

УДК: 616-002.5-08:615.724.8.002.67

## Кыргыз Республикасында кургак учукту дарылоодо дарылардын терс таасирлери

М.Д. Осмонбеков <sup>1</sup>, С.О. Сагындыкова <sup>1</sup>, Д.А. Кушубаков <sup>1</sup>, Ж.К. Тункатарова <sup>1</sup>,  
М.И. Сулайманова <sup>2</sup>

*<sup>1</sup> Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек, Кыргыз Республикасы*

*<sup>2</sup> USAIDдин «Кургак учукту айыктыруу» долбоору, Бишкек, Кыргыз Республикасы*

**Корутунду.** Дарыларга болгон терс реакциялар коомдук ден соолуктун олуттуу көйгөйү болуп саналат, ал экономикалык кесепеттерге алып келет: бейтаптардын стационарда болуу мөөнөтүн узартуу, аларды токтотуу үчүн кошумча дарыларды жана ресурстарды колдонуу менен дарылоо схемаларын кымбат баалуу резервдик дарылар менен жекелештирүү зарылчылыгы келип чыгат. Кургак учукту дарылоодогу эң көйгөйлүү маселе – бул дарылоону талаптагыдай сактабоо, анын узактыгына, татаалдыгына жана аны менен байланышкан жагымсыз окуяларга байланыштуу, кургак учуктун көп дарыга туруштук берүүсүн дарылоонун кыйла татаал жана кымбат ыкмасын тандоого алып келет. Бүткүл дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун, саламаттыкты сактоо министрликтеринин жана башкалардын кургак учукту дарылоонун жогорку эмгекти көп талап кылган программасын ишке ашыруу боюнча кеңири глобалдуу аракеттерине карабастан, дарылоонун туура эмес сакталышы мамлекеттик медициналык кызматкерлердин дарылоого түздөн-түз байкоо жүргүзүүсүн камтыйт.

Кургак учукту дарылоо төрттөн сегизге чейин дарыларды бир убакта жана узак мөөнөткө колдонууну камтыйт, алардын ар бири мүмкүн болгон терс таасирлердин кеңири спектрине ээ. Кургак учукка каршы дарылардын көбү белгилүү жана клиникалык сыноолордо изилденген. Бирок, териге исиркектердин чыгышы, ичтин оорушу, сарык, шок, көрүүнүн начарлашы, угуунун начарлашы сыяктуу жагымсыз окуялардын айрым белгилери жана симптомдору бейтаптар үчүн дарыларды алууну токтотуп, жашоо сапатын төмөндөтүп, күнүмдүк иш-аракеттерди татаалдандырган оор кесепеттерге алып келиши мүмкүн. Кыргыз Республикасынын 2020-2021-жылдарында келип түшкөн билдирүү карталарынын / сары карточкалар негизинде кургак учук менен ооруган бейтаптарда дарыларга терс реакциялардын пайда болуу жыштыгы изилденген.

**Негизги сөздөр:** терс реакциялар, билдирүү карталар / сары карточкалар, кургак учук, кургак учукка каршы дарылар, инфекциялык, шектүү дарылар, алдын алуу.

## Нежелательные реакции на лекарственные средства при лечении туберкулеза в Кыргызской Республике

М.Д. Осмонбеков <sup>1</sup>, С.О. Сагындыкова <sup>1</sup>, Д.А. Кушубаков <sup>1</sup>, Ж.К. Тункатарова <sup>1</sup>,  
М.И. Сулайманова <sup>2</sup>

*<sup>1</sup> Национальный центр фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика*

*<sup>2</sup> Проект USAID “Вылечить туберкулез”, Бишкек, Кыргызская Республика*

**Адрес для переписки:**  
Осмонбеков Мирбек Доолотович, 720020,  
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 90а,  
НЦФ МЗ КР  
Тел.: + 996 772196211  
E-mail: osmonm78@gmail.com

**Contacts:**  
Osmonbekov Mirbek Doolotovich, 720020,  
90a Akhunbaev str., Bishkek, Kyrgyz Republic  
NCP MoH KR  
Phone: + 996 772196211  
E-mail: osmonm78@gmail.com

