



С.О. Черенко, Н.В. Гранкіна, М.В. Погребна

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

Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз

Мета роботи — вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії шести- і восьмимісячної тривалості під час лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ).

Матеріали та методи. У контрольованому дослідженні вивчали ефективність інтенсивної фази шести- і восьмимісячної тривалості під час лікування хворих з новими випадками МРТБ. Шестимісячну тривалість інтенсивної фази застосовано у 95 хворих на МРТБ (основна група), восьмимісячну — у 59 (група порівняння). Хворі груп порівняння не відрізнялися за випадком захворювання, поширеністю туберкульозного процесу та профілем медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу. В обох групах переважали пацієнти, в яких МРТБ діагностовано після повторного лікування (невдача першого курсу, перерване лікування, рецидиви), — відповідно 61,1 та 63,2 %. Оцінку ефективності лікування проводили на кінець інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії за конверсією харкотиння методом посіву. У дослідження брали тільки пацієнтів з відомим наслідком лікування на кінець основного курсу хіміотерапії і вилучили тих, хто перервав його в підтримувальну фазу.

Результати та обговорення. Конверсія харкотиння за культурою на кінець інтенсивної фази відбулася у 84,2 % хворих основної групи та у 81,4 % — контрольної ($p > 0,05$). Після завершення основного курсу хіміотерапії (через 24 міс) конверсію харкотиння продовжували визначати у 69,5 % хворих основної групи і у 66,1 % контрольної ($p > 0,05$). Відновилося бактеріовиділення під час підтримувальної фази або завершення основного курсу хіміотерапії відповідно у 14,7 і 15,3 % хворих ($p > 0,05$). Побічні реакції були у 37,9 % хворих основної групи і у 57,6 % контрольної ($p < 0,05$), зокрема вестибуло-ототоксичні — у 12,6 та 23,7 % ($p > 0,05$).

Висновки. Подовження інтенсивної фази хіміотерапії від 6 до 8 міс не впливає на наслідки лікування за частотою конверсії харкотиння на кінець як інтенсивної фази, так і основного курсу хіміотерапії, проте вірогідно збільшується кількість побічних реакцій. Шестимісячна тривалість інтенсивної фази хіміотерапії, як і восьмимісячна, забезпечують високу ефективність індивідуалізованого лікування хворих з новими випадками МРТБ наприкінці інтенсивної фази й після завершення основного курсу хіміотерапії. Виліковуються відповідно 69,5 та 66,1 % хворих.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, інтенсивна фаза хіміотерапії, ефективність лікування.

Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) характеризується низькою ефективністю, значною тривалістю й потребує застосування токсичніших препаратів [4, 5]. Експерти ВООЗ розробили нові підходи до лікування хворих на МРТБ, хоча вони не

мають достатньої доказової бази: інтенсивна фаза триває 8 міс, протягом якої застосовують парентеральні форми протитуберкульозних препаратів — аміноглікозиди [6]. Хворих на МРТБ лікують за індивідуалізованими режимами хіміотерапії (згідно з профілем медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу) із застосуванням 5–6 препаратів I і II ряду в інтенсивну фазу протягом 8 міс. Потім переходять на 4 пре-

парати ще 12 міс. Особливістю інтенсивної фази для хворих МРТБ є обов'язкове введення в схему лікування препаратів з групи аміноглікозидів (стрептоміцин, канаміцин, амікацин) або поліпептидів (капреоміцин), незалежно від чутливості мікобактерій туберкульозу до них [6]. Основною метою таких курсів лікування є протиепідемічний ефект, тобто припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз та запобігання виникненню або поширенню медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів. Негативним аспектом поліхіміотерапії є побічні реакції від протитуберкульозних препаратів, які володіють нейро-, ото-, гепато-, а також нефротоксичним ефектами, що також позначається на ефективності лікування пацієнтів і може бути причиною функціональних та органічних порушень [1]. Обмежена кількість протитуберкульозних (5 препаратів I ряду і 5 груп препаратів II ряду) не дає змоги коригувати лікування в разі виникнення побічних реакцій, і в багатьох випадках доводиться відмінити препарат або припинити терапію. Це негативно впливає на наслідки лікування хворих та сприяє розвитку медикаментозної резистентності [6].

Тривале застосування аміноглікозидів супроводжується високою частотою побічних реакцій, які виявляються втратою слуху та зниженням функції нирок. Вказані зміни є необоротними та призводять до інвалідизації хворих [1]. При цьому ефективність лікування хворих на МРТБ не підвищилася (вилікування досягають приблизно у 70,0 % випадків), а у хворих на РРТБ залишається низькою, що залишає епідеміологічну загрозу для оточення та знижує загальну ефективність лікування хворих на МРТБ [2].

