

СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ

С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. У 46 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень вивчали клінічну ефективність 2 способів застосування ципрофлоксацину — ступінчастого (внутрішньовенний і пероральний) і перорального.

У хворих на мультирезистентний туберкульоз проведення ступінчастої терапії із застосуванням ципрофлоксацину дозволяє досягти достовірно більш високих результатів за основними показниками ефективності лікування — припинення бактеріовиділення, зникнення клінічних проявів захворювання і розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін у легенях на відміну від перорального прийому препарату.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз легень, ступінчаста терапія, ципрофлоксацин.

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

С.А. Черенько, Е.Р. Тарасенко

Резюме. У 46 больных с мультирезистентным туберкулезом легких изучали клиническую эффективность 2 способов применения ципрофлоксацина — ступенчатого (внутривенный и пероральный) и перорального.

У больных с мультирезистентным туберкулезом ступенчатая терапия с применением ципрофлоксацина позволяет достичь достоверно более высоких результатов по основным показателям эффективности лечения — прекращению бактериовыделения, исчезновению клинических проявлений заболевания и рассасыванию инфильтративных и очаговых изменений в легких, в отличие от перорального приема препарата.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, ступенчатая терапия, ципрофлоксацин.

SEQUENTIAL THERAPY WITH CIPROFLOXACIN IN MULTI-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

S.O. Cherenko, O.R. Tarasenko

Summary. In 46 patients with multi-resistant pulmonary tuberculosis we studied the clinical effectiveness of 2 methods of administration of ciprofloxacin: sequential (i.v. followed by oral) and oral alone. In this category of patients a sequential combination therapy using ciprofloxacin was more effective (based on the analysis of major effectiveness variables — sputum abacillation, clinical recovery, pulmonary lesions involution) than conventional oral therapy with ciprofloxacin.

Key words: multi-resistant pulmonary tuberculosis, sequential therapy, ciprofloxacin.

Адреса для листування:

Черенько Світлана Олександрівна
03680, Київ, узвіз Протасів Яр, 7
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Відомо, що ефективність антимікробної терапії залежить від способу введення препарату [1, 12]. При внутрішньовенних інфузіях забезпечується точне дозування, що не залежить від стану травного тракту, тобто абсорбції, а також досягається швидкий ефект з утворенням максимальних концентрацій. При тяжких інфекціях перевагу надають парентеральному введенню антибіотиків. У численних роботах, присвячених питанням лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, ми не знайшли даних щодо порівняння ефективності різних методів введення фторхінолонів. У всіх роботах і рекомендаціях з цього питання відзначено, що фторхінолони застосовують перорально. Це пояснюється тим,

що ципрофлоксацин і офлоксацин швидко всмоктуються при пероральному прийомі, мають високу біодоступність (85 і 96 % відповідно) і через 1–1,5 год утворюють максимальні концентрації в крові [5, 11]. Але у пацієнтів з пірексією, із захворюваннями шлунка або з хронічним перебігом туберкульозу абсорбція зі шлунка може бути порушеною [8, 13]. При внутрішньовенному введенні в крові утворюються більш високі концентрації препарату незалежно від стану організму хворого, що сприяє його проникненню в тканини і може бути ефективним при тяжких формах туберкульозу [10, 12]. До того ж, при пірексії, яку, як правило, визначають у пацієнтів у перші місяці хвороби, погіршується всмоктування препаратів зі шлунка. Так, при внутрішньовен-

ному введенні ципрофлоксацину в дозі 0,4 г його максимальна концентрація в крові через 1 год складала 4,1 мг/л, тоді як при пероральному прийомі в дозі 0,75 г — 3,6 мг/л [5, 9, 10]. Порівняння ефективності фторхінолонів, введених різними способами, є дуже актуальним, оскільки на сьогодні ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз залишається невисокою і кожен додатковий фактор, який здатний її підвищити, заслуговує на увагу.

При лікуванні багатьох інфекцій широко запроваджують ступінчасту терапію з послідовним застосуванням ліків парентеральним і пероральним шляхом [6].

Враховуючи 2-етапне лікування туберкульозу (інтенсивний і підтримувальний етапи) і потребу в тривалому застосуванні фторхінолонів (до 18 міс) у хворих на мультирезистентний туберкульоз, можна припустити, що ступінчаста терапія з послідовним застосуванням препаратів внутрішньовенно і перорально, є оптимальним методом лікування. В Україні для ступінчастої терапії при мультирезистентному туберкульозі доступні для використання ципрофлоксацин і офлоксацин, які випускаються у формі розчину для інфузій і таблеток.