**Для цитирования:**  
Осмонбеков М.Д., Сагындыкова С.О., Кушубаков Д.А., Тункатарова Ж.К., Сулайманова М.И. Нежелательные реакции на лекарственные средства при лечении туберкулеза в Кыргызской Республике. Здравоохранение Кыргызстана 2022, № 2, с. 97-102.  
doi.10.51350/zdravkg2022621397

**Citation:**  
Osmonbekov M.D., Sagyndykova S.O., Kushubakov D.A., Tunkatarova J.K., Sulaimanova M.I. Adverse drug reactions in the treatment of tuberculosis in the Kyrgyz Republic. Health care of Kyrgyzstan 2022, No.2, pp. 97-102.  
doi.10.51350/zdravkg2022621397

**Резюме.** Нежелательные реакции на лекарственные средства представляют серьезную проблему здравоохранения, это влечет за собой экономические последствия: удлинение сроков пребывания больного в стационаре, необходимость индивидуализации режимов терапии с включением дорогостоящих резервных препаратов, дополнительных медикаментов и ресурсов для купирования нежелательных реакций. Наиболее проблематичным вопросом лечения туберкулеза является неадекватная приверженность к курсу лечения, обусловленная его продолжительностью, сложностью и сопутствующими нежелательными явлениями, приводит к выбору гораздо более сложного и дорогого для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Неадекватная приверженность лечению имеет место, несмотря на обширные глобальные усилия Всемирной организации здравоохранения, министерств здравоохранения и других организаций по внедрению весьма трудоемкой программы лечения туберкулеза, которая включает прямое наблюдение за лечением работниками общественного здравоохранения. Лечение туберкулеза подразумевает одновременное и длительное применение от четырех до восьми лекарственных препаратов, каждый из которых обладает широким спектром возможных нежелательных явлений. Большинство противотуберкулезных препаратов хорошо известны и изучены в клинических исследованиях. Однако отдельные признаки и симптомы нежелательных явлений, такие как: кожные высыпания, абдоминальные боли, желтуха, шок, нарушение зрения, слуха могут стать причиной тяжелых последствий прекращения больными приема препаратов, снижению качества жизни и осложняет повседневную деятельность. Изучена частота встречаемости нежелательных реакций на лекарственные средства у больных туберкулезом, на основании полученных карт-сообщений / желтых карт за 2020-2021 гг. в Кыргызской Республике.

**Ключевые слова:** нежелательные реакции, карт-сообщений / желтые карты, туберкулез, противотуберкулезные препараты, инфекционность, подозреваемые лекарственные средства, предотвратимость.

## Adverse events to drugs in the treatment of tuberculosis in Kyrgyz Republic

M.D. Osmonbekov <sup>1</sup>, S.O. Sagyndykova <sup>1</sup>, D.A. Kushubakov <sup>1</sup>, Zh.K. Tunkatarova <sup>1</sup>,  
M.I. Sulaimanova <sup>2</sup>

**Abstract.** Adverse reactions to drugs are a serious public health problem, which entails economic consequences: lengthening the length of the patient's stay in the hospital, the need to individualize treatment regimens with the inclusion of expensive reserve drugs, additional drugs and drugs to stop adverse reactions. The most problematic issue in the treatment of tuberculosis is inadequate adherence to treatment, due to its duration, complexity and associated adverse events, leads to the choice of a much more difficult and expensive treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Inadequate treatment adherence occurs despite extensive global efforts by the World Health Organization, ministries of health and others to implement a highly labor-intensive TB treatment program that includes direct observation of treatment by public health workers.

Treatment of tuberculosis involves the simultaneous and long-term use of four to eight drugs, each of which has a wide range of possible adverse effects. Most anti-TB drugs are well known and have been studied in clinical trials. However, individual signs and symptoms of adverse events, such as skin rashes, abdominal pain, jaundice, shock, visual impairment, hearing impairment, can cause severe consequences for patients stopping taking drugs, reducing the quality of life and complicating daily activities. The frequency of occurrence of adverse reactions to drugs in patients with tuberculosis was studied on the basis of received message cards / yellow cards for 2020-2021. in the Kyrgyz Republic.

**Key words:** adverse reactions, report cards / yellow cards, tuberculosis, TB drugs, infectivity, suspect drugs, preventability.

