

ОБМІН ДОСВІДОМ

УДК 615.23:616.24-002.5

DOI 10.11603/2415-8798.2018.1.8761

©Т. М. Михайлова¹, М. В. Оглобліна¹, С. Г. Стригуль², М. М. Андріюк³*Державний експертний центр МОЗ України, м. Миколаїв¹**Обласний протитуберкульозний диспансер, м. Миколаїв²**Міський протитуберкульозний диспансер, м. Миколаїв³*

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФОНІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Резюме. Незважаючи на тенденцію щодо стабілізації показників захворюваності на туберкульоз і смертність від цієї хвороби, епідситуація з приводу туберкульозу (ТБ) в Україні є нестійкою. Проведення повноцінної хіміотерапії, особливо при використанні стандартних курсів, може обмежуватися розвитком побічних реакцій протитуберкульозних препаратів (ПР ПТП), що вимагає від лікаря постійної оцінки ризику, користі та співвідношення ризику/користі при призначенні ПТП, 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.

Мета дослідження – вивчити профіль безпеки ПТП, а також дослідити, проаналізувати й узагальнити інформацію про побічну дію протитуберкульозних препаратів за підсумками моніторингу в м. Миколаїв та Миколаївській області в 2016 р.

Матеріали і методи. Проведено первинний аналіз повідомлень про випадки побічної дії лікарських препаратів різних фармакологічних груп, які отримали за формою № 137/о медичної статистичної звітності МОЗ України від лікарів ЛПУ м. Миколаїв та Миколаївської області за 2016 р.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведеного аналізу випадків ПР ЛЗ показали, що з 912 карт-повідомлень про ускладнення фармакотерапії 314 повідомлення стосувалося ПТП, що склало 34,4 % від загальної кількості випадків небажаних реакцій ЛЗ. Більшість випадків ускладнень ПТП, зареєстрованих у регіоні, складають передбачені реакції у вигляді порушення функції шлунково-кишкового тракту (38 %), опорно-рухового апарату (19 %), алергічні ураження з боку шкіри та її дериватів (15 %) та ототоксичність (10 %). При цьому в 86,6 % випадків для купірування ПР потрібна медикаментозна корекція, а 20,1 % пацієнтів потребує відміни ЛЗ. Встановлено, що прояви ПР виникали в дорослих пацієнтів чоловічої статі (63,4 %) у віці 31–45 років (44,8 %) при проведенні протитуберкульозної терапії протягом перших 15 днів (54,2 %). Препаратами-“лідерами” в плані виникнення ПР є: “Піразинамід” (24,5 %), “Протіонамід” (17,2 %) та “Етіонамід” (13,7 %).

Висновки. Результати представленого аналізу підкреслюють гостроту проблеми ускладнень протитуберкульозної терапії і необхідність розробки адекватних методів їх фармакокорекції, що сприятиме зменшенню переривань хіміотерапії, підвищенню її ефективності та поліпшенню прихильності до лікування згаданої категорії хворих.

Ключові слова: туберкульоз (ТБ); протитуберкульозні препарати (ПТП); побічні реакції (ПР).

ВСТУП Зміна епідеміологічного профілю захворюваності на туберкульоз (ТБ) у бік збільшення кількості пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом (МРБТ) призвела до зростання кількості інфекційнонебезпечних та невиліковних випадків захворювання. Це може перешкодити досягненню мети тисячоліття через імовірне поширення та збільшення смертності від ТБ у найближчому майбутньому [3, 4, 8]. Україна перебуває серед світових лідерів за поширенням ТБ і його стійкої до ліків форми. Так, захворюваність у 2016 р. (нові випадки і рецидиви) становила 67,6 на 100 тис. населення [1, 2]. Необхідно також зауважити, що кількість випадків МРБТ у країні зросла від 3329 у 2009 р. до 8024 в 2015 р. та 8609 у 2016 р. [1, 3, 7, 8, 11].