Мета дослідження — порівняння клінічної ефективності 2 способів застосування ципрофлоксацину при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз — ступінчастого (внутрішньовенний і пероральний) і перорального.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було організоване як відкрите рандомізоване порівняльне. За єдиним протоколом обстежено 46 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, які перебували на лікуванні у відділенні фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. Одним з основних критеріїв включення пацієнтів у дослідження була наявність пірексії (фебрильної температури тіла), за якої абсорбція препаратів із шлунка може бути порушена [13]. Фебрильну температуру тіла відзначають при прогресуючих, поширених, деструктивних формах туберкульозу із інтоксикаційним синдромом, виділенням мультирезистентних МБТ (резистентних як мінімум до комбінації ізоніазиду й рифампіцину), що швидко розмножуються (рясний ріст у середовищі Левенштейна—Йенсена через 14–28 днів).

Вік хворих становив $32,6 \pm 4,7$ року, переважали чоловіки — 18 (75,0%), тривалість захворювання складала $2,3 \pm 0,4$ року. Туберкульозний процес характеризувався наявністю каверн (більше 3), масивними казеозними, інфільтративними й вогнищевими змінами в обох легенях, вираженим інтоксикаційним синдромом (фебрильна температура тіла, підвищення рівня нейтрофілних лейкоцитів і ШОЕ у периферійній крові).

Основні клініко-рентгенологічні ознаки туберкульозного процесу, наявність та масивність

бактеріовиділення (методом флотації й посіву), показники клінічних аналізів крові, сечі, біохімічного дослідження крові (рівень білірубину, активність АЛТ) оцінювали на початку дослідження і кожні 2 міс хіміотерапії до завершення основного курсу лікування (12 міс).

Використовували ципрофлоксацин (Ципролет виробництва компанії «Dr. Reddy's», Індія). Пацієнтів за принципом випадковості розділили на групи. До 1-ї групи включили 23 осіб, у яких ципрофлоксацин у дозі 0,2 г застосовували ступінчасто: на інтенсивному етапі протягом перших 2 міс лікування — внутрішньовенно крапельно (протягом 30 хв) 2 рази на день у сполученні з етіонамідом у разовій добовій дозі 0,5 г, піразинамідом — 2 г, канаміцином — 1 г, етамбутолом — 1,6 г. На підтримувальному етапі протягом 10 міс ципрофлоксацин застосовували у біоеквівалентній дозі перорально до їди по 0,5 г 2 рази на добу у сполученні з етіонамідом у разовій добовій дозі 0,5 г, піразинамідом — 2 г, етамбутолом — 1,6 г. У 23 хворих 2-ї групи ципрофлоксацин у дозі 0,5 г як на інтенсивному, так і на підтримувальному етапі застосовували перорально 2 рази на добу. Протитуберкульозна терапія була однаковою в обох групах.

Відповідно до протоколу дослідження клінічну ефективність лікування оцінювали за комплексом клініко-рентгенологічних і мікробіологічних показників за такими критеріями: зникнення клінічних симптомів хвороби; припинення бактеріовиділення (бактеріоскопічно й бактеріологічно); регресія каверн, інфільтративних і казеозних змін у легенях; стан без змін; погіршення. У всіх хворих з фебрильною температурою тіла визначали бактеріостатичну активність крові (БАК) після різних способів введення ципрофлоксацину в біоеквівалентних дозах. Для цього використовували загальноприйнятий метод серійних розведень у рідкому поживному середовищі Проскауера—Бека, щоб визначити біологічно активні концентрації ципрофлоксацину в крові. У визначений час з вени брали по 3 мл крові і розводили її в 2–256 разів у рідкому поживному середовищі. Потім різні розведення крові засівали молодією плівкою стандартного лабораторного штаму МБТ H37Rv. Пробірки з цією речовиною вміщували в термостат на 12–13 днів. Відсутність до цього строку навіть невеликої плівки свідчило про повний бактеріостаз. Поверхня середовища в контрольних пробірках заростала культурою МБТ. Величину БАК оцінювали по найбільш високому розведенню крові, при якому ще спостерігалась затримка росту МБТ. Затримку росту в розведеннях 1:2 та 1:4 розцінювали як низьку активність, в розведенні 1:8 і 1:16 — як середню, а в розведенні 1:32 — 1:64 і вище — як високу активність. Концентрацію ципрофлоксацину в крові розраховували за допомогою мікробіологічного методу — величину БАК помножували на

показник максимальної інгібуючої концентрації (МІК) препарату [7].

Безпеку лікування оцінювали за частотою виникнення побічних явищ і змінами показників лабораторних досліджень.

