



Н.А. Литвиненко¹, С.О. Черенько¹, М.В. Погребна¹,
Ю.О. Сенько¹, В.В. Давиденко¹, О.А. Рева¹, Г.І. Барбова¹,
Г.М. Роєнко², С.П. Василенко³

¹ ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

² Луганський обласний протитуберкульозний диспансер

³ Хмельницький обласний протитуберкульозний диспансер

Раціональний вибір індивідуалізованих режимів хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів

Мета роботи — визначити оптимальні індивідуалізовані режими хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів за складом, кількістю протитуберкульозних препаратів для інтенсивної фази хіміотерапії.

Матеріали та методи. У рандомізованому контрольованому проспективному дослідженні проаналізовано результати лікування 140 хворих на мультирезистентний туберкульоз та 60 на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів. Хворих на мультирезистентний туберкульоз із новими випадками та лікованих у минулому протитуберкульозними препаратами I ряду розподілено на групи: у 1-й (40 хворих) призначали не менше ніж чотири протитуберкульозних препарати I та II ряду, до яких МБТ чутливі, та додатково 1–3 препарати I та II ряду слабкої активності, до яких мікобактерії резистентні; у 2-й (49 хворих) — не менше ніж чотири протитуберкульозних препарати I та II ряду, до яких мікобактерії чутливі. Хворим на мультирезистентний туберкульоз, лікованим у минулому протитуберкульозними препаратами I та II ряду, що належали до 3-ї групи (29 пацієнтів), призначали не менше ніж чотири протитуберкульозних препарати I та II ряду, до яких МБТ чутливі, та додатково 1–3 препарати I та II ряду слабкої активності, до яких МБТ резистентні. Хворі 4-ї групи (22 пацієнти) одержували не менше чотирьох протитуберкульозних препаратів I та II ряду, до яких МБТ чутливі. Хворі на туберкульоз із розширеною резистентністю склали 5-у, 6-у і 7-у групи. Пацієнтам 5-ї групи (34 хворих) призначали 5–6 протитуберкульозних препаратів, до яких збережено чутливість мікобактерій туберкульозу, і додавали до них 1–2 протитуберкульозних препарати, до яких встановлено резистентність МБТ. Пацієнтам 6-ї групи (16 хворих) призначали чотири протитуберкульозних препарати, до яких збережено чутливість МБТ, і 3–4 препарати, до яких вони були резистентні. Хворі 7-ї групи (10 пацієнтів) одержували 5–6 протитуберкульозних препаратів, до яких збережено чутливість МБТ.

Результати та обговорення. Показник припинення бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії коливається від 75,9 до 92,5 % і не залежить від інтенсифікації хіміотерапії за рахунок додаткового призначення 1–3 протитуберкульозних препаратів I та II ряду, до яких МБТ резистентні. У хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю простежувалася така тенденція: додаткове призначення 1–2 протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ резистентні, та додаткове введення в курс лікування до 5–6 протитуберкульозних препаратів, до яких збережено чутливість мікобактерій туберкульозу, підвищує ефективність терапії. Так, у 5-й групі бактеріовиділення припинилося у 52,9 % хворих, у 6-й і 7-й — відповідно у 37,5 і 40,0 % хворих ($p > 0,05$). Вартість—ефективність лікування хворих 5-ї групи становила відповідно 1030,82 грн, тобто була у 1,3 разу меншою порівняно з показником 7-ї (1338,57 грн).

Висновки. Хворим на мультирезистентний туберкульоз достатньо призначати не менше чотирьох препаратів, до яких збережено чутливість МБТ. Хворим на туберкульоз із розширеною резистентністю до мікобактерій слід призначати щодня по 6–7 протитуберкульозних препаратів і до 5 з них повинна бути збережена чутливість мікобактерій. Якщо неможливо призначити хворим на туберкульоз із розширеною резистентністю 5 протитуберкульозних препаратів, до яких збережено чутливість мікобактерій, до режиму хіміотерапії з 3–4 протитуберкульозних препаратів зі збереженою чутливістю мікобактерій потрібно додавати 1–3 препарати, до яких вони резистентні.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій, режим хіміотерапії, припинення бактеріовиділення.

На сьогодні у світі, і в Україні зокрема, зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень, який є однією з найнесприятливіших форм хвороби та становить неабияку епідеміологічну небезпеку. За даними ВООЗ, опублікованими у листопаді 2012 р., загалом у світі серед нових випадків цього захворювання МРТБ встановили у 3,7 % хворих. У 9,0 % з них — туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій (РРТБ); у 14,7 % спостерігається резистентність до фторхінолонів [5, 7]. Станом на жовтень 2012 р. 84 країни мають хоча б один випадок захворювання на РРТБ [7]. Одним із загрозливих чинників є зростання кількості хворих із підтвердженими діагнозами МРТБ. Згідно з формою звітності «Звіт про кількість хворих, які були зареєстровані у 4-й категорії (ТБ 07-МРТБ)», затвердженою Наказом МОЗ, в Україні кількість хворих із підтвердженими випадками МРТБ становила: у 2009 р. — 3329, у 2010 р. — 4056, у 2011 р. — 4305 осіб, у 2012 р. — 6934 [3].

