

© М. В. ПОГРЕБНА, 2013

М. В. Погребна

## ПРОФІЛЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”

Мета. Встановити профіль медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ).

Матеріали та методи. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у хворих на РРТБ залежно від випадку захворювання вивчали в рандомізованому ретроспективному дослідженні, в якому взяли участь 113 пацієнтів.

Результати. “Новий випадок” захворювання спостерігався в 6,2 % хворих. 75 (66,3 %) пацієнтів мали “повторне лікування до 2-х років”, “повторне лікування протягом 2-х років та більше” мали 31 (27,4 %) хворий. Резистентність МБТ до стрептоміцину зустрічалась у 96,4 %, етамбутолу – у 67,2 % та етіонаміду – у 60,2 % хворих. Резистентність до піразинаміду та ПАСКу в меншій кількості випадків – 36,6 % та 21,2 % відповідно. Серед хворих на туберкульоз із РРТБ резистентність до стрептоміцину, етамбутолу, етіонаміду, капреоміцину, канаміцину була встановлена у однакової кількості хворих незалежно від випадку захворювання.

Висновки. Мала кількість “нових випадків” захворювання у хворих на РРТБ свідчить про значний ризик виникнення розширеної резистентності у випадку попереднього протитуберкульозного лікування в анамнезі. У переважної більшості хворих з РРТБ виявляють резистентність до 7 і більшої кількості протитуберкульозних препаратів – у 64,6 %, що не дозволяє застосовувати адекватний режим хіміотерапії з числа протитуберкульозних препаратів 1–4 груп.

Ключові слова: профіль медикаментозної резистентності МБТ, нові випадки захворювання, повторне лікування.

### ВСТУП

Однією з найбільш загрозливих проблем в лікуванні туберкульозу на сучасному етапі є його резистентні форми, а саме мультирезистентний туберкульоз та його найбільш несприятлива форма – туберкульоз із розширеною резистентністю [1]. Згідно даних ВООЗ, всесвітній рівень резистентності коливається від 6% до 65%, частота первинної резистентності до одного протитуберкульозного препарату (ПТП) становить приблизно 10,4 %, до 4 ПТП – 0,2 %. Частота вторинної резистентності до якого-небудь ПТП становить в середньому 36,0 %, до всіх 4 ПТП – 4 %, мультирезистентності – 13,0 %. [2,3]. В Україні існує несприятлива епідеміологічна ситуація з туберкульозу [4], резистентність серед вперше виявлених хворих коливається від 7 % до 20 %, повторні випадки – від 30 % до 75 % [5]. Лікування хворих МРТБ асоціюється з високою частотою невдалого лікування особливо у випадках РРТБ. За даними літератури ефективного лікування у хворих цієї категорії досягають відповідно в 65–70,0 % та 30–50 % випадків [6–7].

## ФТИЗИАТРІЯ

Мета дослідження - встановити профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у хворих на РРТБ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У рандомізованому ретроспективному дослідженні взяли участь 113 хворих на РРТБ, які лікувались в 2 терапевтичному відділенні ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України" з 2007 по 2012 роки. Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб. У всіх пацієнтів визначали бактеріовиділення методом посіву та були дані ТМЧ. У 34 (30,1 %) пацієнтів була 1 каверна, у 77 (68,1 %) – множинні каверни в легенях. Туберкульозний процес був поширеним у 99 (87,6 %) хворих з ураженням однієї або обох легень. Вік хворих становив  $(32,1 \pm 0,8)$ , переважали чоловіки – 68 (60,2 %).

Оцінка достовірності відмінностей вивчалась за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Робота виконана за кошти державного бюджету.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі пацієнти, що увійшли в дослідження були розподілені за випадком захворювання, згідно реєстраційних груп визначених за анамнезом попереднього лікування або результату когортного аналізу попереднього лікування. З "новим випадком" було 7 (6,2 %) осіб, 75 (66,3 %) пацієнтів мали "повторне лікування до 2-х років", серед них рецидив у 16 (14,1 %); "лікування після перерви" – 8 (7,1 %) хворих; "лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії" – 22 (19,5 %) пацієнти, "лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії" – 29 (25,7 %) хворих. "Неефективне лікування протягом 2-х років та більше" мали 31 (27,4 %) хворий.

Найбільша кількість пацієнтів спостерігалась серед пацієнтів із "повторним лікуванням до 2 років" – 66,3 %, набагато менше з "новими випадками" – 6,2 % та неефективним лікуванням протягом 2-х років та більше – 27,4 % хворих.