За даними ВООЗ, ускладнення або побічні реакції (ПР) лікарської терапії перебувають на п'ятому місці серед причин смертності в світі (після серцево-судинних, онкологічних захворювань, травм та хвороб легень) [5, 6, 8–11]. Саме ПР на протитуберкульозні препарати (ПТП) значно ускладнюють лікування, змушуючи постійно балансувати між стабільним пригніченням мікобактерій та ризиком розвитку токсичних реакцій. Однак ситуація ускладнюється ще й тим, що протитуберкульозні лікарські засоби (ЛЗ) хворі змушені приймати тривалий час: не дні й тижні, а місяці й роки. У цій ситуації питання безпеки ЛЗ стає ще більш актуальним і своєчасним.

Метою дослідження було вивчення профілю безпеки протитуберкульозних ЛЗ, а також дослідження, аналіз і узагальнення інформації про побічну дію ПТП, яку використовують в лікуванні хворих на туберкульоз у лікувально-профілактичних установах (ЛПУ) м. Миколаїв та Миколаївської області.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено первинний аналіз повідомлень про випадки побічної дії лікарських препаратів різних фармакологічних груп, які отримали за формою № 137/о медичної статистичної звітності МОЗ України від лікарів ЛПУ м. Миколаїв та Миколаївської області за 2016 р.

Дослідження й аналіз про випадки побічної дії ПТП виконували з урахуванням основних розділів, представлених у карті повідомлення, а саме: інформація про пацієнта (вік, стать, клінічний діагноз, результат ПР); данні про ПР (вид ПР, початок ПР); інформація про підозрюваний лікарський засіб (діюча речовина, фармакологічна підгрупа, тривалість терапії до початку ПР); способи корекції ПР та ін.

Результати даних аналізу було узагальнено й подано в таблиці за категоріями. На основі даних з таблиць для більшої наочності й показовості були побудовані діаграми.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз випадків ПР ЛЗ, які провели, показав, що з 912 карт-повідомлень про ускладнення фармакотерапії, які

отримали з ЛПУ м. Миколаїв та Миколаївської області, 314 повідомлень стосувалося ПТП, що склало 34,4 % від загальної кількості випадків небажаних реакцій ЛЗ.

З огляду на наявність великого асортименту ПТП, які запропонували для лікування туберкульозу, на світовому фармацевтичному ринку і наявність у лікаря можливості проводити індивідуальний підбір препаратів відповідно до особливостей захворювання і наявності супутньої патології, значний інтерес представляє питання виявлення ПТП найбільш потенційно небезпечних, в плані виникнення ПР (табл.).

Таблиця. Міжнародні непатентовані назви протитуберкульозних препаратів, на які надійшли повідомлення про випадки побічних реакцій

Міжнародна непатентована назва	Кількість, шт.
Pyrazinamid	77
Protionamid	54
Ethionamid	43
Levofloxacin	30
Kanamycin	26
Cycloserine	24
Capreomycin	14
Rifampicin, pyrazinamid, ethambutol and isoniazid	12
Aminosalicylic acid	12
Ethambutol	6
Rifampicin	4
Terizidone	3
Isoniazid	3
Moxifloxacin	2
Gatifloxacin	2
Amikacin	2
Разом	314

Аналіз, який провели, показав, що значний сегмент у структурі ПР ПТП займають препарати другої лінії, спричиняючи ПР у 71,3 % випадків. Це перш за все такі ЛЗ, як “Протіонамід”, “Тіонамід”, “Левофлоксацин”, “Канаміцин” та “Капреоміцин”. Необхідно, зауважити що серед препаратів зазначеної групи найбільш потенційно небезпечними є похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти, а саме: “Протіонамід” (“Протамід”) та “Етіонамід” (“Етамід”), ПР на які склали 43,3 % випадків. Однак необхідно зазначити, що у більшості випадків це були очікувані побічні реакції.

