відіграють кальцієві механізми (через caspase-3, caspase-6), які призводять до посилення процесів апоптозу нервових клітин [30]. Не виключено, що виникнення периферичних нефропатій також обумовлено хелатними та кальцієвими механізмами. Неврит зорового нерва (однобічний або двосторонній) проявляється звуженням, випаданням полів зору, зниженням гостроти зору, порушеннями колірного сприйняття. Ступінь ураження залежить від дози й тривалості прийому. Порушення зорової функції явище відстрочене у часі, іноді вона не змінюється протягом тривалого часу. Однак зареєстровані випадки, коли порушення зору відбувалося через кілька днів після початку прийому етамбутолу у терапевтичних дозах. Період відновлення функції може тривати від декількох тижнів до декількох місяців. Іноді (частіше у літніх пацієнтів) розвиваються незворотні зміни, аж до повної сліпоти.

Факторами ризику неврити зорового нерву є захворювання зорового нерва, що є протипоказаннями до застосування етамбутолу; високий ступінь порушення рефракції й глаукома; вагітність; ниркова недостатність. У дітей раннього віку, як і у пацієнтів старечого віку, застосування етамбутолу небажано, тому що у цієї категорії пацієнтів важко оцінити порушення зору. З урахуванням, що етамбутол виводиться в основному нирками, його з особливою обережністю, часом зменшуючи дозу, застосовують у дітей, літніх пацієнтів та при нирковій недостатності. Кліренс креатиніну менш 50 мл/хв є протипоказанням до застосування етамбутолу.

Призначення етамбутолу вимагає офтальмологічного контролю кожні 4–6 тижнів. При виникненні перших ознак неврити зорового нерва необхідно відмінити етамбутол, призначити вітамінотерапію (препарати вітамінів групи В), пізніше — фізичні процедури. В рідких випадках етамбутол викликає реакції гіперчутливості (свербіж, дерматит, уртикарний висип, артралгія, лихоманка), диспептичні розлади (присмак металу у роті, нудота, блювання) [15].

ПР при застосуванні стрептоміцину спостерігаються у 10–20 % пацієнтів. Найбільш характерними для цього ЛЗ є нефротоксичні і нейротоксичні ПР [31]. Нефротоксичні ПР зустрічаються в 5–25 % у хворих у залежності від супутніх захворювань пацієнта, вибору препарату й режимів дозування [32], однак у порівнянні з іншими ши-

роко застосовуваними аміноглікозидами (наприклад, гентаміцином) стрептоміцин, рідше спричиняє нефротоксичну дію, яка зазвичай проявляється неолігуричною гострою нирковою недостатністю [31].

Накопичуючись у корковому шарі нирок, стрептоміцин зв'язується з фосфоінозитами клітинних мембран у проксимальних канальцях і клубочках, пригнічуючи функцію ряду ферментів (Na^+ , K^+ - АТФази, простагландинсинтетази, дихальних ферментів мітохондрій та ін.). У результаті цього зменшуються процеси фільтрації й секреції [32]. Нефротоксичність проявляється альбумінурією, мікрогематурією, циліндрурією, порушенням концентраційної здатності нирок, олігурією аж до анурії.

Фактори ризику виникнення нефротоксичних реакцій від стрептоміцину є низький артеріальний тиск, дегідратація, гіпокаліємія, одночасне або попереднє застосування петльових діуретиків (фуросеміду, кислоти етакринової), інших нефротоксичних препаратів (цефалоспоринов, ванкомицину, амфотеріцину В), літній вік пацієнта, захворювання печінки, печінкова недостатність. До факторів ризику, які потребують особливої уваги, варто віднести захворювання нирок і ниркову недостатність. Остання сприяє кумуляції стрептоміцину, внаслідок порушення виведення, створенню його високих концентрацій у крові та у тканині нирок, що значно погіршує їх стан.

Призначення ЛЗ із групи аміноглікозидів вимагає щомісячного контролю аналізу сечі. Ураження нирок носить зворотний характер. Неприпустиме одночасне застосування сечогінних засобів. Нейротоксичність стрептоміцину проявляється пригніченням судинорухового та дихального центру, йому властиві гангліоблокуюча та курареподібна дії (у високих концентраціях) за рахунок блокади передачі імпульсу у нервово-м'язових синапсах шляхом пригнічення виділення Ca^{2+} і ацетилхоліну із пресинаптичних закінчень. Ото- і вестибулотоксична дія. Ці ПР є наслідком іноді незворотних порушень структури й функції волоскових клітин та еферентних волокон VIII пари черепних нервів у результаті взаємодії стрептоміцину із фосфоінозитами клітинних мембран структур внутрішнього вуха [32].