Мета роботи – порівняння ефективності та безпечності шести- й восьмимісячної тривалості інтенсивної фази хіміотерапії у хворих на МРТБ.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Матеріали та методи

У контрольованому дослідженні вивчали ефективність інтенсивної фази шести- і восьмимісячної тривалості у процесі лікування хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу. Шестимісячну інтенсивну фазу призначили 95 хворим на МРТБ (основна група), восьмимісячну – 59 (група порівняння). У дослідження включено тільки пацієнтів з відомим наслідком лікування на кінець основного курсу хіміотерапії і вилучено тих, котрі перервали його в підтримувальну фазу.

Середній вік хворих основної групи становив $(34,5 \pm 1,6)$ року, контрольної – $(31,8 \pm 1,3)$ року ($p > 0,05$). У групах порівняння чоловіків було відповідно 61 (64,2 %) і 34 (57,6 %), решта – жінок ($p > 0,05$). У всіх хворих був новий випадок МРТБ. З уперше діагностованого туберкульозу встановлено його у 27 (28,4 %) пацієнтів основної групи та у 19 (32,0 %) – контрольної ($p > 0,005$), у решти пацієнтів – під час повторного лікування (невдалий перший курс, перерване лікування та рецидив туберкульозу). Отже, вірогідно переважали особи з повторним лікуванням. У 82 (86,4 %) хворих основної та у 51 (86,4 %) контрольної групи був деструктивний туберкульоз: одну каверну визначали відповідно у 44 (46,3 %) і 22 (37,3 %) хворих ($p > 0,05$), у решти виявлено по дві та більше каверн. Поширений туберкульозний процес був у 75 (78,9 %) хворих основної групи і 47 (79,7 %) – контрольної ($p > 0,05$). Таким чином, групи порівняння не відрізнялися за характером туберкульозного процесу.

У кожній групі пацієнтів встановлено резистентність МБТ до трьох і більше протитуберкульозних препаратів (ПТП) I та II ряду: відповідно до стрептоміцину – у 91 (95,8 %) і 55 (93,2 %) хворих ($p > 0,05$), до етамбутолу – у 61 (64,2 %) і у 38 (64,4 %) хворих ($p > 0,05$), до піразинаміду – у 45 (47,4 %) і 29 (49,2 %) хворих ($p > 0,05$), до фторхінолонів – у 18 (18,9 %) і 10 (16,9 %) хворих ($p > 0,05$), до канаміцину – у 15 (15,8 %) і 8 (13,6 %) хворих ($p > 0,05$), до капреоміцину – у 7 (7,4 %) і 3 (5,1 %) хворих ($p > 0,05$), до етіонаміду – у 45 (47,4 %) і 28 (47,5 %) хворих ($p > 0,05$), до парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) – у 4 (4,2 %) і 1 (1,7 %) хворого ($p > 0,05$). Отже, за профілем резистентності МБТ хворі груп порівняння не відрізнялися.

У індивідуалізовані режими хіміотерапії ввели ПТП із 5 груп, відповідно до результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ. Щоденно призначали по шість протитуберкульозних препаратів: піразинамід (незалежно від чутливості МБТ) + левофлоксацин або моксифлоксацин (за резистентності до офлоксацину) + капреоміцин або канаміцин (у разі чутливості до нього) + протіонамід (незалежно від чутливості МБТ) + циклосерин + ПАСК (незалежно від чутливості МБТ). Всі препарати призначали із розрахунку на 1 кг маси тіла, відповідно до Міжнародних рекомендацій [5].

Посів харкотиння хворих на туберкульоз із метою виділення резистентних штамів МБТ проводили на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі «ВАСТЕК-960». Дослідження проводили в лабораторії мік-

Таблиця. Ефективність лікування за конверсією харкотиння в разі шести- і восьмимісячної тривалості інтенсивної фази хіміотерапії у хворих на МРТБ

Термін лікування, міс	Основна група (n = 95)		Контрольна група (n = 59)	
	Абс.	%	Абс.	%
2	48	50,5	30	50,8
3	58	62,2	36	61,0
4	69	72,6	39	66,1
6	80	84,2	48	81,4
8	80	84,2	48	81,4
20	66	69,5	39	66,1

робіології ДУ «Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук НАМН України» (Свідоцтво про атестацію № ПТ – 475/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р.). Наслідки лікування за конверсією харкотиння за посівом оцінювали щомісяця протягом інтенсивної фази хіміотерапії, на момент завершення її (через 6 або 8 міс) та через 24 міс після завершення основного курсу хіміотерапії. Визначали частоту припинення бактеріовиділення (за даними методу мікроскопії та засіву), зникнення симптомів, розсмоктування інфільтративних та осередкових змін у легенях. Побічні реакції реєстрували за клінічними симптомами та лабораторними даними.