### Актуальность

В Докладе ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом за 2020 г. выявлены последние проблемы в области лечения ТБ, включая обеспечение равного доступа к качественной и своевременной диагностике, профилактике, лечению и уходу [1]. Однако несоблюдение режима лечения ТБ также постоянно признавалось в качестве основного фактора, связанного с плохими результатами лечения и субоптимальным контролем туберкулеза во всем мире [8,9]. Приверженность противотуберкулезным препара-

там, по оценкам, составляет всего 40% в развивающихся странах. [10]. Низкая приверженность может привести к неэффективности лечения, возникновению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), длительной инфекционности и плохим результатам лечения туберкулеза. Кроме того, больные туберкулезом, которые не вылечены из-за несоблюдения режима лечения, могут представлять серьезный риск для отдельных лиц и общества [11,12].

Нежелательные явления на лекарственные

средства представляют серьезную проблему здравоохранения, это влечет за собой экономические последствия: удлинение сроков пребывания больного в стационаре, необходимость индивидуализации режимов терапии с включением дорогостоящих резервных препаратов, дополнительных медикаментов и ресурсов для купирования нежелательных явлений [3].

Наиболее проблематичным вопросом лечения туберкулеза является неадекватная приверженность к курсу лечения, обусловленная его продолжительностью, сложностью и сопутствующими нежелательными явлениями, приводит к выбору гораздо более сложного и дорогого для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Неадекватная приверженность лечению имеет место, несмотря на обширные глобальные усилия Всемирной организации здравоохранения, министерств здравоохранения и других организаций по внедрению весьма трудоемкой программы лечения туберкулеза, которая включает прямое наблюдение за лечением работниками общественного здравоохранения [13].

Лечение туберкулеза подразумевает одновременное и длительное применение от четырех до восьми лекарственных препаратов, каждый из которых обладает широким спектром возможных нежелательных явлений.

Большинство противотуберкулезных препаратов хорошо известны и изучены в клинических исследованиях. Однако отдельные признаки и симптомы нежелательных явлений, такие как: кожные высыпания, абдоминальные боли, желтуха, шок, нарушение зрения, слуха могут стать причиной тяжелых последствий прекращения больными приема препаратов, снижению качества жизни и осложняет повседневную деятельность [2].

В США возникновение нежелательных лекарственных реакций является причиной от 3 до 7% случаев госпитализации. В Англии и в Индии у 6,5% и 6,9% соответственно причиной госпитализации больных являются нежелательные реакции от противотуберкулезной химиотерапии [3,7]. Примерно у 4 % больных нежелательные реакции приобретают угрожающий характер и являются основанием для отмены препарата [4]. В Швеции при проведении мета-анализа в 2012 году о предотвратимости нежелательных реакций, выявлено что, у амбулаторных пациентов 52% и стационарных пациентов 45% были предотвратимыми [5,6]. Определение и измерение лечебного действия, а также токсичности каждого из противотуберкулезных препаратов в отдельности очень трудно, поскольку лечение всегда проводится комбинациями нескольких из них.

Следовательно, от адекватного лечения противотуберкулезными препаратами во многом зависит своевременность и успех лечения от тубер

кулеза.

*Целью настоящего анализа* являлась изучение частоты встречаемости и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты.

## Материал и методы исследования

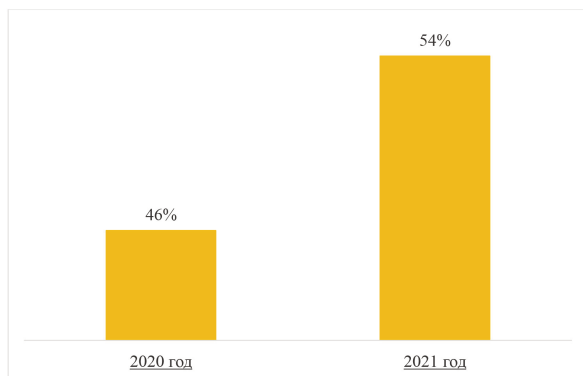
Материалами анализа послужили поступившие “Сообщение о нежелательной реакции лекарственного средства” (карт-сообщений / желтые карты) в Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР от противотуберкулезных служб регионов республики за 2020-2021 годы. Дизайн исследования: ретроспективный сплошной анализ. Информация для анализа результатов исследования получена из карт-сообщений (приложение-9, к техническому регламенту «О безопасности лекарственных средств для медицинского применения», утвержденный Постановлением Правительства Кыргызской Республики от 6 апреля 2011 года № 137). Проведена оценка частоты встречаемости нежелательных реакций по явлениям и препаратам в разрезе двух лет.