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на РРТБ до ПТП I-II ряду наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на РРТБ до ПТП I-II ряду

| Препарат до якого визначена резистентність МБТ з будь-якої комбінації | Кількість хворих з РРТБ, n=113 |      |
|---|--------------------------------|------|
|   | Абс.                           | %    |
| Стрептоміцин  | 109                            | 96,4 |
| Етамбутол   | 76                             | 67,2 |
| Піразинамід   | 41                             | 36,3 |
| Етіонамід   | 68                             | 60,2 |
| ПАСК  | 24                             | 21,2 |
| Канаміцин   | 98                             | 86,7 |
| Капреоміцин   | 44                             | 38,9 |

Серед хворих з РРТБ частіше всього (крім HRQ) зустрічається резистентність МБТ до стрептоміцину – у 96,4 % хворих, канаміцину – 86,7 %, етамбутолу – у 67,2 % та етіонаміду – у 60,2 % хворих. Резистентність до піразинаміду, ПАСКу та капреоміцину зустрічається в меншій кількості випадків – у 36,6 %, 21,2 % та 38,9 % хворих відповідно.

Серед хворих на РР ТБ резистентність до стрептоміцину, етамбутолу, етіонаміду, капреоміцину, канаміцину була встановлена у однакової кількості хворих незалежно від випадку захворювання. Резистентність до 5 ПТП визначена у 13 (11,5 %) хворих при поступленні, у 7 з них в процесі лікування збільшилась кількість препаратів до яких визначається резистентність з 5-ти до 6-7. До 6 ПТП визначена стійкість у 27 (23,9 %), та до 7 препаратів та більше у 73 (64,6 %) пацієнтів.

### ВИСНОВКИ

У хворих на РРТБ “новий випадок” захворювання спостерігався лише в 6,2 % випадків, що свідчить про значний ризик виникнення РРТБ у випадку протитуберкульозного лікування в анамнезі. Серед хворих з РРТБ частіше всього зустрічається резистентність МБТ до стрептоміцину – у 96,4 %, етамбутолу – у 91,1 % та етіонаміду – у 69,0 % хворих. Резистентність до піразинаміду та ПАСКу зустрічається в меншій кількості випадків 36,6 % та 21,2 % відповідно. Серед хворих на РР ТБ резистентність до стрептоміцину, етамбутолу, етіонаміду, капреоміцину, канаміцину була встановлена у однакової кількості хворих незалежно від випадку захворювання. У переважної більшості хворих з РРТБ виявляють резистентність до 7 і більшої кількості протитуберкульозних препаратів – у 64,6 %, що не дозволяє застосовувати адекватний режим хіміотерапії з числа протитуберкульозних препаратів 1–4 груп.

Перспектива подальшого розвитку: подальші дослідження цієї проблеми необхідні для вибору оптимальних схем хіміотерапії при лікуванні хворих з РРТБ.

### Література

1. Лепшина С.М. Проблемы химиорезистентного туберкулеза на современном этапе. Архив клинической экспериментальной медицины. 2008, 1: 77-80.

2. World Health Organization. Global tuberculosis control :WHO report 2011. World Health Organization. Geneva, 2012: 9-27.

3. Chiang C. Y., Yew W.W. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2009, 13 (3): 304– 311.

4. Бялик Й. Б. та ін. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень. Укр. пульмонолог. журн. 2010, 1: 43–46.

5. Разнатовська О.М. та ін. Ефективність поліхіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Патологія. 2010, 7 (3): 116-118.

6. Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Результаты стационарного этапа лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в условиях севера. Туберкулез и болезни легких. 2011, 4.

7. Kwon Y. S. et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Clin. Infect. Dis. 2008, 47 (4): 496–502.

М. В. Погребная

## Профиль медикаментозной резистентности микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью

ГУ “Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины”

Цель. Установить профиль медикаментозной резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

Материалы и методы. Профиль медикаментозной резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных с ШЛУ в зависимости от случая заболевания изучали в рандомизированном ретроспективном исследовании, в котором приняли участие 113 больных.

Результаты. “Новый случай” заболевания наблюдался у 6,2 % больных. Резистентность МБТ к стрептомицину выявили у 96,4 %, этамбутолу – у 91,1% и этионамиду – у 69,0% больных. Резистентность к пиразинамиду и ПАСКу в меньшем числе случаев – 36,6 % и 21,2 % соответственно. Резистентность к стрептомицину, этамбутолу, этионамиду, капреомицину, канамицину установлена у одинакового количества больных независимо от случая заболевания. У большинства больных с ШЛУ выявляют резистентность к 7 и более противотуберкулезным препаратам – в 64,6 %.