Оцінку вірогідності різниці середньоарифметичних групових значень показників визначали за параметричними та непараметричними методами варіаційної й рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента—Фішера, U-критерію Уїлкоксона—Манна—Уїтні. За рівень вірогідності приймали значення показника вірогідності різниці між групами (p) менше 0,05.

Результати та обговорення

Ефективність лікування за конверсією харкотиння за культурою наведено у таблиці.

Через 2 міс інтенсивної фази бактеріовиділення припинилося у половини хворих обох груп. У подальшому протягом інтенсивної фази динаміка припинення бактеріовиділення була подібною в групах порівняння. Конверсія харкотиння відбувалася до 6 міс лікування включно в обох групах. Після цього випадків припинення бактеріовиділення не було у групі як із шести-, так і восьмимісячною тривалістю інтенсивної фази.

Після завершення інтенсивної фази під час підтримувальної або після основного курсу хіміотерапії відновилося бактеріовиділення (за

даними посіву) у 14 (14,7 %) хворих основної групи і у 9 (15,3 %) контрольної (p > 0,05). Отже, після завершення основного курсу хіміотерапії позитивний результат було втрачено у частини хворих. Вилікувалися 69,5 % хворих основної групи і 66,1 % контрольної, що вважається високим результатом, за оцінкою ВООЗ, оскільки сучасні режими хіміотерапії не забезпечують стерилізаційної дії в зоні туберкульозного ураження [5]. Результати лікування втрачаються після завершення основного курсу хіміотерапії порівняно з інтенсивною фазою навіть у клінічних випробуваннях нових протитуберкульозних препаратів. Так, якщо індивідуалізований режим хіміотерапії з уведенням нового протитуберкульозного препарату бедаквіліну забезпечив конверсію харкотиння після інтенсивної фази у 79 % хворих, то після завершення основного курсу хіміотерапії цей показник становив лише 62 %. У групі порівняння ці показники становили відповідно 58 і 44 % [3]. Отже, можна зробити висновок, що в нашому дослідженні отримано високі результати лікування у хворих з новими випадками МРТБ.

У основній групі побічні реакції спостерігали у 36 (37,9 %) хворих, у тому числі у 12 (12,6 %) хворих — ототоксичні під час інтенсивної фази з використанням аміноглікозидів/капреоміцину. У контрольній групі кількість побічних реакцій була вірогідно більшою — у 34 (57,6 %) хворих (p < 0,05), у тому числі вестибуло-ототоксичних реакцій — у 14 (23,7 %), хоча значення показників за частотою цих побічних реакцій вірогідно не відрізнялося (p > 0,05).

Висновки

Подовження інтенсивної фази хіміотерапії від 6 до 8 міс не впливає на наслідки лікування за частотою конверсії харкотиння на кінець як інтенсивної фази, так і основного курсу хіміотерапії, проте вірогідно збільшується кількість випадків побічних реакцій.

Список літератури

1. Фещенко Ю.І. та ін. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз // Укр. пульмонолог. журн.— 2008.— № 4.— С. 8–13.
2. Chang K., Yew W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 // Respiriology.— 2013.— Vol. 18.— P. 8–21.
3. Diacon A.H. et al. Randomized pilot trial of eight-week isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effectiveness of drug resistance // Antimicrob. Agents Chemother.— 2012.— Vol. 56, N 6.— P. 3271–3276.
4. Evan W. Orenstein et al. Treatment outcome among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis.— 2009.— Vol. 9.— P. 153–161.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013.— WHO: Geneva, 2013.— 216 p.
6. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update.— WHO: Geneva, 2011.— 33 p.

С.А. Черненко, Н.В. Гранкина, М.В. Погребная

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

Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии при лечении больных с мультирезистентным туберкулезом

Цель работы — изучение эффективности интенсивной фазы химиотерапии шести- и восьмимесячной продолжительности при лечении больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ).