Ототоксичність проявляється зникненням сприйняття слуху на високих частотах, внаслідок чого хворі можуть відчувати дзвін у вухах; із подальшим розвитком часткової або повної втрати слуху. При лікуванні стрептоміцином ці реакції бувають здебільшого тимчасовими, лише в окремих випадках може виникнути стійке та прогресуюче ураження VIII пари черепномозкових нервів. Значна кількість хворих на туберкульоз здатна переносити без ускладнень ін'єкції стрептоміцину протягом декількох місяців [32].

Крім перерахованих вище ПР, стрептоміцин викликає вестибулярні розлади (запаморочення, нудоту, блювання, ністагм, порушення рівноваги, хиткість ходи); ураження зорового нерва (затуманення, неясність бачення, затемнення полів зору); поліневрити, парестезії, головний біль; ураження ЦНС, зокрема у результаті прямої токсичної дії при інтравенному введенні (галюцинації, епілептиформні напади, судоми окремих груп м'язів і загальний гіпертонус скелетної мускулатури); нервово-м'язову блокаду (порушення, пригнічення дихання, м'язову слабкість).

Факторами ризику розвитку нейротоксичних ПР від стрептоміцину є супутні запальні захворювання органів слуху, травми черепа, порушення мозкового кровообігу, менінгіт, міозит; міастенія в анамнезі; одночасне призна-

чення ототоксичних препаратів (інших аміноглікозидів, фуросеміду, кислоти етакринової), тривале лікування. Не слід призначати стрептоміцин під час вагітності у зв'язку з імовірністю розвитку незворотної вродженої глухоти у дітей. Профілактику розвитку нейротоксичних ПР від застосування стрептоміцину проводять шляхом призначення кальцію пантотенату, використання стрептоміцину у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасно не бажано використовувати ЛЗ, яким властива нейротоксична дія [32].

Виникнення ПР призводить до зниження прихильності пацієнта до лікування, що у деяких випадках може стати причиною переривання лікування, формування хіміорезистентості *M. tuberculosis* і різкого зменшення ефективності лікування. Недотримання пацієнтом режиму лікування можуть призвести і до більш тяжких наслідків, коли острах перед ПР призводить до відмови від лікування та смерті хворого.

Для попередження ситуацій переривання протитуберкульозного лікування внаслідок ПР лікар повинен враховувати усі фактори ризику їх виникнення, призначати патогенетичне та симптоматичне лікування для їх попередження та лікування, обирати оптимальний режим хіміотерапії та дозування ПТЛЗ у пацієнтів із високим ризиком їх виникнення, проводити моніторинг ПР в процесі основного курсу хіміотерапії, дотримуватись викладеної тактики проведення протитуберкульозної хіміотерапії у пацієнтів із ПР, проводити навчання та виховання хворих щодо необхідності толерантного відношення до несерйозних побічних реакцій, які обумовлені хімічною формулою ЛЗ або їх фармакокінетикою. Прикладом таких ПР є тимчасове головокружіння від ізоніазиду за рахунок судинорозширюючої дії ізоніотинової кислоти, забарвлення сечі, слини й слізної рідини у помаранчево-червоний колір при прийомі рифампіцину [2, 3].

Отже, лікування хворих на туберкульоз вимагає від лікаря постійної оцінки ризику, користі та співвідношення ризику/користі при призначенні ПТЛЗ, моніторингу ПР, їх профілактику та лікування для того, щоб мінімізувати відхилення від стандартних схем хіміотерапії зважаючи на тяжкі наслідки туберкульозу як для пацієнта, так і для суспільства.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шаповал, О. Н. Проблемы и перспективы лечения туберкулеза [Текст] / О. Н. Шаповал // Провизор. — 2005. — № 20. — С. 23–26.
2. Фещенко, Ю. І. Пропозиції щодо поліпшення контролю за туберкульозом в Україні [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко. Режим доступу : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/feschenko2008.pdf>
3. Фещенко, Ю. І. Отечественная фтизиатрия сегодня: по итогам рабочего совещания [Текст] / Ю. І. Фещенко, С. О. Черненко // Здоров'я України. — 2007. — №2/1. — С. 11–12.
4. Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз [Текст] : наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. — Київ, 2006. — 78 с.
5. Treatment of tuberculosis : guidelines for national programmers [Текст] / Geneva: WHO, 2003. — 313 p.
6. Чуканов, В. И. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких [Текст] / В. И. Чуканов, Г. О. Каминская, Э. Ливчане // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 10. — С. 6–10.
7. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия [Текст] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. — М. : Боргес, 2002. — 436 с.
8. Чуканов, В. И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания [Текст] / В.И. Чуканов // Российский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9, № 21. — С. 954.