Дані клінічного і бактеріологічного обстеження, а також результати лікування пацієнтів обробляли та обчислювали за допомогою методів рангової статистики з використанням інтегрованого пакета для статистичного аналізу «Statistica v.5.5A». Порівняння середніх групових значень та оцінку достовірності відмінностей визначали із застосуванням U-критерію Уїлкоксона — Манна — Уїтні [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих з пірексією визначали концентрацію ципрофлоксацину в крові при внутрішньовенному введенні (0,2 г) і пероральному застосуванні (0,5 г).

На рисунку наведені криві «концентрація — час» і площа під кривою «концентрація — час» (AUC — area under the curve) після введення ципрофлоксацину різними шляхами.

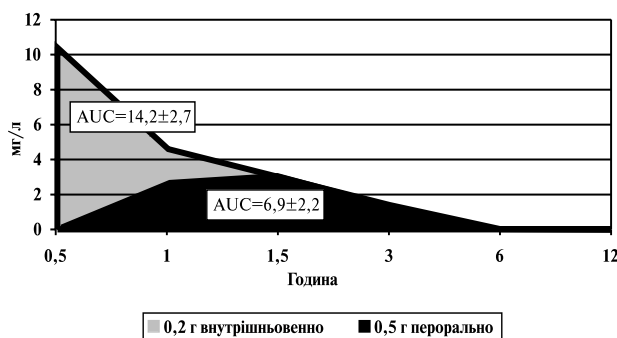


Рисунок. Площа під кривою «концентрація — час» (AUC)

Згідно з даними рисунку, при внутрішньовенному введенні ципрофлоксацину величина AUC була більша, ніж при пероральному прийомі, що сприяло накопиченню препарату в легенях: відповідно ($14,2 \pm 1,7$) і ($6,9 \pm 1,2$) мг/л·год, що вірогідно відрізняється ($p < 0,05$). AUC ципрофлоксацину при внутрішньовенному введенні була більша внаслідок того, що препарат створював пік концентрації одразу після введення — 10,4 мг/л, тоді як при пероральному прийомі через 30 хв концентрація препарату була значно нижча — 0,2 мг/л. Через 1 год після внутрішньовенного введення ципрофлоксацину концентрація залишалася високою — 4,6 мг/л, а при пероральному прийомі — 2,8 мг/л, що вірогідно нижче. Пік концентрації (3,2 мг/л) при пероральному прийомі ципрофлоксацину утворюється через 1,5 год та вірогідно не перевищує пік концентрації при внутрішньовенному введенні. Через 3 год концентрація при внутрішньовенному введенні й пероральному прийомі вірогідно не відрізнялася — 1,4 і 2,5 мг/л відповідно. Далі концентрація препарату протягом 6 год повільно знижувалася до 0,02 і 0,08 мг/л при обох способах введення. Тобто більша площа під кривою

«концентрація — час» утворювалася при внутрішньовенному введенні (в основному протягом 1-ї години), коли в крові підтримувалася висока концентрація препарату.

Більша величина AUC сприяє більшому накопиченню препарату в паренхімі легень, що важливо на інтенсивному етапі лікування, коли МБТ активно розмножуються. Важливою характеристикою антимікробної дії препарату є не тільки МІК, але й умови реалізації бактерицидного ефекту. Антимікробна дія ізоніазиду залежить від концентрації препарату й тривалості його контакту з МБТ [2, 3, 14]. Антимікробна дія рифампіцину залежить тільки від концентрації препарату, тоді як термін контакту з МБТ не має суттєвого значення [3]. За результатами дослідження, проведеного на інфікованій МБТ культурі легень, встановлено, що бактериостатична дія фторхінолонів по відношенню до МБТ залежить від концентрації препарату і тривалості контакту з МБТ [2]. При внутрішньовенному введенні фторхінолонів бактериостатична концентрація в крові створювалася швидше (через 30 хв), термін контакту препарату з МБТ у високій концентрації подовжувався (до 3 год). Бактеріостатичний ефект фторхінолонів визначається не тільки їх бактериостатичною активністю по відношенню до МБТ, але й властивостями препарату, його здатністю проникати й накопичуватись в патологічно змінених тканинах легень, альвеолярних макрофагах і фагоцитах [5, 6, 11].

Отже, можна зробити висновок, що при внутрішньовенному застосуванні препарату в крові досягаються високі бактериостатичні концентрації впродовж більш тривалого періоду (до 3 год), на відміну від перорального прийому, коли високі бактериостатичні концентрації по відношенню до МБТ створюються в крові протягом 1,2–2 год, що важливо на інтенсивному етапі хіміотерапії за наявності МБТ, які активно розмножуються.

Дані щодо ефективності хіміотерапії у хворих 1-ї і 2-ї груп, яким призначали ципрофлоксацин ступінчасто і перорально після 2 і 8 міс лікування, наведені в таблиці.

