

УДК 615.065:616-002.5

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/115/45>

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КАРТ-ИЗВЕЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ

©**Токтоналиева Н. У.**, ORCID: 0000-0001-6619-9831, SPIN-код: 7910-4580,
канд. фарм. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, nargiza.82@inbox.ru

©**Токтоналиев И. У.**, SPIN-код: 7676-5865, канд. фарм. наук, Кыргызская государственная
медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, kg0505@mail.ru

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF NOTIFICATION CARDS ABOUT ADVERSE EVENTS OF ANTI-TUBERCULOSIS MEDICINES

©**Toktonaliev N.**, ORCID: 0000-0001-6619-9831, SPIN-code: 7910-4580, Ph.D., I. K. Akhunbaev
Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan, nargiza.82@inbox.ru

©**Toktonaliev I.**, SPIN-code: 7676-5865, Ph.D., I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
Bishkek, Kyrgyzstan, kg0505@mail.ru

Аннотация. Настоящее исследование посвящено анализу нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением противотуберкулезных препаратов (ПТП) в Кыргызской Республике за 2023–2024 гг., на основании карт-извещений, поступивших в отдел фармаконадзора и рекламы Департамента лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (ДЛС и МИ МЗКР). Всего было проанализировано 1152 карты-извещения. НЯ регистрировались почти равномерно у мужчин (49%) и женщин (51%), средний возраст пациентов составил 37,6 лет. Чаще всего отмечались гепатотоксические реакции (22,5%), особенно при применении комбинированного препарата Протуб 4 (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). Другими распространенными НЯ были нарушения со стороны ЖКТ (20,9%), аллергические реакции (11,6%), миелосупрессия (12,2%), артралгии (9,3%) и нарушения со стороны ЦНС (7,8%). Зарегистрированы случаи удлинения интервала QT (2,6%) и кардиотоксичности с летальными исходами (0,5%) при сочетании бедаквилина и фторхинолонов. Отмечены также периферические нейропатии, поражения зрительного нерва, гипокалиемия и одышка. Анализ подчеркивает высокую значимость систематического фармаконадзора, особенно в условиях полипрагмазии и использования режимов с потенциально однонаправленным токсическим действием. Полученные данные позволяют прогнозировать развитие НЯ и корректировать фармакотерапию, обеспечивая индивидуализированный подход в лечении туберкулеза, минимизируя риски полиорганной недостаточности и повышая безопасность пациентов.

Abstract. This study is devoted to the analysis of adverse events (AE) associated with the use of anti-tuberculosis medicines in the Kyrgyz Republic for 2023–2024, based on notification cards received by the pharmacovigilance and advertising department of the Department of Medicines and Medical Devices of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. A total of 1152 notification cards were analyzed. AEs were recorded almost equally in men (49%) and women (51%), the average age of patients was 37,6 years. The most common AEs were hepatotoxic reactions (22,5%), especially with the combination drug Protube 4 (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol). Other common AEs were gastrointestinal disorders (20,9%), allergic reactions (11,6%), myelosuppression (12,2%), arthralgia (9,3%), and CNS disorders (7,8%). Cases of QT prolongation (2.6%) and fatal cardiotoxicity (0.5%) have been reported with the combination of bedaquiline and

fluoroquinolones. Peripheral neuropathies, optic nerve damage, hypokalemia, and dyspnea have also been reported. The analysis highlights the high importance of systematic pharmacovigilance, especially in the context of polypharmacy and the use of regimens with potentially unidirectional toxic effects. The obtained data allow us to predict the development of AE and adjust pharmacotherapy, providing an individualized approach to the treatment of tuberculosis, minimizing the risks of multiple organ failure and increasing patient safety.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, фтизиатрия, нежелательные явления, фармаконадзор.

Keywords: anti-tuberculosis medicines, phthisiology, adverse events, pharmacovigilance.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Кыргызстан входит в число 27 стран с самым высоким бременем мультилекарственного устойчивого туберкулеза (МЛУ-ТБ) в мире [1].

В то же время Кыргызстане активно вводятся многообещающие и новые схемы лечения туберкулеза (ТБ), однако, за применением новых ПТП необходим тщательный фармаконадзор для обеспечения безопасности пациентов. Основным компонентом лечения туберкулеза на данном этапе является полихимиотерапия — длительное одновременное назначение нескольких ПТП, большинство из которых является потенциально кардио- и гепатотоксичными. На сегодняшний день частота лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии варьирует в пределах 5,4%–67,7%. При использовании режимов химиотерапии (ХТ), включающих в себя только препараты первого ряда, частота нежелательных явлений (НЯ) колеблется от 8% до 61%, при применении резервных препаратов эти показатели достигают до 92%. С каждым годом увеличивается число больных, у которых проведение химиотерапии затруднительно из-за НЯ, поэтому до сих пор заслуживают внимания сведения о частоте НЯ у больных ТБ разных категорий, выявление факторов, способствующих их развитию, а также определение влияния НЯ на эффективность лечения [2].

