

Вопросы безопасности применения иммунобиологических препаратов: в фокусе внимания туберкулез

По материалам конференции «Современные подходы к диагностике и лечению ревматических заболеваний», 12 октября, г. Киев

Проблемы, связанные с возможными рисками применения иммунобиологических препаратов, иногда остаются за рамками внимания врачей. Между тем лечение препаратами этой группы сопряжено с риском развития туберкулеза, гепатита, оппортунистических инфекций.

Вопросам предупреждения осложненной иммунобиологической терапии у пациентов с ревматическими заболеваниями был посвящен доклад **научного сотрудника отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидата медицинских наук Елены Алексеевны Гармиш.**

— Изучение и расшифровка основных механизмов патогенеза большинства ревматических заболеваний в последние два десятилетия привели к появлению на фармацевтическом рынке большого количества новой генерации лекарственных препаратов, так называемых биологических агентов (БА). Применение БА для лечения в первую очередь ревматоидного артрита (РА) и анкилозирующего спондилита (АС) «драматически» изменило течение и прогноз этих заболеваний, позволило добиться ремиссии и восстановления трудоспособности у большинства пациентов. Эффективность и безопасность этих препаратов была доказана в многочисленных международных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях. Однако информация о наиболее значимых побочных явлениях в виде инфекционных заболеваний была получена и накоплена уже в процессе постмаркетингового применения данной группы препаратов. Одной из актуальных проблем, связанных с применением БА, является увеличение риска развития туберкулеза. К сожалению, рекомендации по скрининговому обследованию пациентов перед применением БА были сформированы и опубликованы только через несколько лет после начала их широкого применения в рутинной клинической практике. Поводом к формированию международных и локальных рекомендаций по вопросу скрининга на наличие латентной или активной туберкулезной инфекции у пациентов, получающих БА, послужили данные испанского регистра BIOBADASER, впервые опубликованные в 2003 г. Согласно этим данным, риск развития туберкулеза в общей популяции Испании составлял на тот период времени 23 случая на 100 тыс. населения, несколько больший риск имели пациенты с РА — 134 на 100 тыс. На фоне применения БА риск возрос более чем в 10 раз (1893 случая на 100 тыс. пациентов с РА). Исходя из механизмов действия БА для медицинской общественности это событие было ожидаемым, но реальные масштабы заболеваемости оказались социально значимыми. Были сформированы первые рекомендации

по скринингу и профилактическому лечению латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), что позволило снизить риск заболевания на 78%. В настоящее время для скринингового обследования применяется рентгенологическое исследование органов грудной полости (ОГП) и диагностические тесты: проба Манту, гаммаинтерфероновый тест (ГИТ) и тесты с высокоспецифичными белками ESAT и CFP, которые в Украине зарегистрированы и применяются в виде внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). ГИТ в настоящее время в Украине не зарегистрирован. Согласно действующему (приказ МЗ от 21.12.2012 № 1091) клиническому протоколу по нозологии «Туберкулез» у пациентов с ослабленным иммунитетом для диагностики ЛТИ предпочтительнее использовать тест с АТР.

Контингент ревматолога — это в основном пациенты с благоприятным в отношении продолжительности жизни прогнозом, и их лечение не должно быть сопряжено с риском развития опасных для жизни заболеваний. Врачи первичного звена оказания медицинской помощи и смежные специалисты недостаточно знакомы с современными представлениями о патогенезе ревматических заболеваний и механизмах действия препаратов БА. В то же время врачами всех специальностей активно внедряются в широкую клиническую практику международные стандарты лечения РА и АС, в том числе и препаратами биологической терапии, однако при адаптации международных стандартов и учитывая эпидемиологическую ситуацию в стране, национальные особенности и уровень существующей системы здравоохранения.

С 1995 г. в Украине сохраняется эпидемия туберкулеза, заболеваемость в 2011 г. составила 67,2 случая на 100 тыс. населения, смертность — 15,3 на 100 тыс. Мультирезистентный туберкулез, по данным ВОЗ, наблюдается у 16% из впервые заболевших и у 40% — при рецидивах. Ежегодно заболевает 32 тыс. человек, умирает 6 тыс. человек. В результате основного курса химиотерапии (до 12 мес от начала лечения) выздоровление регистрируется у 60% заболевших, через 24–36 мес — у 75%. Необходимо учитывать наличие большого количества форм внелегочного туберкулеза, диагностика которого представляет большие трудности. Проведение пробы Манту или теста с АТР направлено прежде всего на диагностику внелегочных форм.