Препарати першої лінії, що належать до більш активних, у плані дії на мікобактерії туберкульозу та менш токсичні, спричинити ПР в 28,7 % випадків. При цьому аналіз розподілів ПР на ЛЗ усередині групи показав, що в 85,5 % усіх випадків ПР спричинив піразинамід у різних лікарських препаратах (“Пайзінап”, “Макрозид”) і тільки 6,6 % – “Етамбутол” (“Комбутол”), 4,5 % “Рифампіцин” (“Рифабутин”) та 3,5 % ізоніазид (табл. 1).

Таким чином, проведений аналіз ПТП різних фармакологічних груп показав, що найбільш потенційно небезпечними в плані появи різного роду ПР і ускладнень фармакотерапії є препарати другої лінії, що є резервними та застосовують їх тільки в індивідуальних схемах хіміотерапії. Однак необхідно зазначити, що препаратом-лідером за частотою виникнення ПР є препарат першої лінії – “Піразинамід” (77 випадки). Таку перевагу можна пояснити частотою призначення даного ЛЗ у зв'язку з

відношенням його до препаратів вибору при проведенні протитуберкульозної терапії.

Для планування адекватного лікування хворих, зазначеної категорії, безсумнівний інтерес представляють також результати аналізу частоти випадків ПР ЛЗ залежно від тривалості фармакотерапії до виникнення різного роду ПР (рис. 1).

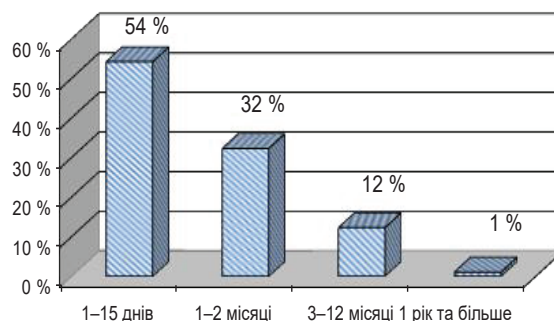


Рис. 1. Тривалість терапії до початку виникнення побічних реакцій.

Було встановлено, що у більшості випадків (54,2 %) ПР виникали в перші 15 днів лікування, у 32,4 % випадків ускладнення фармакотерапії розвивалися через 1–2 місяці лікування та у 12,3 % протягом 3–12 місяців терапії. Досить рідко (1,1 %) ПР були при тривалості лікування 1 рік і більше. Отримані дані дозволяють стверджувати, що найбільш потенційно небезпечними періодами ПТП є перші місяці лікування. Віддалені наслідки були досить рідко, що може бути зумовлено малою вибіркою пацієнтів, які приймають ПТП протягом року і більше.

Безперечно, одним із найважливіших питань моніторингу побічної дії ЛЗ є структура небажаних ефектів ПТП. З рисунка 2 видно, що значна питома вага в структурі ПР ПТП становлять ускладнення з боку ШКТ (38 % випадків). Найчастіше ці ПР проявлялися нудотою, блювотою, проносом, слабкістю тощо. Побічні реакції з боку опорно-рухового апарату бувають майже у 19 % пацієнтів, у вигляді болю в суглобах різного ступеня тяжкості. При цьому також необхідно згадати, що в 18 % випадків застосування ПТП супроводжувалось нейротоксичними ускладненнями, з яких 8 % склали функціональні порушення (плаксивість, роздратування, безсоння, зниження пам'яті тощо), інші 10 % випадків – специфічне ураження слухового нерва. Алергічні реакції було зареєстровано у 15 % випадків, що спостерігали у вигляді висипання на шкірі тулуба, гострої кропив'янки, свербіжу. Ускладнення з боку системи крові, нирок та щитоподібної залози склали одиничні випадки.