Все полученные данные обрабатывались общепринятым статистическим методом программой Microsoft Office Excel 2017.

## Результаты исследования

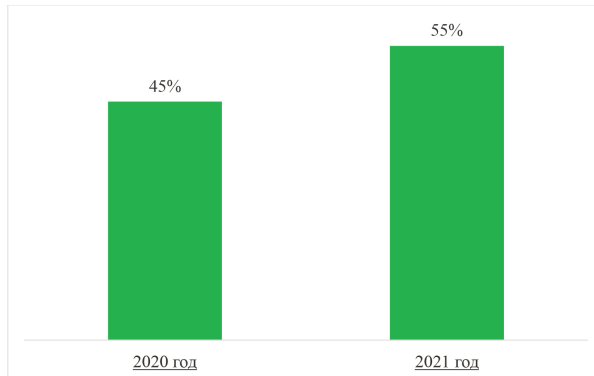
В течение двух лет 2020-2021 гг. были получены 305 карт-сообщений и зафиксированы 324 нежелательных реакций (рис.1,2). В структуре нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты преобладали диспепсические явления 116 (35,8%), далее аллергические реакции (высыпания и зуд на коже) 63 (19,4%), полинейропатии 37 (11,4%) повышение АЛТ и АСТ 31 (9,6%), психозы 19 (5,9%), удлинение интервала-QT 14 (4,3%), нарушение зрения 12 (3,7%), гематологические (анемия, тромбоцитопения) изменения 11 (3,4%), боли в суставах 8 (2,5%), депрессия 6 (1,9%), ото- и вестибулопатия 3 (0,9%), гипотиреоз 2 (0,6%), почечные нарушения 1 (0,3%), гиперпигментация 1 (0,3%) (рис.3).

В качестве подозреваемых препаратов вызвавшие нежелательные реакции, врачи указали в картах-сообщениях, на следующие препараты: проционамид 69 (21%), линезолид 50 (15,2%), циклосерин и Протуб-4 по 33 (10,1%), ПАСК 24 (7,3%), пипразинамид 22 (6,7%), клофазимин 21 (6,4%), карбапенемы 14 (иминопенем 4%, меропенем 0,3%), фторхинолоны 13 (моксифлоксацин 4%, левофлоксацин 3%), бедаквилин 10 (3%), этамбутол 9 (2,7%), рифампицин 6 (1,8%), амикацин 5 (1,5%), деламанид и изониазид по 2 (0,6%) и по одному (0,3%) капреомицин, этионамид, канамицин, пиридоксин, Протуб-2 (рис.4).



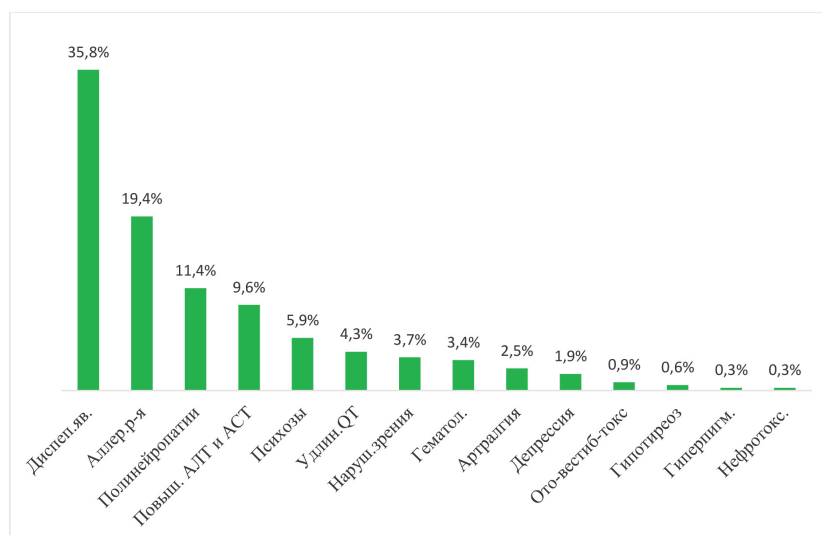
**Рисунок 1. Количество поступивших карт-сообщений за 2020-2021 гг.**