Выводы. Малое количество “новых случаев” заболевания у больных с ШЛУ свидетельствует о значительном риске возникновения расширенной резистентности в случае предварительного противотуберкулезного лечения в анамнезе. У подавляющего большинства больных с ШЛУ определяют резистентность к 7 и более противотуберкулезным препаратам – в 64,6 %, что не позволяет применять адекватный режим химиотерапии из числа противотуберкулезных препаратов 1–4 групп.

Ключевые слова: профиль медикаментозной резистентности МБТ, новые случаи заболевания, повторное лечение.

M. V. Pohrebna

## Profile of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis in patients with extensively drug-resistant tuberculosis

State Institution “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Objective. To establish the drug resistance profile in Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs of first and second lines in patients with extensively drug-resistant tuberculosis (XDRTB).

Materials and methods. There was carried out a randomized retrospective investigation, which included 113 patients, in order to study the profile of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs of first and second lines in patients with XDRTB depending on TB cases.

Results. “New case” disease was observed in 6,2 % of patients. 75 (66.3%) patients had a “re-treatment up to 2 years”, “re-treatment for 2 years and over” were 31 (27.4%) patients. MBT

resistance to streptomycin occurred in 96,4%, ethambutol – in 91,1% and ethionamide – in 69,0% of patients. Resistance to pyrazinamide and p-aminosalicylic acid occurred in fewer cases – 36,6% and 21,2% respectively. Resistance to streptomycin, ethambutol, ethionamid, capreomycin, kanamycin was determined at the same number of patients, regardless of cases.

Conclusions. A small number of “new cases” of disease in patients with drug-resistant indicates a significant risk of extended resistance in the case of prior TB treatment history. The majority of patients with XDR tuberculosis are determined to be resistant to 7 or more anti-TB drugs – in 64,6%, which prevents the use of an adequate chemotherapy regimen of anti-TB drugs of the 1-4 groups.

Key words: profile of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis, new cases, re-treatment.

© Ю.О. СЕНЬКО, 2013

Ю.О. Сенько

## ПРОФІЛЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ДУ „Національний інститут фізіїатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського  
Національної академії медичних наук України”

Мета. Встановити профіль медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ).

Матеріали та методи. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у хворих на МРТБ залежно від випадку захворювання вивчали в рандомізованому ретроспективному дослідженні, в якому взяли участь 382 пацієнтів.

Результати. Виявили, що найвищий рівень резистентності до стрептоміцину – у 88,2% випадків, на другому місці – до протіонаміду/етіонаміду – 52,1%, далі до – етамбутолу – 40,8%, піразинаміду – 35,3%, канаміцину – 28,8%. До фторхінолонів, капреоміцину, парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) медикаментозну резистентність МБТ виявляють з невисокою частотою – відповідно у 14,9%, 2,9%, 3,9%. Частота медикаментозної резистентності МБТ до цих препаратів не залежить від випадку МРТБ.

Висновки. Стрептоміцин втрачає своє значення для лікування хворих на МРТБ.

В стандартних режимах хіміотерапії слід використовувати піразинамід, капреоміцин, фторхінолони і парааміносаліцилову кислоту, оскільки до цих препаратів визначають невисокий рівень медикаментозної резистентності МБТ.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, профіль медикаментозної резистентності МБТ

### ВСТУП

Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів розглядається як самостійна проблема сучасної фізіїатрії та негативно впливає на ефективність лікування і епідемічну обстановку по туберкульозу

препаратів, рослинної сировини, фармацевтичної освіти, належних аптечної, регуляторної, публікаційної та інженерної практик, гармонізованих з європейським і міжнародним законодавством.

### Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків: PIPEГ. 2001. (із доповненням 1 від 2004 р., доповненням 2 від 2008 р., доповненням 3 від 2010 р., доповненням 4 від 2011 р.).
2. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України, затверджений на VII Національному з'їзді фармацевтів України, що відбувся 15–17 вересня 2010 року.
3. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96ВР (із змінами; в редакції від 16.10.2012).
4. Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів» від 08.09.2011 № 3718-VI.
5. Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011»2020 роки, затверджена наказом МОЗ України від 13.09.2010 № 769.
6. Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: <http://moz-docs.kiev.ua>.
7. Публічна інформація Міністерства охорони здоров'я України. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
8. Публічна інформація Державної служби України з лікарських засобів. – Режим доступу: <http://www.diklz.gov.ua>.
9. Сайт «Законодавство України». Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua>.
10. М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов, В. Стеців, Ю. Підпружников Стандартизація фармацевтичної продукції. Харків: Морион. 2012.