Як відомо, встановлення факту ПР на ЛЗ вимагає від лікаря прийняття рішення щодо подальшої тактики в плані продовження проведеної фармакотерапії. Проведений аналіз показав, що в 79,9 % випадків ПР хворий продовжував приймати препарат і лише в 20,1 % – препарат було відмінено. При цьому необхідно зауважити, що в 86,6 % проявів ПР “вимагали” проведення корекції ускладнень, тобто проведення “терапії прикриття”. При цьому в 94,5 % ПР не мали будь-яких клінічно значущих наслідків.

Залежно від виробника ПТП, ПР поділили таким чином: у 24,5 % повідомляли про ПР ЛЗ вітчизняного виробництва та у 75,5 % – закордонного (рис. 3).

Надалі цікавим був аналіз частоти виникнення ПР залежно від статі та віку хворого. Було показано, що ПР

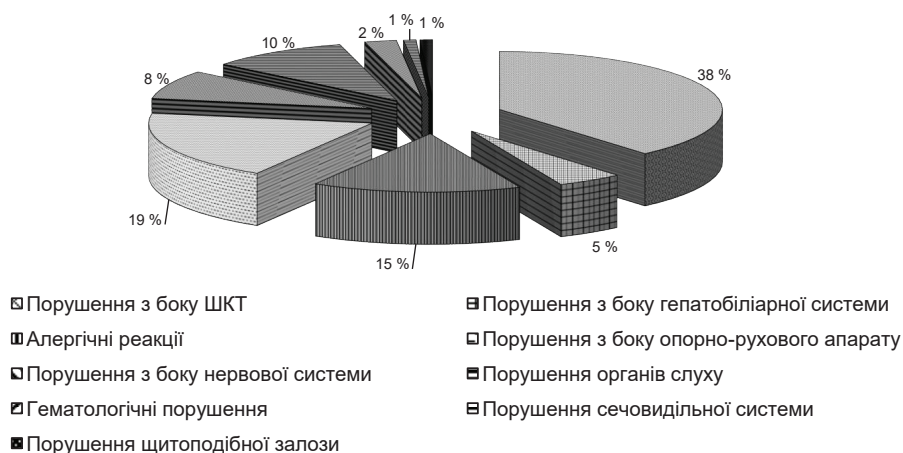


Рис. 2. Структура побічних реакцій на фоні застосування протитуберкульозних препаратів.

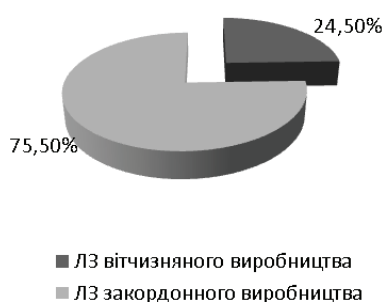


Рис. 3. Розподіл випадків побічних реакцій протитуберкульозних препаратів залежно від виробника.

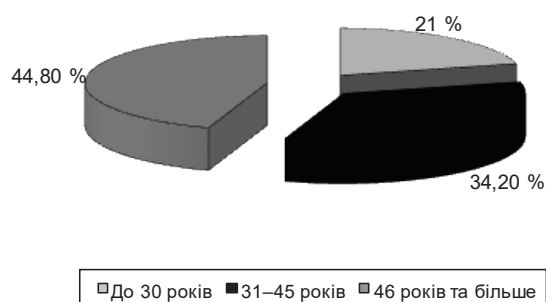


Рис. 4. Розподіл випадків побічних реакцій протитуберкульозних препаратів у різних вікових групах.

на ПТП частіше виникали в осіб чоловічої статі (63,4 %). При аналізі випадків ПР ПТП у різних вікових групах було встановлено, що найбільшу кількість випадків реєстрували в осіб у віці 31–45 років (44,8 %), у пацієнтів від 46 років і старше цей показник становить 34,2 %, а в осіб молодшого віку (до 30 років) лише 21 % (рис. 4).