Рабочей группой по созданию унифицированного протокола оказания

медицинской помощи по проблеме «Ревматоидный артрит» совместно с рабочей группой фтизиатров был разработан алгоритм скрининга ЛТИ перед назначением БА и мониторинга в процессе лечения.

Необходимо отметить, что одной из составляющих безопасного применения БА является адекватная оценка ментального статуса пациента, его готовность соблюдать рекомендации врача и различные ограничения в быту. Пациент должен быть проинформирован о возможных рисках терапии и методах их предупреждения.

Алгоритм обследования пациентов с целью скрининга на наличие туберкулеза перед назначением иммунобиологической терапии*

1. Целенаправленный сбор анамнеза: по прямым признакам (есть сведения о наличии большого туберкулеза в окружении пациента или больных туберкулезом животных), по косвенным признакам (наличие в окружении пациента лиц, страдающих кашлем; наличие в семье лиц с хроническими бронхолегочными заболеваниями, случаев смерти от легочного заболевания; пожилых людей с остаточными посттуберкулезными изменениями; лиц, временно проживающих в семье, из регионов, неблагополучных в отношении туберкулеза).

2. Клинические методы: определение жалоб, отвечающих интоксикационному и бронхолегочно-плевральному синдрому, сбор анамнеза (контакт с больными туберкулезом, перенесенный туберкулез в прошлом, определение факторов риска развития туберкулеза), проведение скринингового анкетирования на наличие туберкулеза (табл.).

3. Физикальное обследование: осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация.

4. Рентгенография легких или компьютерная томография (КТ) по показаниям.

5. Проведение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) или Манту с 2 ТЕ в стандартном разведении.

6. Организация консультации фтизиатра в случае необходимости.

Необходимые действия врача

Обязательные:

1. Всем пациентам, которым планируется назначение ингибиторов ФНО, одновременно необходимо назначать химиопрофилактику изониазидом 0,3 г (или 5 мг/кг массы тела) 1 раз в сутки в течение 6 мес раз в год ежегодно в рамках терапии.

2. При назначении ритуксимаба или тоцилизумаба химиопрофилактику

необходимо проводить только при наличии положительной пробы с АТР или Манту и отсутствии рентгенологических признаков активного туберкулеза. Химиопрофилактика изониазидом 0,3 г (или 5 мг/кг массы тела) 1 раз в сутки назначается однократно в течение 6 мес.

3. При выявлении у пациента остаточных туберкулезных изменений при рентгенологическом исследовании или наличие данных анамнеза об инфицировании в прошлом, включая детский возраст, химиопрофилактику необходимо проводить всем пациентам в течение первых 6 мес лечения. Терапию необходимо назначать перед началом или одновременно с применением биологического препарата.

4. В ходе дальнейшего наблюдения при отсутствии подозрения на активный туберкулез следует проводить анкетирование (табл.) каждые 3 мес, рентгенографию или КТ легких 1 раз в год; тест АТР или Манту — в случае необходимости.

5. В случае возникновения подозрения на активный туберкулез пациента необходимо направить к фтизиатру.

Скрининговая анкета для выявления людей, которым требуется обследование на наличие туберкулеза**, включает следующие вопросы:

- Есть ли у вас кашель или покашливание, длящиеся более двух недель?
- Заметили ли вы в последнее время повышенную утомляемость и слабость?
- Жалуетесь ли вы на повышенную потливость, особенно в ночное время?
- Изменилась ли у вас масса тела по неясным причинам?
- Отмечается ли у вас в последнее время повышение температуры тела, имеет значение даже незначительное повышение — до 37–37,2°C?
- Возникает ли у вас одышка при незначительной физической нагрузке?
- Беспокоит ли вас периодическая боль в грудной клетке?
- Имели ли вы контакт с больным туберкулезом в течение последних 6 мес?
- Имеете ли вы хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, диабет или другое заболевание, приводящее к снижению иммунитета?
- Пережили ли вы на протяжении последних 3 мес серьезный стресс (смерть близкого человека, развод, потерю работы и т.п.)?

Ответ «да» на более чем три вопроса и ответ «да» на хотя бы один из первых восьми вопросов не означает, что пациент болен туберкулезом, но указывает на то, что необходимо обследоваться на наличие этого заболевания как можно скорее, потому что нет никакой уважительной причины для отказа от здоровья и жизни.



Е.А. Гармиш

*Данный алгоритм включен в унифицированный клинический протокол по лечению РА, который в настоящее время находится на рассмотрении МОЗ Украины.

**Приложение 4 к унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Туберкулез».