Не вирішене питання лікування хворих на МРТБ. На сьогодні немає чітких рекомендацій з високим рівнем доказовості щодо кількості протитуберкульозних препаратів (ПТП), котрі повинні входити до складу режимів хіміотерапії, а також стосовно тривалості інтенсивної та підтримувальної фаз хіміотерапії. За результатами когортного аналізу, отриманого у світі станом на кінець 2012 р., успішного лікування досягли у 48,0 % хворих на МРТБ. Тільки в 30 країнах цей показник становив 75,0 %, що є метою міжнародної програми СТОП-ТБ до 2016 р. [7].

Згідно з результатами метааналізу [12], у хворих на МРТБ показник «ефективне лікування» («вилікування» + «лікування завершено») підвищився за таких умов: за тривалості основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) понад 18 міс його досягли в середньому у 66,0 % хворих на МРТБ (порівняно з 56,0 % у хворих з ОКХТ, лікованих 18 міс або менше); у разі контрольованого лікування (DOT — *англ.* directly observed treatment)

протягом ОКХТ — у 67,0 % (порівняно з 57,0 % у хворих без DOT); у разі призначення хворим індивідуалізованих режимів хіміотерапії (ХТ) — у 64,0 % (порівняно з 54,0 % у хворих зі стандартними режимами ХТ); без ВІЛ-інфекції — у 68,0 % хворих на МРТБ (порівняно з 59,0 % у ВІЛ-інфікованих); за режиму ХТ понад 5 ПТП — у 66,0 % (порівняно з 58,0 % у хворих, яким призначали 5 та менше ПТП у режимі ХТ).

Водночас опубліковано результати клінічного наукового дослідження, проведеного в Камеруні у 2008–2010 рр. щодо скорочення до 12 міс тривалості режимів ХТ для хворих на МРТБ. Такий стандартний режим ХТ було застосовано у 88 хворих із новими випадками туберкульозу (ТБ), раніше не лікованих, та з резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до ізоніазиду (H) й рифампіцину (R) або додатково до них призначеного етамбутолу (E) та/або стрептоміцину (S). Режим ХТ передбачав призначення: H + E + піразинамід (Z) + канаміцин (Km) + гатифлоксацин (Gfx) + протіонамід (Pt) + клофазам (Cfz) — ІФХТ протягом 4 міс; E + Z + Gfx + Pt + Cfz — ПФХТ — протягом 8 міс. Досягли вилікування у 81 (92,0 %) хворого, померли 6 (6,8 %) та 1 (1,1 %) вибув зі спостереження. У жодного з вилікованих протягом 2 років рецидивів туберкульозу не було [11].

У дослідженні, виконаному в Бангладеші у 2005–2007 рр. [6], взяли участь 476 хворих на МРТБ, яких раніше не лікували ПТП II ряду. У 11,4 % із них встановлено резистентність до офлоксацину (Ofx) та у 0,4 % — до Km. Відповідно до режиму ХТ протягом 9 міс хворим призначали HEZKmGfxPtCfz. «Вилікування» + «лікування завершено» досягли у 410 (86,1 %) пацієнтів, «перерване лікування» — у 35 (7,4 %), «померли» 26 (5,5 %), «невдале лікування» — у 5 (1,1 %) хворих. Тільки у 3 (0,7 %) пацієнтів виникли рецидиви хвороби. Встановлено, що невдале лікування (5 хворих) та рецидиви (3 хворі) спостерігалися в осіб з первинною резистентністю до офлоксацину та канаміцину. У 3 із них розпочали повторний курс лікування із застосуван-

ням лінезоліду та бедахіліну; один хворий помер, двоє чекають повторного курсу лікування.

А втім, існує переконання, що скорочувати тривалість ОКХТ у стандартних режимах ХТ поки що недоцільно, оскільки немає результатів масштабних епідеміологічних досліджень, що підтверджують вірогідність таких рекомендацій [10].

Оскільки, згідно з результатами епідеміологічних досліджень міжнародних експертів, для стабілізації епідемічної ситуації з ТБ потрібно досягти показника «ефективне лікування» не менше ніж у 75,0 % хворих на МРТБ, украй актуальним є впровадження у режими ХТ нових протитуберкульозних препаратів. Нині тривають мультицентрові дослідження ефективності таких нових протитуберкульозних препаратів: ТМС-207 (bedaquilline), ОРС-67683 (delamanid) та РА-824 [9, 13].