9. *Богадельникова, И. В.* Антибактериальная терапия туберкулёза лёгких [Текст] / И. В. Богадельникова. — М.: Универсум Паблишинг, 1997. — 80 с.
10. *Боун, А.* Туберкулез и ВИЧ/СПИД [Электронный ресурс] / А. Боун. Режим доступа: http://www.afew.org/russian/prisons_articles/14-8prisoners.php
11. *Харрис, Э. Д.* Клиническое руководство по туберкулезу [Текст] / Э. Д. Харрис, Д. Махер, С. Грехем. — Женева: ВООЗ, 2004. — 224 с.
12. *Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов* [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.sitedf.ru/lechenie/pobochnieEffecti>
13. *Неблагоприятные воздействия полихимиотерапии при туберкулезе и некоторые пути их устранения* [Электронный ресурс] / Инструкция по применению. Режим доступа: <http://s-laboratory.narod.ru/stud/instr.doc>
14. *Противотуберкулезные препараты* [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.pasco.net/~tuberculos/book/b09.htm>
15. *Рахимов, К. Д.* Справочник по побочным действиям лекарственных средств / К. Д. Рахимов, Л. К. Пальгова, А. Х. Аленова. — Алматы: [б. в.], 2004. — 224 с.
16. *Antimicrobial agents: drugs used in the chemotherapy of tuberculosis*, in Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics [Text] / eds. A.G. Gliman et al. — Pergamon Press: New York, 1990. — P. 1149–1152
17. *Полунина, Т. Е.* Лекарственные поражения печени [Электронный ресурс] / Т. Е. Полунина. Режим доступа: <http://www.gutaclinic.ru/polunina1.htm>
18. *Осложнения антибиотикотерапии* [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://referated.com/item_18736.html
19. *Pyrazinamid* [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.umm.edu/altmed/>
20. *UpToDate* [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://patients.uptodate.com/topic.asp>
21. *Chemotherapy of Tuberculosis in Hong Kong* [Text] / Consensus statement of Tuberculosis Control Coordinating Committee of Hong Kong Department of Health and the Tuberculosis Subcommittee of the Coordinating Committee in Internal Medicine of the Hospital Authority of Hong Kong. — Hong Kong: Hospital Authority, 2001. — 134 p.
22. *British National Formulary* [Электронный ресурс] / Режим доступа: www.umm.edu/altmed/drugs/ethambutol-051500.htm
23. *Citron, K. M.* Ocular toxicity from ethambutol [Text] / K. M. Citron, G. O. Thomas // Thorax. — 1986. — V. 41. — P. 737–739.
24. *Chen, L.* Optic nerve neuropathy by ethambutol toxicity [Text] / L. Chen, Y. Liang // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 1999. — V. 22. — P. 302–304.
25. *Shindler, K. S.* Caspase inhibitors block zincchelator induced death of retinal ganglion cells [Text] / K. S. Shindler, D. Zurakowski, E. B. Dreyer // Neuroreport. — 2000. — V. 11. — P. 2299–2302.
26. *Ethambutol-induced vacuolar changes and neuronal loss in rat retinal cell culture: mediation by endogenous zinc* [Text] / Y. H. Yoon [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2000. — V. 162. — P. 107–114.
27. *Kahana, L. M.* Toxic ocular effects of ethambutol [Text] / L. M. Kahana // СМАЖ. — 1987. — V. 137. — P. 213–216.
28. *Стрептомицин: лечение туберкулеза* [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://humbio.ru/humbio/infect_har/003adbc8.htm
29. *Рафальский, В. В.* Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии инфекции мочевыводящих путей [Электронный ресурс] / В. В. Рафальский. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/nlr/>
30. *Скакун, М. Н.* Фармакологія: підручник [Текст] / М. Н. Скакун, К. А. Посохова. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 740 с.
31. *Харкевич, Д. А.* Фармакологія: учебник. — 8-е изд., перераб., доп. и испр. [Текст] / Д. А. Харкевич. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 736 с.
32. *Змушко, Е. И.* Медикаментозные осложнения. Краткий справочник [Текст] / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров. — С-Пб: Питер, 2001. — 448 с.

РЕЄСТРАЦІЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

**Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько,
Н. П. Красильникова, В. І. Мальцев,
О. П. Вікторов, О. В. Матвеева,
І. О. Логвіна, В. П. Яйченя**

Резюме

У статті приведена частота побічних реакцій внаслідок прийому протитуберкульозних препаратів за даними Центру моніторингу ВООЗ, фармкомітету України та окремих авторів. Представлені механізми розвитку та перераховані численні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів I ряду, заходи по їх профілактиці та лікуванню.

REGISTRATION OF SIDE EFFECTS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN TREATMENT OF THE TUBERCULOSIS PATIENTS

**Yu. I. Feshchenko, S. A. Cherenko,
N. P. Krasnikova, V. I. Maltsev,
A. P. Viktorov, E. V. Matveeva,
I. A. Logvina, V.P. Yaichenya**

Summary

The rate of side effects of anti-tuberculosis drugs according to the data of WHO Monitoring Center, Ukrainian pharmacology center and various authors have been presented in this article. The mechanisms of development and list of numerous side effects of first-line anti-tuberculosis drugs, preventive measures and methods of management of adverse reactions have been described.