Целью исследования является ретроспективный анализ карт — извещений о нежелательных явлениях противотуберкулезных препаратов, поступивших в отдел фармаконадзора и рекламы ДЛС и МИ МЗ КР за 2023–2024 гг. Материалами исследования явились карты-извещения, поступившие за период с 2023 г. по 2024 г. в отдел фармаконадзора и рекламы ДЛС и МИ МЗ КР. Проведена валидация данных сообщений на наличие минимальной требуемой информации, выполнена последующая работа с неполными сообщениями для получения дополнительной подробной информации, являющейся важной для научной оценки случаев развития НЯ ПТП. В отдел фармаконадзора и рекламы ДЛС и МИ МЗКР в период с 2023 г. по 2024 г. всего поступило и нами было принято в обработку 1152 карт — извещений на ПТП. В 567 случаях (49%) у пациентов мужского пола зарегистрированы НЯ, а в 585 (51%) — у женщин. Средний возраст пациентов составил $37,6 \pm 18,5$ лет.

По степени тяжести зарегистрированы следующие НЯ: легкие — 491 (42,6%) случай, умеренные — 530 случаев (46%), тяжелые — 115 случаев (10%), а угрожающие жизни — 16 случаев (1,4%). Полипрагматизация наблюдалась у 387 (34%) пациентов, одновременно принимавших от 5 и более ПТП, а 765 (66%) пациентов принимали от 2 до 4 ПТП, что повышало риск лекарственного взаимодействия. В Таблице показано, что ПТП влияет практически на функцию всех органов и систем.

Таблица

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ НЯ ПТП

Тип НЯ	Заподозренные ПТП	Частота развития НЯ (%)
Повышение уровня печеночных ферментов	Протуб 4 (RHZE)	59,5% (154)
	Lfx/Mfx	13% (34)
	Bdq	12% (31)
	Z	8,5% (22)
	R	7,3% (19)
	Cfz	5,4% (14)
	Протуб 2 (HR)	2,3% (6)
Диспептические явления	Протуб 4 (RHZE)	61,8% (149)
	Cfz	15,4% (21)
	Z	7% (17)
	R	7% (17)
	Lfx	5,4% (13)
	Lzd	5% (12)
	E	5% (12)
	Bdq	3,7% (9)
	H	2,9% (7)
	Протуб 2 (RH)	2% (5)
Аллергические реакции	Протуб 4 (RHZE)	40,3% (54)
	Cfz	26,1% (35)
	Lfx/Mfx	22,4% (30)
	E	15,6% (21)
	Z	13,4% (18)
	R	12% (16)
	Cs	8,2% (11)
	Lzd	7,5% (10)
	H	6,7% (9)
	Bdq	6,7% (9)
Миелосупрессия	Lzd	65,2% (92)
	Протуб 4 (RHZE)	27% (38)
	R	6,2% (8)
	E	5% (7)
Нарушение опорно-двигательного аппарата	Lfx	80,5% (87)
	Протуб 4 (RHZE)	19,4% (21)
	Lzd	16,7% (18)
	Bdq	11% (12)
	R	9,3% (10)
	H	8,3% (9)
	Z	7,4% (8)
ЦНС	Cs	48,3% (44)
	Lfx/Mfx	22% (20)
	Lzd	17,6% (16)
	Протуб 4 (RHZE)	15,4% (14)
	Протуб 2 (RH)	12% (11)
Поражение зрительного нерва	Lzd	50% (16)
	E	25% (8)

Тип НЯ	Заподозренные ПТП	Частота развития НЯ (%)
Периферические нейропатии	Протуб 4 (RHZE)	22% (7)
	Cfz	18,7% (6)
	Lzd	75,8% (50)
	Lfx/Mfx	24,2% (16)
	Cs	18,2% (12)
Удлинение QT-интервала	Протуб 4 (RHZE)	4,5% (3)
	Bdq	90% (27)
	Lfx/Mfx	50% (15)
Одышка	Lfx/Mfx	66,7% (8)
	Bdq	50% (5)
	R	16,7% (2)
	H	16,7% (2)