В Україні, згідно зі «Звітом про остаточні результати лікування підтверджених випадків МРТБ та інших випадків ХРТБ, за якими розпочато лікування 20 (24) місяців тому, та підтверджених випадків РР ТБ, за якими розпочато лікування 32 (36) місяців тому (ТБ 08-МРТБ)», затвердженим наказом МОЗ України [3], у хворих на МРТБ, що розпочали лікування у перших три квартали 2010 р., показники ефективності лікування такі: «успішне лікування» — 28,2 %, «померли від туберкульозу» — 24,0 %, «померли через інші причини» — 10,1 %, «невдале лікування» — 9,7 %, «перерване лікування» — 13,3 %, «переведено» — 5,2 %, «продовжує лікування» — 9,3 %. Водночас для подолання епідемії ТБ найближчими завданнями до 2015 р. є такі: виявити та розпочати лікування 1 млн хворих на МРТБ; досягти показника «успішне лікування» у 75,0 % хворих [7]. Згідно із «Загальнодержавною цільовою соціальною програмою протидії захворюванню на туберкульоз на 2012–2016 рр.», ухваленою Законом України № 5451-17 від 16.10.2012 р. [1], на 2016 р. заплановано досягнути згаданого показника у 65,0 % хворих. Заходи, спрямовані на досягнення цілей: наукові дослідження з розробки скорочених та багатокомпонентних режимів хіміотерапії, впровадження нових ліків для лікування МРТБ, поліпшення підтримки пацієнта. Водночас рекомендацій щодо лікування хворих на РРТБ немає взагалі, оскільки тільки в 2007 р. ВООЗ розпочала збирати інформацію про поширення цієї форми недуги.

Комплексних вітчизняних наукових досліджень, котрі б вирішували ці питання, у літературі не виявлено. Є тільки окремі рекомендації щодо застосування у хворих на МРТБ не менше ніж 4 ефективних ПТП протягом лікування [4, 5, 8].

Мета роботи — визначити оптимальні індивідуалізовані режими хіміотерапії для хворих на МРТБ легень за складом, кількістю ПТП для ІФХТ.

Матеріали та методи

Ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ та РРТБ вивчали в рандомізованому контрольованому проспективному дослідженні, в якому взяли участь 200 хворих, що лікувалися в 2-му терапевтичному відділенні ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМН) протягом 2010–2012 рр., 40 хворих, що лікувалися в Хмельницькому обласному протитуберкульозному диспансері (ХОПТД) протягом 2010 р., та 65 хворих, що лікувалися в Луганському обласному протитуберкульозному диспансері (ЛОПТД) в 2010–2011 рр. Усі вони мали добру прихильність до лікування.

Критерії введення об'єктів у дослідження:

- МРТБ легень, підтверджений результатами тесту на медикаментозну чутливість МБТ;
- бактеріовиділення, підтвержене результатами дослідження мазка та методом посіву.

Критерії вилучення об'єктів із дослідження:

- відсутність бактеріовиділення у хворих протягом основного курсу лікування;
- ТБ легень, чутливий до всіх ПТП, підтверджений результатами тесту на медикаментозну чутливість МБТ;
- моно- або полірезистентний ТБ легень, підтверджений результатами тесту на медикаментозну чутливість МБТ.

Хворих розподілено на групи за допомогою рандомізації (метод випадкових чисел) залежно від об'єму лікувальних заходів (окремо 140 хворих на МРТБ або 60 на РРТБ).

Хворих на МРТБ (140) розподілили на чотири групи залежно від анамнезу попереднього лікування та різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії:

- 1-а — 40 хворих на МРТБ із новими випадками або повторним лікуванням, котрі, за даними анамнезу, попередньо приймали лише ПТП І ряду. Їм призначали індивідуальний режим хіміотерапії згідно з результатами тестування на медикаментозну чутливість МБТ (не менше 4 протитуберкульозних препаратів І та ІІ ряду, до яких МБТ чутливі, або резервних) та додатково — 1–2 ПТП І та ІІ ряду слабкої активності (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні;
- 2-а — 49 хворих на МРТБ із новими випадками або повторним лікуванням, котрі, за даними

