



ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРАТЕГИИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Жумаев Мухтор Фатуллаевич

Бухарский государственный медицинский институт,
заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии,
доцент, PhD

Jumayev.muxtor@bsmi.uz

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17813271>

ARTICLE INFO

Received: 1st December 2025
Accepted: 2nd December 2025
Published: 4th December 2025

KEYWORDS

туберкулёз,
противотуберкулёзные
препараты, побочные
действия,
гепатотоксичность,
нейротоксичность, коррекция,
лекарственная устойчивость.

ABSTRACT

Химиотерапия туберкулёза, особенно мультirezистентных форм, остается сложной задачей вследствие развития нежелательных реакций (НЛР), которые часто приводят к нарушению режима лечения, его прекращению и, как следствие, к росту лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*. Наиболее токсичными являются препараты второго ряда. В данном обзоре систематизированы основные типы побочных эффектов противотуберкулёзных препаратов, рассмотрены патогенетические механизмы их развития и современные подходы к профилактике и устранению, включающие фармакологические и нефармакологические методы.

Введение. Эффективная борьба с туберкулёзом (ТБ) невозможна без длительной и комплексной химиотерапии. Стандартные режимы лечения, включающие препараты первого ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол), а также более мощные и токсичные препараты второго ряда (например, амикацин, капреомицин, фторхинолоны, циклосерин, протионамид) ассоциированы с широким спектром побочных реакций [1]. Высокая частота НЛР является одной из ключевых причин снижения приверженности лечению, что способствует селекции резистентных штаммов микобактерий и развитию лекарственно-устойчивого туберкулёза (ЛУ-ТБ) [2]. В связи с этим, своевременная диагностика, профилактика и эффективное устранение побочных эффектов являются неотъемлемой частью успешной противотуберкулёзной терапии.

1. Основные типы побочных действий и механизмы их развития

1.1. Гепатотоксичность

Гепатотоксичность – наиболее частое и опасное осложнение терапии препаратами первого ряда. Изониазид, рифампицин и пиразинамид оказывают прямое токсическое действие на гепатоциты.

Изониазид метаболизируется в печени с образованием гепатотоксичных гидразонов. У пациентов с "быстрым" типом ацетилирования риск повреждения печени выше [3].

Пиразинамид индуцирует гепатит за счет нарушения функции митохондрий и синтеза АТФ.

Рифампицин, являясь мощным индуктором цитохрома P450, может потенцировать токсичность метаболитов изониазида [4].

Клинически это проявляется повышением уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), в тяжёлых случаях – желтухой, симптомами печёночной недостаточности.

1.2. Нейротоксичность

Нейротоксические эффекты включают периферическую нейропатию, судороги, психозы, депрессию.

Изониазид вызывает дефицит витамина В6 (пиридоксина), который является кофактором в синтезе ГАМК – главного тормозного медиатора ЦНС. Дефицит ГАМК приводит к судорогам, а поражение периферических нервов – к нейропатии [5].

Циклосерин антагонист NMDA-рецепторов, что может вызывать широкий спектр психиатрических симптомов: от головокружения и тремора до психозов и суицидальных мыслей [6].

Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) ассоциированы с развитием бессонницы, головной боли, а в редких случаях – с судорогами и периферической нейропатией.

1.3. Нефротоксичность и ототоксичность

Данные эффекты характерны для инъекционных препаратов второго ряда – аминогликозидов (амикацин, канамицин) и полипептида капреомицина.

Нефротоксичность проявляется повышением уровня креатинина и мочевины в крови, развитием острой почечной недостаточности вследствие повреждения канальцевого аппарата почек [7].

Ототоксичность заключается в необратимом повреждении волосковых клеток улитки и вестибулярного аппарата, приводя к стойкому снижению слуха и нарушению равновесия [8].

1.4. Гастроинтестинальные нарушения

Тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея – частые спутники приёма многих противотуберкулёзных препаратов, особенно рифампицина, пиразинамида, протионамида. Механизмы связаны с прямым раздражающим действием на слизистую ЖКТ и нарушением микрофлоры.

1.5. Прочие побочные эффекты

Артралгии и гиперурикемия: вызваны пиразинамидом, который конкурентно ингибирует экскрецию мочевой кислоты.

Кожные реакции: от легкой сыпи до тяжелого синдрома Стивенса-Джонсона (чаще ассоциирован с изониазидом).