В 259 случаях (22,5%) зарегистрировано повышение уровня печеночных ферментов. Повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ или СГОТ) наблюдалось в 135 случаях (52,2%), повышение концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ или СГОТ) — в 115 случаях (44,8%), повышение концентрации билирубина — в 4 случаях (1,5%) и печеночная недостаточность, вплоть до летального исхода — в 4 случаях (1,5%). Наиболее чаще нарушения со стороны печени вызывает комбинированный препарат протуб 4, в состав которого входят изониазид, пиразинамид, рифампицин и этамбутол. В инструкции по применению рифампицина указано, что при комбинировании рифампицина с изониазидом увеличивается риск развития гепатотоксичности, и пациентам, получающим данный режим химиотерапии, необходимо проводить тщательный мониторинг (тип С) [3].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) зарегистрированы в 241 случаях (20,9%). Наиболее часто, в 148 случаях (61,4%), наблюдалась тошнота и 80 случаях (33,2%) — рвота. Сильные боли в эпигастральной области наблюдались в 10 случаях (4%), а диарея — в 3 случаях (1,2%). Аллергические реакции были отмечены в 134 случаях (11,6%), в основном наблюдались высыпания по всему телу — в 71 случаях (53%), а также зуд, сухость кожи в 63 случаях (47%). Миелосупрессия зарегистрирована в 141 случае (12,2%). Со стороны крови зарегистрированы следующие нежелательные явления: анемия — 133 случая (94,3%), лейкопения — 6 случаев (4,3%), тромбоцитопения — 1 случай (0,7%), кровотечение — 1 случай (0,7%).

НЯ со стороны опорно-двигательного аппарата зарегистрированы в 108 случаях (9,3%). Больные в основном жаловались на боли ноющего характера (артралгия) в суставах и костях, также зарегистрированы единичные случаи миалгии и тендинопатии. Нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) зарегистрированы в 91 случае (7,8%). Со стороны ЦНС были следующие НЯ: головная боль — 36 случаев (39,5%), судороги — 14 случаев (15,4%), тревожность — 13 случаев (14,3%), депрессия — 13 случаев (14,3%), нарушение сна — 6 случаев (6,5%), психоз — 5 случаев (5,6%), суицидальное мышление — 4 случая (4,4%). Периферические нейропатии зарегистрированы в 66 случаях (5,7%). Были жалобы на потерю чувствительности (онемение), ощущение покалывания или жжения, как правило, в кистях или стопах (парестезия). Поражения зрительного нерва зарегистрированы в 32 случаях (2,7%). В 30 случаях (2,6%) зарегистрировано кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT), где использовались препараты бедаквилин в комбинации со фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин). В инструкциях по применению фторхинолонов отмечена возможность повышения риска удлинения интервала QT при сочетании бедаквилина и фторхинолонов (тип D). При такой комбинации необходим тщательный мониторинг за

удлинением интервала QT. А в 0,6% наблюдались различные НЯ по стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, отеки), при комбинации бедаквилина со фторхинолонами, из них сердечная недостаточность с летальным исходом зарегистрирована в 4 случаях (0,5%), после приема протуб 4 и протуб 2 [4-7].

Гипокалиемия зарегистрирована в 18 случаях (1,6%) после приема бедаквилина в комбинации с 4-6 ПТП. Также бедаквилин в комбинации со фторхинолонами вызвали одышку в 12 случаях (1,5%). Категория другие НЯ составила 1%, наблюдались случаи повышение креатинина, признаки панкреатита, повышение уровня тимоловой пробы, а также резкое снижение массы тела [13].

Выводы. Гепатотоксичность — наиболее частое нежелательное явление (22,5%), особенно при применении комбинированного препарата протуб 4. Высокий риск гепатотоксичности отмечен при сочетании рифампицина и изониазида, что требует тщательного мониторинга функции печени. Нарушения со стороны ЖКТ зарегистрированы в 20,9% случаев, чаще всего проявлялись в виде тошноты (61,4%) и рвоты (33,2%). Аллергические реакции (11,6%) в основном проявлялись кожными высыпаниями (53%) и зудом (47%). Миелосупрессия отмечена в 12,2% случаев, наиболее частыми проявлениями были анемия (94,3%) и лейкопения (4,3%). Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата зарегистрированы в 9,3% случаев, преимущественно в виде артралгии. Неврологические осложнения: нарушения со стороны ЦНС (7,8%) включали головную боль (39,5%), судороги (15,4%), тревожность и депрессию (по 14,3%). Периферическая нейропатия выявлена в 5,7% случаев, поражения зрительного нерва — в 2,7%. Кардиотоксичность (2,6%) чаще наблюдалась при комбинированном применении бедаквилина с фторхинолонами, сопровождаясь удлинением интервала QT. В 0,5% случаев зафиксирована сердечная недостаточность с летальным исходом. Гипокалиемия зарегистрирована в 1,6% случаев, а одышка — в 1,5% случаев, преимущественно при применении бедаквилина с фторхинолонами. Другие нежелательные явления (1%) включали повышение уровня креатинина, признаки панкреатита и резкое снижение массы тела. Данные результаты подчеркивают возможность предугадать развитие НЯ. Важным аспектом при лечении ТБ также является комбинирование ПТП с другими группами ЛС, которые могут усиливать НЯ в организме. Осведомленность врачей о НЯ ПТП заранее дает возможность избежать или свести к минимуму развитие НЯ, сопровождающихся недостаточностью одного органа или системы, либо, в тяжелых случаях — полиорганной недостаточностью.