- анамнезу, попередньо приймали лише ПТП I ряду. Їм призначено індивідуальний режим хіміотерапії згідно з результатами тестування на медикаментозну чутливість МБТ (не менше ніж 4 ПТП I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервні);
- 3-я — 29 хворих на МРТБ із випадками повторного лікування, котрі, за даними анамнезу, попередньо приймали ПТП I—II ряду). Їм призначено індивідуальний режим хіміотерапії згідно з результатами тестування на медикаментозну чутливість МБТ (не менше 4 ПТБ I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервні) та додатково 1—2 ПТБ I та II ряду зі слабкою активністю (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні;
 - 4-а — 22 хворі на МРТБ із випадками повторного лікування, котрим, за даними анамнезу, попередньо застосовували ПТП I—II ряду. Їм призначено індивідуальний режим хіміотерапії згідно з результатами тестування на медикаментозну чутливість МБТ (не менше ніж 4 ПТБ I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервні). Порівнювали показники хворих на МРТБ із однаковими випадками захворювання та різними індивідуалізованими режимами хіміотерапії, тобто 1-ї або 2-ї, 3-ї або 4-ї груп порівняння.
- Хворих на РРТБ, згідно з попереднім досвідом лікування, не розподіляли, бо таких, що увійшли у дослідження, було небагато. До того ж більшість пацієнтів цієї когорти (71,7 %) у минулому приймали ПТП I—II ряду. Хворих на РРТБ (60 осіб) розподілили на три групи залежно від призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії (хворим на РРТБ дуже рідко призначають 5 або більше ПТП, до яких збережено чутливість, або резервних через резистентність до великої кількості ПТП I—II ряду, дуже часто — з причини непереносності одного або кількох ПТП унаслідок тривалого лікування в минулому);
- 5-а — 34 хворі на РРТБ, яким призначено індивідуальний режим хіміотерапії, згідно з результатами тестування на медикаментозну чутливість МБТ, коли у режим хіміотерапії вводили 6—8 ПТП: 5—6 ПТП I—II ряду, до яких МБТ чутливі, та резервних і додатково до них — 1—2 ПТП I—II ряду, до яких визначали резистентність МБТ;
 - 6-а — 16 хворих на РРТБ, яким призначено індивідуальний режим хіміотерапії згідно з результатами тестування на медикаментозну чутливість МБТ, коли у режим хіміотерапії вводили 6—8 ПТП: 3—4 ПТП I—II ряду, до яких МБТ чутливі, та резервних і додатково

- до них 3—4 ПТП I—II ряду, до яких визначали резистентність МБТ;
- 7-а — 10 хворих на РРТБ, яким призначено індивідуальний режим хіміотерапії згідно з результатами тестування на медикаментозну чутливість МБТ, коли у режим хіміотерапії вводили 5—6 ПТП I—II ряду, до яких МБТ чутливі, та резервні.

Порівнювали показники хворих на РРТБ із різними індивідуалізованими режимами хіміотерапії, тобто 5-ї, або 6-ї, або 7-ї груп порівняння.

Хворі, які отримували різні режими хіміотерапії та належали до різних груп порівняння, не відрізнялися за віком, статтю, поширеністю ТБ, кількістю й розмірами деструкцій, встановленим випадком ТБ, що дало змогу отримати вірогідні дані стосовно ефективності їх.

Усім хворим проводили загальноклінічні та рентгенологічні дослідження (оглядова і бічна рентгенографія органів грудної клітки, томографія, за показанням — комп'ютерна томографія), досліджували харкотиння на МБТ за методом флотації і посіву; визначали чутливість МБТ до всіх ПТП. Харкотиння хворих на ТБ із метою виділення резистентних штамів МБТ висіювали на рідке та щільне середовище Левенштейна—Єнсена, згідно з Уніфікованим клінічним протоколом [4]. Усі дослідження виконували в процесі й наприкінці лікування. Загальні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові проводили раз на місяць. Рентгенологічне дослідження легень повторювали кожних 2 міс. Харкотиння досліджували на МБТ в терміни, передбачені Уніфікованим клінічним протоколом [4].

Статистичну обробку проводили за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховували й визначали середній арифметичний показник та середньоквадратичне відхилення. Середні групові значення та дані оцінки вірогідності різниці вивчали за параметричними і непараметричними методами варіаційної й рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента—Фішера, U-критерію Уїлкоксона—Манна—Уїтні. Параметричні методи використовували під час обчислення даних клінічних досліджень і наслідків лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень (понад 30), які підлягали закону нормального розподілу Гауса. Критерій Стьюдента застосовували у разі рівномірного розподілу варіаційного ряду, Фішера — за нерівномірного. Методи непараметричної рангової статистики застосовували для обчислення невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону нормального розподілу. U-критерій Уїлкоксона—Манна—Уїтні ми застосували, бо він найсуворіший з усіх непара-

Таблиця 1. Ефективність лікування хворих на МРТБ із новими випадками або повторного лікування, котрим з анамнезу попередньо застосовували лише ПТП I ряду

Показник	Кількість хворих					
	1-а група (n = 40)		2-а група (n = 49)		Загалом (n = 89)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Припинення бактеріовиділення та загоєння каверн	15	37,5	21	42,9	36	40,4
Припинення бактеріовиділення та збереження каверн	22	55,0	22	44,9	44	49,4
Припинення бактеріовиділення загалом	37	92,5	45	91,8	82	92,1
Продовження бактеріовиділення	3	7,5	4	8,2	7	7,9
Виникнення побічних реакцій, що зумовили відміну ПТП	10	25,0	15	30,6	25	28,1
Виникнення побічних реакцій загалом	20	50,0	26	53,0	46	51,7

метричних критеріїв і є аналогом t-критерію для перевірки середніх значень. Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними, якщо 95,0 % довірчий інтервал був у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення ефективне лікування/невдача на момент отримання тесту чутливості МБТ до ПТП [2].