Нарушение зрения (ретробульбарный неврит): характерный побочный эффект этамбутола, дозозависимый и обычно обратимый [9].

2. Стратегии устранения и профилактики побочных действий

2.1. Общие принципы

Обучение пациента: информирование о возможных НЛР и необходимости немедленного сообщения о них врачу.

Активный мониторинг: регулярный контроль биохимических (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевая кислота) и клинических показателей (оценка слуха, зрения, неврологического статуса) [10].

Рационализация режима химиотерапии: использование менее токсичных аналогов (например, бедаквила вместо инъекционных препаратов при ЛУ-ТБ), корригирование доз при почечной или печёночной недостаточности.

2.2. Фармакологическая коррекция специфических НЛР

Гепатотоксичность:

Профилактика: назначение гепатопротекторов (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин) пациентам группы риска.

Лечение: при умеренном повышении трансаминаз (в 3-5 раз выше нормы) – коррекция дозы, усиление гепатопротекторной терапии. При тяжёлой

гепатотоксичности – временная отмена всех гепатотоксичных препаратов с последующим их последовательным постепенным reintroduction под строгим контролем [4].

Нейропатия и другие неврологические нарушения:

Профилактика: обязательное назначение пиридоксина (витамин В6) в дозе 25-50 мг/сутки всем пациентам, получающим изониазид или циклосерин [5].

Лечение: при развитии нейропатии – увеличение дозы пиридоксина до 100-200 мг/сутки. При психиатрических реакциях на циклосерин – назначение анксиолитиков, антидепрессантов, антипсихотиков; в тяжёлых случаях – временная отмена препарата.

Нефро- и ототоксичность:

Профилактика: тщательный подбор дозы аминогликозидов с учётом функции почек, мониторинг сывороточных концентраций (терапевтический лекарственный мониторинг), регулярная аудиометрия.

Лечение: при первых признаках токсичности – замена инъекционного препарата на пероральный (например, линезолид, бедаквилин). Специфической терапии ототоксичности не существует.

Гастроинтестинальные нарушения:

Приём препаратов во время еды (если нет специальных указаний, как для рифампицина, который следует принимать натощак).

Назначение прокинетики (домперидон), спазмолитиков, противорвотных средств.

Артралгии:

При гиперурикемии без клинических симптомов – коррекция не требуется.

При развитии подагрического артрита – назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), колхицина. Аллопуринол применяется редко.

Заключение. Побочные действия противотуберкулёзных препаратов представляют собой серьёзную проблему, угрожающую успеху лечения. Их эффективное устранение требует комплексного подхода, включающего тщательный предлечебный скрининг, активное динамическое наблюдение, своевременную диагностику НЛР и владение алгоритмами их коррекции. Внедрение новых, менее токсичных препаратов (бедаквилин, деламамид) в режимы лечения ЛУ-ТБ открывает новые возможности для снижения бремени побочных эффектов и улучшения исходов терапии. Однако, грамотное ведение НЛР остаётся краеугольным камнем в работе врача-фтизиатра.---

Список литературы:

1. World Health Organization. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care . Geneva: WHO; 2017.
2. Tostmann A., Boeree M.J., Aarnoutse R.E., et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. J Gastroenterol Hepatol . 2008;23(2):192-202. [DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x]
3. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J., et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology . 2003;37(4):924-930. [DOI: 10.1053/jhep.2003.50144]
4. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M., et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med . 2006;174(8):935-952. [DOI: 10.1164/rccm.200510-1666ST]
5. Kass J.S. The range of neurological disorders associated with antituberculosis therapy. Nat Rev Neurol . 2010;6(9):481-492. [DOI: 10.1038/nrneurol.2010.107]
6. Hwang T.J., Wares D.F., Jafarov A., et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis . 2013;17(10):1257-1266. [DOI: 10.5588/ijtld.12.0863]

7. Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs* . 2002;62(15):2169-2183. [DOI: 10.2165/00003495-200262150-00001]
8. Duggal P., Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. *BMC Ear Nose Throat Disord* . 2007;7:5. [DOI: 10.1186/1472-6815-7-5]
9. Chen S.C., Hsiao C.H., Chen M.C., et al. Ethambutol-induced optic neuropathy: a nationwide population-based study from Taiwan. *Br J Ophthalmol* . 2015;99(8):1051-1055. [DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306422]
10. Nahid P., Dorman S.E., Alipanah N., et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* . 2016;63(7):e147-e195. [DOI: 10.1093/cid/ciw376]