С.Г. Убогов

## О проблеме нормативно-правового регулирования вопросов качества лекарственных средств в условиях евроинтеграции Украины

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Вступление. Сегодня в Украине происходит процесс развития и гармонизации отечественной законодательной и нормативной базы, регламентирующей вопросы качества лекарственных средств, с законодательством Европейского Союза.

Цель. Анализ этапов развития, современного состояния и проблем нормативно-правового регулирования в сфере обеспечения качества лекарственных средств в условиях евроинтеграции Украины.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования использованы научные публикации, публичная информация органов государственной власти и научно-технических учреждений, нормативно-правовые акты и нормативные документы, которые регулируют вопросы обеспечения качества лекарственных средств. При проведении исследований использованы методы: системно-обзорный, библиографический, исторический.

Результаты. В работе охарактеризованы этапы развития, современное состояние и проблемы нормативно-правового регулирования в сфере обеспечения качества лекарственных средств в Украине. Показано, что развитие национальной нормативно-правовой базы в сфере обеспечения качества лекарственных средств осуществляется в направлении ее гармонизации с европейским законодательством и регламентирования фармацевтической деятельности на всех этапах жизненного цикла лекарственных средств. Определено, что заданием, которое необходимо решить в ближайшей перспективе, является внедрение в Украине комплекса руководств по фармаконадзору, биологическим препаратам, растительному сырью, фармацевтическому образованию, надлежащим аптечной, регуляторной, публикационной и инженерной практикам, гармонизированным с европейским и международным законодательством.

Выводы. Анализ этапов становления и современного состояния нормативно-правовой базы Украины в сфере обеспечения качества лекарственных средств свидетельствует о ее активном развитии в направлении гармонизации с европейским законодательством и регламентирования фармацевтической деятельности на всех этапах жизненного цикла лекарственных средств. Заданием, подлежащим решению в ближайшей перспективе, является внедрение в Украине комплекса руководств по фармаконадзору, биологическим препаратам, растительному сырью, фармацевтическому образованию, надлежащим аптечной, регуляторной, публикационной и инженерной практикам, гармонизированным с европейским и международным законодательством.

Ключевые слова: лекарственные средства, обеспечения качества, нормативно-правовые акты, нормативные документы, надлежащая практика, евроинтеграция.

S.H. Ubohov

### The problem of normative legal regulation of the aspects of drugs quality in eurointegration of Ukraine

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. At present the process of the development and harmonization of national legislative and normative base in the sector of drugs quality assurance with the legislation of European Union take place in Ukraine.

Aim. Analysis of the stages of development, modern state and problems of the normative legal regulation in the sector of drugs quality assurance in eurointegration of Ukraine.

Materials and methods. As the materials of the research there were used scientific publications, public information of the bodies of state authority and scientific and technical establishments, normative legal acts and documents in the sector of drugs quality assurance. When investigating there were used the following methods: system overview, bibliographic, historical.

Results. There were characterized stages of the development, modern state and problems of the normative legal regulation in the sector of drugs quality assurance in Ukraine. It is shown that the development of national normative legal base in the sector of drugs quality assurance is carried out in the direction of its harmonization with the European legislation and regulation of pharmaceutical activity at all the stages of life cycle of drugs. It is determined that the issue of implementation in Ukraine of complex guidances on biological preparations, herbal substance, good practice of pharmacological supervision, pharmaceutical education, pharmaceutical, regulatory, publication and engineering practice, harmonized with the European and international legislation, is to be solved in the nearest prospect.

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

Conclusions. The analysis of the stages of the formation and modern state of normative legal base of Ukraine in the sector of drugs quality assurance show its active development in the direction of harmonization with the European legislation and regulation of pharmaceutical activity at all the stages of life cycle of drugs. The task which is to be solved in the nearest prospect is the implementation in Ukraine of complex guidances on biological preparations, herbal substance, good practice of pharmacological supervision, pharmaceutical education, pharmaceutical, regulatory, publication and engineering practice, harmonized with the European and international legislation.

Key words: drugs, quality assurance, normative legal acts, normative documents, good practice, eurointegration.