Задля вирішення питання доцільності застосування у хворих на РРТБ різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії розраховували показник вартість—ефективність відповідних режимів ІФХТ. Вартість—ефективність режиму хіміотерапії є відношенням показників абсолютної вартості режиму хіміотерапії щодо ефективності лікування туберкульозу (частота припинення бактеріовиділення). Абсолютна вартість режиму хіміотерапії — це вартість препаратів, які застосовують у режимі хіміотерапії за фіксований термін, розраховують його за цінами державної закупівлі ПТП. Режими хіміотерапії для розрахунку їх вартості—ефективності такі: I — ZMfxCmPasCfz — індивідуальний режим хіміотерапії згідно з тестом медикаментозної чутливості МБТ (5 ПТП I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервних); II — EZMfxCmPas EtCfz — індивідуальний режим хіміотерапії згідно з результатами тесту на медикаментозну чутливість МБТ (5 ПТП I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервних) та додатково 2 ПТП I та II ряду слабкої активності (етамбутол, етіонамід), до яких МБТ резистентні. ПТП вводили у режими хіміотерапії з розрахунку щоденного застосування їх у загально-терапевтичних дозах (на масу пацієнта понад 50 кг) перорально. За обох режимів канаміцин вводили внутрішньом'язово. Тривалість лікування — 8 міс (240 дб).

Ефективність терапії на момент завершення ІФХТ оцінювали за такими показниками: припинення бактеріовиділення та загоєння каверн; припинення бактеріовиділення та збереження каверн; припинення бактеріовиділення загалом; продовження бактеріовиділення; виникнення

побічних реакцій, що призвели до відміни ПТП; виникнення побічних реакцій загалом, що призвели до відміни ПТП або ліквідовані симптоматичними засобами.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

Ефективність лікування хворих на МРТБ із новими випадками або повторного лікування, котрим попередньо застосовували лише ПТП I ряду, представлено у табл. 1. У хворих на МРТБ із новими випадками захворювання або з повторним лікуванням, котрим, за даними анамнезу, призначали лише ПТП I ряду, у разі застосування режимів ХТ, за яких застосовували не менше 4 ПТП, до котрих збережено чутливість МБТ, та додатково 1—2 ПТП I та II ряду слабкої активності (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні, встановлено високу ефективність лікування: на момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося у 92,5 та у 91,8 % хворих, котрим застосовували лише ПТП I—II ряду, до яких збережено чутливість МБТ, та резервні. Побічні реакції виникали в однаковій кількості пацієнтів з груп порівняння.

Ефективність лікування хворих на МРТБ із випадками повторного лікування, котрим, за даними анамнезу, попередньо застосовували ПТП I—II ряду, відтворено у табл. 2. У хворих на МРТБ із випадками повторного лікування, котрим, за даними анамнезу, попередньо вводили ПТП I—II ряду, додаткове призначення ПТП I та II ряду слабкої активності (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні, не вплинуло на частоту припинення бактеріовиділення, яка у хворих 3-ї та 4-ї груп порівняння дорівнювала 75,9 і 77,3 % відповідно. Водночас у згаданого контингенту хворих ефективність лікування була на 16,6 та 14,5 % нижчою, ніж у хворих на МРТБ, котрим давали у минулому лише ПТП I ряду. Також треба зазначити, що у понад половини хворих виникали побічні

Таблиця 2. Ефективність лікування хворих на МРТБ із випадками повторного лікування, котрим з анамнезу попередньо застосовували ПТП I—II ряду

Показник	Кількість хворих					
	3-я група (n = 29)		4-а група (n = 22)		Загалом (n = 51)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Припинення бактеріовиділення та загоєння каверн	10	34,5*	2	9,1	12	23,5
Припинення бактеріовиділення та збереження каверн	12	41,4	15	68,2	27	52,9
Припинення бактеріовиділення загалом	22	75,9	17	77,3	39	76,5
Продовження бактеріовиділення	7	24,1	5	22,7	12	23,5
Виникнення побічних реакцій, що зумовили відміну ПТП	13	44,8	5	22,7	18	35,3
Виникнення побічних реакцій загалом	18	62,1	13	59,1	31	60,8

Таблиця 3. Ефективність лікування хворих на РРТБ із новими випадками або повторного лікування

Показник	Кількість хворих							
	5-а група (n = 34)		6-а група (n = 16)		7-а група (n = 10)		Загалом (n = 60)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Припинення бактеріовиділення та загоєння каверн	5	14,7	0	0	3	30,0	8	13,3
Припинення бактеріовиділення та збереження каверн	13	38,2	6	37,5	1	10,0	20	33,3
Припинення бактеріовиділення загалом	18	52,9	6	37,5	4	40,0	28	46,7
Продовження бактеріовиділення	16	47,1	10	62,5	6	60,0	32	53,3
Виникнення побічних реакцій, що зумовили відміну ПТП	7	20,6	4	25,0	3	30,0	16	26,7
Виникнення побічних реакцій загалом	14	41,2	10	62,5	6	60,0	34	56,7

реакції на ПТП, а у половини з них через це довелося відмінити препарати.