Через 2 міс з початку лікування у 22 (95,6%) хворих 1-ї групи і у 16 (69,6%) — 2-ї досягнуто позитивного клінічного і рентгенологічного ефекту ($p < 0,05$). З них в 11 (47,8%) хворих 1-ї групи і у 5 (21,7%) — 2-ї відзначено зникнення клінічних симптомів ($p < 0,05$). Через 8 міс лікування у 17 (73,9%) хворих 1-ї групи відбулося припинення бактеріовиділення, у 18 (78,2%) — повне розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін у легенях, тоді як серед хворих 2-ї групи — у 10 (43,5%) і 10 (43,5%) відповідно, що вірогідно менше ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих 1-ї групи, яким призначали ципрофлоксацин ступінчасто, досягнуто значно кращих результатів за найважливішими показниками ефективності лікування: припинення бактеріовиділення, роз-

Показники ефективності хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз через 2 і 8 міс від початку лікування

Показник	1-ша група (n=23)				2-га група (n=23)			
	2 міс від початку лікування		8 міс від початку лікування		2 міс від початку лікування		8 міс від початку лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Зникнення клінічних симптомів	11	47,8*	18	78,2*	5	21,7	11	47,8
Припинення бактеріовиділення	-		17	73,9*	-		10	43,5
Повне розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін	-		18	78,2*	-		10	43,5
Регресія каверн	-		15	62,5*	-		8	34,8
Загоєння каверн	-		7	30,4	-		4	17,4
Стан без змін	1	4,3*	1	4,3	7	30,4	5	21,7
Погіршення	0		0		1	4,3	0	

* Показник вірогідно відрізняється від такого у хворих 2-ї групи.

смоктування інфільтративних і вогнищевих змін у легенях і зникнення клінічних проявів захворювання. Перевагу ступінчастої терапії можна пояснити тим, що на інтенсивному етапі лікування, коли відбувається активне розмноження МБТ, у крові досягаються високі концентрації ципрофлоксацину впродовж більш тривалого часу, завдяки чому термін контакту препарату з МБТ подовжується майже вдвічі.

Переносимість хіміотерапії була задовільною. У хворих не виявлено виражених побічних реакцій, що б потребувало відміни хіміотерапії. У 8 (34,7%) пацієнтів 1-ї групи і у 6 (26,0%) — 2-ї відзначали диспепсичні розлади, що проявлялися нудотою й зниженням апетиту. Негативних змін показників лабораторних досліджень не виявлено.

Досягнуті результати свідчать про перевагу ступінчастої терапії із застосуванням ципрофлоксацину над його пероральним прийомом.

ВИСНОВКИ

При внутрішньовенному введенні ципрофлоксацину в крові хворих на мультирезистентний туберкульоз легень утворюються високі концентрації препарату впродовж більш тривалого часу, ніж при пероральному застосуванні. Проведення ступінчастої терапії із застосуванням ципрофлоксацину дозволяє досягти достовірно більш високих результатів лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, ніж при пероральному прийомі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. (1996) Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Москва, 175 с.
2. Куничан А.Д., Соколова Г.В., Шапатова М.Н. (1994) Действие антибактериальных препаратов на рост МБТ в условиях модели первичной туберкулезной инфекции легкого в культуре ткани. Пробл. туберкулеза, 5: 40–43.
3. Куничан А.Д., Мошюкина Т.Н., Соколова Т.Б., Шапатова М.Н. (1997) Бактерицидное действие максаквина на МБТ. Пробл. туберкулеза, 1: 53–55.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич Н.Н. (2001) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Морион, Киев, 320 с.
5. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. (1998) Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. Биоинформ, Москва, 351 с.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (2000) Антибактериальная терапия. Фармединфо, Москва, 191 с.
7. Хоменко А.Г., Коротаев Г.А., Каминская А.А. (1983) Химиотерапия больных туберкулезом легких. Метод. рекомендации. Москва, 79 с.
8. Barnes P.F., Chan L.S., Wong S.F. (1987) The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle, 68: 255–259.
9. Bergan T. (1988) Pharmacokinetics of fluorinated quinolones. Andriole. Acad. Press, 154 p.
10. Campoli-Richards D.M., Monk J.P., Price A. et al. (1988) Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs, 35: 373–447.
11. Davis R., Markham A., Balfour J.A. (1996) Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability. Drugs, 51(6): 1021–1069.
12. Gibert C.L., Seiler M., Job L. et al. (1990) Intravenous and oral ciprofloxacin in the therapy of serious infections. Diagnost. Microb. and Infect. Dis., 13: 173–176.
13. Kiblawi S.O., Stonehill R.B., Norton J. (1981) Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis., 20: 123–125.
14. Rosentiel N., Adam D. (1994) Quinolone antibacterials. An update of therpharmacology and therapeutic use. Drugs, 47: 872–901.