Материалы и методы. В контролируемом исследовании изучали эффективность интенсивной фазы шести- и восьмимесячной продолжительности при лечении больных с новыми случаями МРТБ. Шестимесячная продолжительность интенсивной фазы была применена у 95 больных с МРТБ (основная группа), восьмимесячная — у 59 (группа сравнения). Больные в группах сравнения не отличались по случаю заболевания, распространенности туберкулезного процесса и профилю медикаментозной резистентности микобактерий туберкулеза. В обеих группах преобладали пациенты, у которых МРТБ диагностирован после повторного лечения (неудача первого курса, прерванное лечение, рецидивы), — соответственно у 61,1 и 63,2 %. Оценку эффективности лечения проводили на конец интенсивной фазы и основного курса химиотерапии по конверсии мокроты методом посева. В исследование включены только пациенты с известным результатом лечения на конец основного курса химиотерапии и исключены те, которые прервали лечение в поддерживающую фазу.

Результаты и обсуждение. Конверсия мокроты по посеву на конец интенсивной фазы произошла у 84,2 % больных основной группы и у 81,4 % — контрольной ($p < 0,05$). После завершения основного курса химиотерапии (через 24 мес) конверсию мокроты продолжали определять у 69,5 % больных основной группы и у 66,1 % контрольной ($p < 0,05$). Возобновление бактериовыделения в поддерживающую фазу или после завершения основного курса химиотерапии произошло соответственно у 14,7 и 15,3 % больных ($p < 0,05$). Побочные реакции были у 37,9 % больных основной группы и 57,6 % контрольной ($p < 0,05$), в том числе вестибуло-ототоксические — у 12,6 и у 23,7 % ($p > 0,05$).

Выводы. Удлинение интенсивной фазы химиотерапии с 6 до 8 мес не влияет на результаты лечения по частоте конверсии мокроты на конец как интенсивной фазы, так и основного курса химиотерапии, однако достоверно увеличивается количество побочных реакций. Шестимесячная продолжительность интенсивной фазы химиотерапии, как и восьмимесячная, обеспечивают высокую эффективность индивидуализированного лечения больных с новыми случаями МРТБ в конце интенсивной фазы и после завершения основного курса химиотерапии. Излечиваются соответственно 69,5 и 66,1 % больных.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, интенсивная фаза химиотерапии, эффективность лечения.

S.O. Cherenko, N.V. Grankina, M.V. Pogrebna

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

Duration of intensive phase chemotherapy in treatment the patients with multidrug-resistant tuberculosis

Objective – to study of the effectiveness of the 6- and 8-month intensive phase of chemotherapy, intreatment the patients with MDRTB.

Materials and methods. In a controlled study investigated the efficacy of intensive phase of 6- and 8-month duration in the treatment of patients with new cases of multidrug-resistant tuberculosis. 6-month duration of the intensive phase was applied in 95 patients with MDRTB (study group), 8-month duration – in 59 patients (control group). The patients in the comparison groups did not differ on the case of the disease, the spread of tuberculous process and MBTdrug resistance profile. In both groupsdominated thepatients with retreatment cases (failure I course, interrupted treatment, recurrences) – respectively in 61.1 and 63.2 % of patients. Evaluate the effectiveness of the treatment was carried out at the end of the intensive phase and the main course of chemotherapy for sputum conversion by culture. The study included only those patients who have known the result of treatment at the end of the basic course of chemotherapy and excluded patients who discontinued treatment in the continuation phase.

Results and discussion. In the study the sputum conversion at the end of the intensive phase occurred in 84.2 % of patients, in the control group – in 81.4 % of patients ($p < 0.05$). After completion of the basic course of chemotherapy (24 months) continues to define the sputum conversion in 69.5 % of patients in the study group and in 66.1 % of patients in the control group ($p < 0.05$). The sputum reconversion in the continuation phase or after completion of the basic course of chemotherapy was respectively 14.7 and 15.3 % of patients ($p < 0.05$). Adverse reactions were 37.9 % in the study group and in 57.6 % of patients in the control group ($p < 0.05$), including the vestibular-ototoxic – in 12.6 and 23.7 % of patients ($p > 0.5$).

Conclusions. Lengthening the duration of intensive phase of chemotherapy with 6 to 8 months does not affect the results of treatment by the frequency sputum conversion as at the end of the intensive phase, and at the end of the basic course of chemotherapy, but significantly increases the number of adverse reactions. 6-month duration of the intensive phase of chemotherapy, as well as the 8-month provide high efficiency of the individualized treatment of patients with new cases MDR TB – cure is achieved, respectively in 69.5 % and 66.1 % of patients.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, duration of intensive phase of chemotherapy, treatment effectiveness.

Контактна інформація:

Черенько Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. відділення фтизіатрії
03680, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел. (044) 275-41-33.
E-mail: scherenko5@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 7 вересня 2015 р.