ВИСНОВКИ Проведений аналіз моніторингу ПР ПТП у м. Миколаїв та Миколаївській області показав, що більшість випадків ускладнень ПТП, зареєстрованих у регіоні, складають передбачені реакції у вигляді порушення функції

шлунково-кишкового тракту, нервової системи, опорно-рухового апарату та алергічних реакцій, що виникають у хворих чоловічої статі у віці від 31 до 45 років. Препаратами-«лідерами» в плані виникнення ПР є: «Піразинамід», «Протіонамід» та «Етіонамід». Результати представленого аналізу підкреслюють гостроту проблеми ускладнень протитуберкульозної терапії і необхідність розробки адекватних методів їх фармакокорекції, що сприятиме зменшенню переривань хіміотерапії, підвищенню її ефективності та поліпшенню прихильності до лікування згаданої категорії хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веселовський Л. В. Смертність від туберкульозу легень в Україні, її динаміка, структура та регіональні особливості до і під час епідемії / Л. В. Веселовський // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 1 (28). – С. 97–103.
2. Еженедельник Аптека «Боротьба з туберкульозом: чи є успіхи в Україні». – 2017. Режим доступу <http://www.apteka.ua/article/405333>.
3. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник МОЗ України / Н. М. Нізова, О. В. Павлова, А. М. Щербінська [та ін.]. – К. : Бланк-Прес, 2015. – 116 с.
4. Петренко В. І. Проблема туберкульозу в Україні / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 16–29.
5. Просветов Ю. В. Ускладнення внаслідок застосування лікарських препаратів при хіміотерапії хворих на туберкульоз як проблема фтизіатрії / Ю. В. Просветов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2000. – № 2. – С. 44–46.
6. Пухлик Б. М. Побічна дія лікарських засобів у фтизіатричній

практиці / Б. М. Пухлик // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1 (4) – С. 20–27.

7. Феценко Ю. І. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки / Ю. І. Феценко // Український пульмонологічний журнал – 2011. – № 4. – С. 5–10.
8. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та коінфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) / Ю. І. Феценко, Н. А. Литвиненко, Л. М. Проник [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – № 4 (31). – 2017. – С. 13–24.
9. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів при оцінці лікування туберкульозу / Ю. І. Феценко, С. О. Черненко, О. В. Матвєєва [та ін.] Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4 (19). – С. 13–20.
10. Феценко Ю. І. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз / Ю. І. Феценко // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 8–13.

11. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів при оцінці лікування туберкульозу / С. О. Черненко, С. М. Лепшина,

О. В. Матвеева [та ін.] // Новини медицини та фармації. – 2014. – № 13–14. – С. 16–21.

Отримано 05.01.18

©Т. М. Mikhailova¹, М. V. Ogloblina¹, S. G. Strigul², М. М. Andriyuk³
State Expert Center of Ministry of Health of Ukraine, Mykolaiv¹
Regional TB Dispensary, Mykolaiv²
Town TB Dispensary, Mykolaiv³

PROFILE OF THE SAFETY OF ANTITUBERCULOUS MEDICINES AGAINST THE BACKGROUND OF THE PHARMACOTHERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Summary. Despite the tendency towards stabilization of tuberculosis rates and mortality from this disease, the epidemiological situation of TB in Ukraine is unsustainable. Conducting of full chemotherapy, especially when standard courses are used, may be limited by the development of side reactions (SR) of antituberculosis drugs (ATBDs), that requires from the physician the continuously evaluating of the risk, benefit and risk, the relationship between risk and benefit in administering ATBDs, monitoring SR, prevention and treatment in order to minimize deviations from standard circuits of chemotherapy taking into account the serious consequences of tuberculosis for both the patient and the community.

The aim of the study – to learn the safety profile of ATBDs, as well as the study, analysis and generalization of information on the side effect of anti-TB drugs on the basis of monitoring in Mykolaiv and the region in 2016.