Показники ефективності лікування хворих на РРТБ із новими випадками або повторної терапії, котрим, за даними анамнезу, попередньо давали лише ПТП I ряду, представлено у табл. 3. У хворих на РРТБ додаткове призначення ПТБ I та II ряду слабкої активності (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні, до 5–6 ПТП I–II ряду, до яких збережено чутливість МБТ, або резервних, дало змогу підвищити ефективність лікування на 12,9 % без збільшення частоти побічних ефектів. У разі неможливості призначення 5–6 ПТП I–II ряду, до яких збережено чутливість МБТ, або резервних (через велику кількість ПТП I–II ряду, до яких МБТ резистентні, або з причини поганої переносності), додавання до 3–4 таких ПТП ще 3–4 ПТП I–II ряду, до яких визначено резистентність МБТ, дало змогу досягти однакової ефективності лікування (припинення бактеріовиділення у 40,0 % порівняно з 37,5 %) без збільшення частоти побічних ефектів.

Показники вартості—ефективності різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії для хворих на РРТБ наведено у табл. 4. Абсолютна вартість лікування одного хворого за різних режимів хіміотерапії у групах порівняння становила від-

повідно 53572,8 та 54530,4 грн, а співвідношення вартість—ефективність було у 1,3 разу меншим у разі застосування індивідуального режиму хіміотерапії за результатами тесту на медикаментозну чутливість МБТ (5 протитуберкульозних препаратів I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервних) та додатково 2 ПТП I та II ряду слабкої активності (етамбутол, етіонамід), до яких МБТ резистентні, порівняно з режимом хіміотерапії відповідно до результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ (5 ПТП I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервних).

Висновки

Додаткове призначення 1–3 ПТП I та II ряду слабкої активності (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні, до 4-компонентного режиму хіміотерапії із застосуванням препаратів, до котрих збережено чутливість МБТ, не сприяло вірогідному підвищенню ефективності лікування хворих на МРТБ. Простежується тенденція до збільшення частоти припинення бактеріовиділення на 12,9 % у хворих на ТБ із розширеною резистентністю МБТ до ПТП у разі додавання до 4-компонентного режиму хіміотерапії 1–3 ПТП I та II ряду слабкої активності (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні, порівняно з

Таблиця 4. Вартість—ефективність режимів хіміотерапії для хворих на РРТБ у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість, тис. грн	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість—ефективність
I — 8ZMfxCmPasCfz	240 діб × (0,27 грн × 4 табл. + 54,0 грн × 1 таб. + 120,0 грн + 3,29 грн × 12 г + 4,33 грн × 2 табл.)	53 572,8	40	1338,57
II — 8ZMfxCmPasCfzEtE	240 діб × (0,27 грн × 4 табл. + 54,0 грн × 1 таб. + 120,0 грн + 3,29 грн × 12 г + 4,33 грн × 2 табл. + 0,25 грн × 4 табл. + 1,33 грн × 3 табл.)	54 530,4	52,9	1030,82

пацієнтами, котрим призначали лише 4 та більше ПТП, до яких збережено чутливість МБТ ($p > 0,05$) — припинення бактеріовиділення досягли відповідно у 52,9 % хворих порівняно з 40,0 %. При цьому не спостерігали збільшення кількості побічних реакцій, що призвели до відміни ПТП у 20,6 % хворих порівняно з 30,0 % ($p > 0,05$).

У разі неможливого призначення хворим на ТБ із розширеною резистентністю МБТ до 5–6 ПТП I–II ряду, до яких збережено чутливість МБТ, або резервних (через велику кількість ПТП I–II ряду, до котрих МБТ резистентні, або погану переносність), додавання до 3–4 таких ПТП ще 3–4 ПТП I–II ряду, до яких визначено резистентність МБТ, дає змогу досяг-

ти однакової ефективності лікування (припинення бактеріовиділення у 40,0 і 37,5 % відповідно) без підвищення частоти побічних ефектів.

У хворих на РРТБ до ПТП показник вартість—ефективність у 1,3 разу менший у випадку застосування індивідуального режиму хіміотерапії за результатами тесту на медикаментозну чутливість МБТ (5 ПТБ I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервних) та додаткового призначення 2 ПТБ I та II ряду слабкої активності (етамбутол, етіонамід), до яких МБТ резистентні, порівняно з режимом хіміотерапії відповідно до результатів тесту на медикаментозну чутливість МБТ (лише 5 ПТБ I та II ряду, до яких МБТ чутливі, або резервних).