Figure 1. The number of received card-messages for 2020-2021



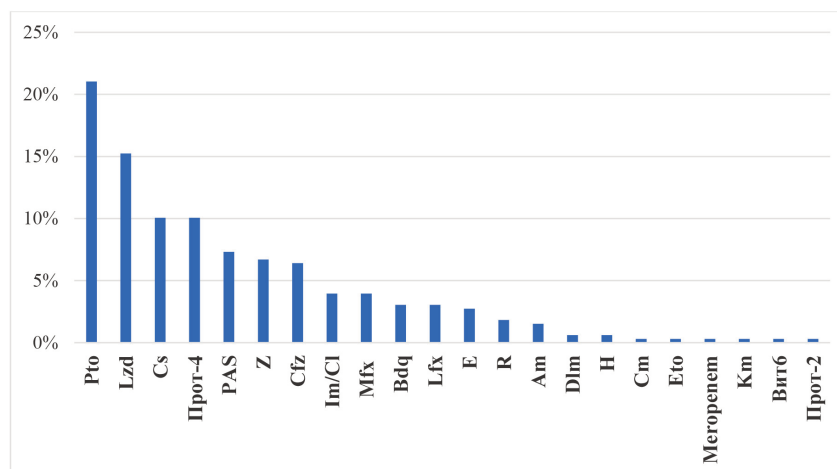
**Рисунок 2. Количество нежелательных реакций по картам-сообщения за 2020-2021 гг.**

Figure 2. The number of adverse reactions by message cards for 2020-2021



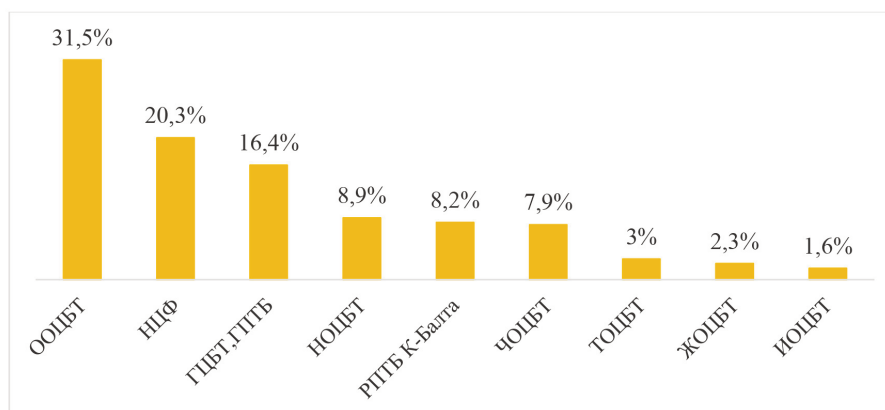
**Рисунок 3. Проявления нежелательных реакций, описанные в картах-сообщениях за 2020-2021 гг.**

Figure 3. Manifestations of adverse reactions described in the message cards for 2020-2021



**Рисунок 4. Подозреваемые ЛС вызвавшие нежелательные реакции на ПТП за 2020-2021 гг.**

Figure 4. Suspected drugs causing adverse reactions to FLD and SLD for 2020-2021



**Рисунок 5. Поступления карт-сообщений с различных регионов противотуберкулезной службы республики за 2020-2021 гг.**

Figure 5. Receipts of message cards from various regions of the anti-tuberculosis service of the republic for 2020-2021

Если посмотреть по противотуберкулезным службам республики, откуда поступают карты-сообщения, наиболее активными и приверженными в их заполнении являются врачи-фтизиатры с: Ошской области (ООЦБТ) 96 карт-сообщений (31,5%), НЦФ 62 карт-сообщений (20,3%), города Бишкек (ГЦБТ, ГПТБ) 50 карт-сообщений (16,4%), Нарынской области (НОЦБТ) 27 карт-сообщений (8,9%), РПТБ г. Кара-Балта 25 карт-сообщений (8,2%), Чуйской области (ЧОЦБТ) 24 карт-сообщений (7,9%), Талаской области (ТОЦБТ) 9 карт-сообщений (3%), Жалал-Абадской области (ЖОЦБТ) 7 карт-сообщений (2,3%), Иссык-Кульской области (ИОЦБТ) 5 карт-сообщений (1,6%), (рис.5).