Results and Discussion. The taken analysis of the cases of drug abuse showed that among 912 card-reports on the complication of pharmacotherapy, 314 reports related to ATBDs, which amounted to 34.4 % from the total number of cases of adverse drug reactions. The overwhelming majority of cases of complications of ATBD registered in the region are the expected reactions in the form of a violation of the function of the gastrointestinal tract (38 %), the musculoskeletal system (19 %), allergic skin and its derivatives (15 %) and ototoxicity (10 %). At the same time, in 86.6 % of cases medication correction is necessary for drug replacement, and 20.1 % of patients need to cancel the suspect drug.

It was found that manifestations of SR appeared in adult male patients (63.4 %) at the age of 31–45 years (44.8 %) with antituberculous therapy during the first 15 days (54.2 %). The drugs "leaders" in terms of the emergence of SR are: pyrazinamide (24.5 %), protionamide (17.2 %) and ethionamide (13.7 %).

Conclusions. The results of the presented analysis underline the severity of the problem of complications of antituberculous therapy and the need to develop adequate methods for their pharmacological correction, which will help to reduce the cessation of chemotherapy, improve its effectiveness and promote adherence to the treatment of this category of patients.

Key words: tuberculosis; antituberculosis drugs (ATBDs); side reactions (SR).

©Т. М. Михайлова¹, М. В. Оглоблина¹, С. Г. Стригуль², М. М. Андриук³
Государственный экспертный центр МЗ Украины, г. Николаев¹
Областной противотуберкулезный диспансер, г. Николаев²
Городской противотуберкулезный диспансер, г. Николаев³

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФОНЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Резюме. Несмотря на тенденцию к стабилизации показателей заболеваемости туберкулезом и смертности от этой болезни, эпидситуация относительно туберкулеза (ТБ) в Украине является неустойчивой. Проведение полноценной химиотерапии, особенно при использовании стандартных курсов, может ограничиваться развитием побочных реакций противотуберкулезных препаратов (ПР ПТП), которая требует от врача постоянной оценки риска, пользы и соотношения риска/пользы при назначении ПТП, мониторинга ПР, их профилактики и лечение, чтобы минимизировать отклонение от стандартных схем химиотерапии, принимая во внимание тяжелые последствия туберкулеза как для пациента, так и для общества.

Цель исследования – изучить профиль безопасности ПТП, а также исследовать, проанализировать и обобщить информацию о побочном действии противотуберкулезных препаратов по итогам мониторинга в г. Николаев и Николаевской области в 2016 г.

Результаты исследований и их обсуждения. Результаты проведенного анализа случаев ПР ЛС показали, что из 912 карт-сообщений об осложнении фармакотерапии 314 сообщений касались ПТП, что составило 34,4 % от общего количества случаев нежелательных реакций ЛС. Большинство случаев осложнений ПТП, зарегистрированных в регионе, составляют ожидаемые реакции в виде нарушения функции желудочно-кишечного тракта (38 %), опорно-двигательного аппарата (19 %), аллергические поражения со стороны кожи и ее деривата (15 %) и ототоксичность (10 %). При этом у 86,6 % случаев для купирования ПР необходима медикаментозная коррекция, а 20,1 % пациентов нуждаются в отмене ЛС. Установлено, что проявления ПР возникали у взрослых пациентов мужского пола (63,4 %) в возрасте 31–45 лет (44,8 %) при проведении противотуберкулезной терапии в течение первых 15 суток (54,2 %). Препаратами-"лидерами" в плане возникновения ПР являются: "Пиразинамид" (24,5 %), "Протионамид" (17,2 %) и "Этионамид" (13,7 %).

Выводы. Результаты представленного анализа подчеркивают остроту проблемы осложнений противотуберкулезной терапии и необходимость разработки адекватных методов их фармакокоррекции, что будет способствовать снижению прекращения химиотерапии, повышению ее эффективности и способствовать приверженности к лечению упомянутой категории больных.

Ключевые слова: туберкулез (ТБ); противотуберкулезные препараты (ПТП); побочные реакции (ПР).