Список літератури

1. Загальнодержавна цільова соціальна програма протидії захворюванню на туберкульоз на 2012–2016 роки: Закон України № 5451-17 від 16.10.2012 р. — К., 2012. — 72 с.
2. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Моріон, 2000. — 320 с.
3. Про затвердження форм первинної облікової документації і форм звітності з хіміорезистентного туберкульозу та інструкцій щодо їх заповнення: Наказ МОЗ України від 07.03.2013 № 188. — К., 2013. — 90 с.
4. Ханюков Є.В. та ін. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: стандарт; МОЗ України. — К., 2012. — 167 с.
5. Chang K.C., Yew W.W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 // *Respirology*. — 2013. — Vol. 18. — P. 8–21.
6. Deun A.V., Maug A.K. 9-month standardized MDR-TB regimen in Bangladesh: an update // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union) Kuala Lumpur Malaysia 14–17 November 2012. — P. 42.
7. Global tuberculosis report 2012 // World Health Organization. — 2012. — 100 p.
8. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / World Health Organization (WHO). — Geneva, Switzerland, 2011. — P. 44.
9. Haxaire-Theeuwes M., Diacon A.H., Pym A. Use of bedaquiline (TMC-207) for treatment of MDR-TB // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union) Kuala Lumpur Malaysia 14–17 November 2012. — P. 43.
10. Jaramillo E., Falzon D., Wares F. et al. Rationale and limitations of the current recommendations of the World Health Organization for the treatment of MDR-TB // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union) Kuala Lumpur Malaysia 14–17 November 2012. — P. 42.
11. Kuaban C., Noeske J., Abena J.L. et al. 12-month standardized MDR-TB regimen: experience in Cameroon // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union) Kuala Lumpur Malaysia 14–17 November 2012. — P. 43.
12. Orenstein E.W. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 9. — P. 153–161.
13. Wells C. Delamanid: a promising new treatment for MDR-TB // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union) Kuala Lumpur Malaysia 14–17 November 2012. — P. 43.

Н.А. Литвиненко¹, С.А. Черенко¹, М.В. Погребная¹, Ю.А. Сенько¹, В.В. Давыденко¹, А.А. Рева¹,
Г.И. Барбова¹, Г.М. Роевко², С.П. Василенко³

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

²Луганский областной противотуберкулезный диспансер

³Хмельницкий областной противотуберкулезный диспансер

Рациональный выбор индивидуализированных режимов химиотерапии для больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам

Цель работы — определить оптимальные индивидуализированные режимы химиотерапии для больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с расширенной резистентностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам по составу, количеству противотуберкулезных препаратов для интенсивной фазы химиотерапии.

Материалы и методы. В рандомизированном контролируемом проспективном исследовании проанализированы результаты лечения 140 больных мультирезистентным туберкулезом и 60 с туберкулезом с расширенной резистентностью к противотуберкулезным препаратам. Больные мультирезистентным туберкулезом с новыми случаями и леченные в прошлом противотуберкулезными препаратами I ряда разделены на группы: 1-й (40 больных) назначали не менее четырех противотуберкулезных препаратов I и II ряда, к которым МБТ чувствительны, и дополнительно 1–3 препарата I и II ряда слабой активности, к которым микобактерии резистентны; 2-й (49 больных) — не менее четырех противотуберкулезных препаратов I и II ряда, к которым микобактерии чувствительны. Больным мультирезистентным туберкулезом, леченным в прошлом противотуберкулезными препаратами I и II ряда, принадлежащим к 3-й группе (29 пациентов), назначали не менее четырех противотуберкулезных препаратов I и II ряда, к которым МБТ чувствительны, и дополнительно — 1–3 препарата I и II ряда слабой активности, к которым МБТ резистентны. Больные 4-й группы (22 пациента) получали не менее четырех противотуберкулезных препаратов I и II ряда, к которым МБТ чувствительны. Больные туберкулезом с расширенной резистентностью составляли 5-ю, 6-ю и 7-ю группы. Пациентам 5-й группы (34 больных) назначали 5–6 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ, и добавляли к ним 1–2 противотуберкулезных препарата, к которым определяли резистентность МБТ. Пациентам 6-й группы (16 больных) назначали четыре противотуберкулезных препарата, к которым сохранена чувствительность микобактерий, и 3–4 препарата, к которым определяли резистентность их. Больные 7-й группы (10 пациентов) получали 5–6 противотуберкулезных препаратов, к которым была сохранена чувствительность МБТ.