смотря на пандемию их было в достаточном количестве и в 2021 году их поступило больше (166), чем в 2020 году (139).

2. В спектре нежелательных реакций при лечении противотуберкулезными препаратами преобладают диспепсические, аллергические, полинейропатии и гепатотоксичность.

3. Чаще всего в качестве подозреваемых препаратов вызвавшие нежелательные реакции, были следующие препараты: протионамид, линезолид, циклосерин и Протуб-4.

4. Наиболее активными и приверженными в заполнении карт-сообщений являются врачи-фтизиатры Ошской области (ООЦБТ), Национального центра фтизиатрии и города Бишкек (ГЦБТ, ГПТБ).

## Выводы

1. Если сравнивать поступления карт-сообщений о нежелательных реакциях за 2020 и 2021 год, не

**Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.**

## References

1. World Health Organization. WHO report on the global elimination of tuberculosis 2020. Geneva: WHO; 2020.
2. Practical guide to pharmacovigilance of anti-TB drugs, Improving the safety of TB patients, WHO, 2012
3. Daphne E. Smith Marsh, PharmD, BC-ADM, CDCES, University of Illinois at Chicago College of Pharmacy 04. 2021
4. Pirmohamed M. et al. // British Medical Journal 329:15-19. 2004.
5. Patel KJ et al BMC Clinical Pharmacology volume 7, Article: 8, 2007.
6. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation WHO/HTM/TB/2015.28) [Internet] Geneva, World Health Organization; 2015.
7. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) [Internet]. Geneva, WHO. 2016.
8. WHO library cataloguing-in-publication data global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
9. Chimeh RA, Gafar F, Pradipta IS, Akkerman CW, Hak E, Alffenaar JC, et al. Directly Observed Therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;29(5)
10. Borua CG, Shimelsb T, Bilal AI. Factors contributing to non-adherence with treatment among TB patients in Sodo Woreda, Gurage zone, southern Ethiopia: a qualitative study. J Infect Public Health. 2017;10(5).
11. Moonan PK, Quitugua TN, Pogoda JM, Woo G, Drewyer G, Sahbazian B, et al. Does directly observed therapy (DOT) reduce

- drug resistant tuberculosis? BMC Public Health 2011;
12. Gebremariam MK, Bjune G, Frich JC. Barriers and facilitators of adherence to TB treatment in patients on concomitant TB and HIV treatment: a qualitative study. BMC Public Health. 2010;
  13. Challenges in tuberculosis drug research and development. Ann M Ginsberg & Melvin Spiegelman. Nature Medicine volume 13, p.290–294 (2007)

**Авторы:**

**Осмонбеков Мирбек Доолотович**, клинический фармаколог, отдел информатики и эпидемиологии Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6300-0620>

**Сагындыкова Саадат Орозбековна**, координатор по лекарственному обеспечению, отдел информатики и эпидемиологии Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9180-8085>

**Кушубаков Данил Амантурович**, врач фтизиотопед, отделения костной хирургии Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-9376>

**Тункатарова Жазгуль Кемелбековна**, координатор по лекарственному обеспечению, отдел информатики и эпидемиологии Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5132-3067>

**Сулайманова Меркина Исаявна**, к.м.н., специалист по лекарственному менеджменту Проекта USAID "Вылечить туберкулез", Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7214-0796>

**Authors:**

**Osmonbekov Mirbek Doolotovich**, Clinical Pharmacologist, Department of Informatics and Epidemiology, National Center for Phthisiology, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6300-0620>

**Sagyndykova Saadat Orozbekovna**, Drug Supply Coordinator, Department of Informatics and Epidemiology, National Center for Phthisiology, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9180-8085>

**Kushubakov Danil Amanturovich**, phthisiortopedin, Department of Bone Surgery, National Phthisiology Center, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-9376>

**Tunkatarova Zhazgul Kemelbekovna**, Drug Supply Coordinator, Department of Informatics and Epidemiology, National Center for Phthisiology, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5132-3067>

**Sulaymanova Merkinay Isaevna**, Ph.D., Drug Management Specialist, USAID Cure Tuberculosis Project, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7214-0796>

Поступила в редакцию 29.03.2022  
Принята к печати 29.06.2022

Received 29.03.2022  
Accepted 29.06.2022