Необходимость комплексного применения рекомендуемых режимов противотуберкулезной химиотерапии создает условия для возникновения НЯ. Наиболее значимым маркером прогноза НЯ противотуберкулезной терапии является сочетание препаратов с однонаправленным побочным действием. Полипрагмазия и использование одновременно нескольких препаратов, обладающих однонаправленными НПР, создает условия для возникновения побочных эффектов. Своевременное выявление НПР и адекватная коррекция режима фармакотерапии позволяет продолжить химиотерапию туберкулеза с учетом индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

Список литературы:

1. Суханов Д. С., Тимофеев Е. В., Алексеева Ю. С., Азовцев Д. Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики // *Juvenis scientia*. 2023. Т. 9. №1. С. 24-42. https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42
2. Sundell J., Bienvenu E., Birgersson S., Äbelö A., Ashton M. Effects of enzyme induction and polymorphism on the pharmacokinetics of isoniazid and rifampin in tuberculosis/HIV patients

// Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2022. V. 66. №10. P. e02277-21.
<https://doi.org/10.1128/aac.02277-21>

3. Meid A. D., Bighelli I., Mächler S., Mikus G., Carrà G., Castellazzi M., Haefeli W. E. Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature // Therapeutic advances in psychopharmacology. 2017. V. 7. №12. P. 251-264. <https://doi.org/10.1177/2045125317721>

4. Vandael E., Vandenberg B., Willems R., Reyntens J., Vandenberghe J., Foulon V. Risk management of hospitalized psychiatric patients taking multiple QTc-prolonging drugs // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2017. V. 37. №5. P. 540-545. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000758>

5. Meid, A. D., von Medem, A., Heider, D., Adler, J. B., Günster, C., Seidling, H. M., ... & Haefeli, W. E. Investigating the additive interaction of QT-prolonging drugs in older people using claims data // Drug safety. 2017. V. 40. P. 133-144.

References:

1. Sukhanov, D. S., Timofeev, E. V., Alekseeva, Yu. S., & Azovtsev, D. Yu. (2023). Lekarstvennye porazheniya pecheni pri tuberkuleze. Mekhanizmy razvitiya i metody diagnostiki. *Juvenis scientia*, 9(1), 24-42. (in Russian). https://doi.org/10.32415/jscentia_2023_9_1_24-42

2. Sundell, J., Bienvenu, E., Birgersson, S., Äbelö, A., & Ashton, M. (2022). Effects of enzyme induction and polymorphism on the pharmacokinetics of isoniazid and rifampin in tuberculosis/HIV patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(10), e02277-21. <https://doi.org/10.1128/aac.02277-21>

3. Meid, A. D., Bighelli, I., Mächler, S., Mikus, G., Carrà, G., Castellazzi, M., ... & Haefeli, W. E. (2017). Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 7(12), 251-264. <https://doi.org/10.1177/2045125317721>

4. Vandael, E., Vandenberg, B., Willems, R., Reyntens, J., Vandenberghe, J., & Foulon, V. (2017). Risk management of hospitalized psychiatric patients taking multiple QTc-prolonging drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(5), 540-545. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000758>

5. Meid, A. D., von Medem, A., Heider, D., Adler, J. B., Günster, C., Seidling, H. M., ... & Haefeli, W. E. (2017). Investigating the additive interaction of QT-prolonging drugs in older people using claims data. *Drug safety*, 40, 133-144.

Работа поступила
в редакцию 16.04.2025 г.

Принята к публикации
21.04.2025 г.

Ссылка для цитирования:

Токтоналиева Н. У., Токтоналиев И. У. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных явлениях противотуберкулезных средств // Бюллетень науки и практики. 2025. Т. 11. №6. С. 367-372. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/115/45>

Cite as (APA):

Toktonaliev, N., & Toktonaliev, I. (2025). Retrospective Analysis of Notification Cards about Adverse Events of Anti-tuberculosis Medicines. *Bulletin of Science and Practice*, 11(6), 367-372. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/115/45>