Результаты и обсуждение. Показатель прекращения бактериовыделения у больных мультирезистентным туберкулезом на момент завершения интенсивной фазы химиотерапии колеблется от 92,5 до 75,9 % и не зависит от интенсификации химиотерапии за счет дополнительного назначения 1–3 противотуберкулезных препаратов I и II ряда, к которым МБТ резистентны. У больных туберкулезом с расширенной резистентностью прослеживалась такая тенденция: дополнительное назначение 1–2 противотуберкулезных препаратов, к которым МБТ резистентны, и дополнительное введение в курс лечения до 5–6 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность микобактерий, повышает эффективность терапии. Так, в 5-й группе бактериовыделение прекращается у 52,9 % больных, в 6-й и 7-й — соответственно у 37,5 и 40,0 % ($p > 0,05$). Показатель стоимость—эффективность лечения больных 5-й группы составил соответственно 1030,82 грн, то есть был в 1,3 раза меньше по сравнению с показателем 7-й (1338,57 грн).

Выводы. Больным мультирезистентным туберкулезом достаточно назначать не менее четырех препаратов, к которым сохранена чувствительность микобактерий. Больным туберкулезом с расширенной резистентностью следует назначать ежедневно по 6–7 противотуберкулезных препаратов и к 5 из них должна быть сохранена чувствительность микобактерий. Если невозможно назначить больным туберкулезом с расширенной резистентностью 5 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность микобактерий, к режиму химиотерапии к 3–4 противотуберкулезным препаратам с сохраненной чувствительностью микобактерий нужно добавлять 1–3 препарата, к которым они резистентны.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, туберкулез с расширенной резистентностью микобактерий, режим химиотерапии, прекращение бактериовыделения.

N.A. Lytvynenko¹, S.O. Cherenko¹, M.V. Pogrebna¹, Yu.O. Senko¹, V.V. Davydenko¹, O.A. Reva¹, G.I. Barbova¹, G.M. Roenko², S.P. Vasylenko³

¹SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Luhansk Regional Tuberculosis Dispensary, Luhansk, Ukraine

³Khmelnitsky Regional Tuberculosis Dispensary, Khmelnytsky, Ukraine

Rational choice of individualized chemotherapy regimens for multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis patients

Objective – to determine the optimal individualized chemotherapy regimens for patients with MDR-TB and extensively drug-resistant (XDR) TB in composition, the number of anti-TB drugs for the initial phase of chemotherapy (IP).

Materials and methods. Randomized, controlled, prospective study provides the results of treatment of 140 MDR-TB patients and 60 XDR-TB patients. New cases of MDR-TB or patients treated with the I line anti-TB drugs in the past were divided into 2 groups. The first group (40 patients) was administered at least 4 MTB susceptible anti-TB drugs and in addition to this 1–3 anti-TB drugs with low activity and MTB non-susceptible. The second group (49 patients) was administered at least 4 MTB susceptible anti-TB drugs. MDR-TB patients who previously received treatment including I and II line anti-TB drugs were divided into 2 groups: the third group (29 patients) was administered at least 4 MTB susceptible anti-TB drugs and in addition to this 1–3 anti-TB drugs with low activity and MTB non-susceptible; the fourth group (22 patients) was administered at least 4 MTB susceptible anti-TB drugs. XDR-TB patients were divided into 3 groups: The fifth group (34 patients) was administered 5–6 MTB susceptible anti-TB drugs and in addition to this 1–3 MTB non-susceptible anti-TB drugs, VI (16 patients) – 4 MTB susceptible anti-TB drugs and in addition to this 3–4 MTB non-susceptible anti-TB drugs, the seventh group (10 patients) was administered only 5–6 MTB susceptible anti-TB drugs.

Results and discussion. Sputum conversion in MDR-TB patients ranged from 92.5 % to 75.9 % and was independent of the supplemental assignment of MTB resistant anti-TB drugs. Supplementation of 1–3 MTB resistant to anti-TB drugs for XDR-TB patients increased the effectiveness of treatment: in group V in comparison to the VI and VII groups, sputum conversion were obtained in 52.9 % of patients to 37.5 % and 40.0 % of patients, respectively ($p > 0.05$). The cost-effectiveness of treatment in the V and VII group were 1030.82 UAN and 1338.57 UAN respectively.

Conclusions. MDR-TB patients treatment regimen as adequate when includes at least 4 MTB susceptible anti-TB drugs. XDR-TB patients should be prescribed 6–7 anti-TB drugs, 5 of them must be MTB susceptible. Failing to provide such adequate chemotherapy regimen one should prescribe regimen including 3–4 MTB susceptible anti-TB drugs and 1–3 MTB resistant to anti-TB drugs.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, extensively drug-resistant tuberculosis, chemotherapy regimen, sputum conversion.

Контактна інформація:

Литвиненко Наталія Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділення фтизіатрії
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел. (044) 275-41-33
E-mail: dr.lytvynenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 26 червня 2013 р.