

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕТАМБУТОЛУ В СУПОЗИТОРІЯХ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

В.П. Мельник, О.І. Брантова

Київський медичний інститут Української асоціації народної медицини, Київ

Резюме. Представлено дані щодо визначення клінічної ефективності Етамбутолу гідрохлориду виробництва «Монфарм»(Україна) у формі ректальних супозиторіїв по 0,4 г, який може знайти широке застосування як протитуберкульозний засіб для лікування хворих на туберкульоз легень при утрудненому вживанні препаратів *per os*. У клінічному дослідженні брали участь 102 вперше виявлених хворих з інфільтративним та дисемінованим туберкульозом легень із супутньою патологією органів травлення. Для порівняння визначали ефективність Етамбутолу виробництва «Борщагівський ХФЗ» (Україна) у формі таблеток по 0,4 г. Встановлено, що Етамбутолу гідрохлорид у ректальних супозиторіях краще переноситься хворими на туберкульоз легень із супутньою патологією органів травлення, а за ефективністю не поступається препарату порівняння.

Ключові слова: туберкульоз легень, патологія органів травлення, лікування, ефективність, етамбутол в ректальних супозиторіях.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТАМБУТОЛА В СУПОЗИТОРИЯХ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В.П. Мельник, Е.И. Брантова

Резюме. Представлены данные клинического определения эффективности Этамбутола гидрохлорида производства «Монфарм» (Украина) в форме ректальных суппозиторий по 0,4 г, который может найти широкое применение как противотуберкулезное средство для лечения больных туберкулезом легких с затрудненным употреблением препаратов *per os*. В клиническом исследовании участвовали 102 впервые выявленных больных с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с сопутствующей патологией органов пищеварения. Для сравнения определяли эффективность Этамбутола производства «Борщаговский ХФЗ» (Украина) в форме таблеток по 0,4 г. Установлено, что Этамбутола гидрохлорид в суппозиториях лучше переносится больными туберкулезом легких с сопутствующей патологией органов пищеварения, а по эффективности не уступает препарату сравнения.

Ключевые слова: туберкулез легких, патология органов пищеварения, лечение, эффективность, этамбутол в ректальных суппозиториях.

EFFICACY OF ETHAMBUTOL FORMULATED AS RECTAL SUPPOSITORIES IN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCOMITANT GASTRO-INTESTINAL TRACT DISORDERS

V.P. Melnik, O.I. Brantova

Summary. The results of clinical study of the efficacy of ethambutol formulated as rectal suppositories (0,4 g, produced by «Monfarm», Ukraine) were presented. A clinical study was carried out in 102 patients with pulmonary tuberculosis with difficulties of oral administrations of medicines. Ethambutol in tablets (0,4 g produced by «Borschagivsky CPF», Ukraine) was chosen as a comparator. The obtained results allowed concluding, that both study medicines had been similarly effective. In fact, Ethambutol in suppositories had better tolerability profile in the patients with gastro-intestinal disorders.

Key words: pulmonary tuberculosis, gastro-intestinal disorders, treatment, efficacy, ethambutol rectal suppositories.

Адреса для листування:

Брантова Олена Іванівна
02175, Київ, Харківське шосе, 121/3
Київський медичний інститут
Української асоціації народної медицини

ВСТУП

У світі почалася пандемія туберкульозу. Епідемія туберкульозу в Україні, зареєстрована в 1995 р., з кожним роком невпинно зростає і стала національною медико-соціальною проблемою [3]. За останні роки захворюваність на туберкульоз

підвищилася в 2 рази, а смертність — в 2,5 разу [1]. Причиною цього є недостатня ефективність лікування [2, 4].

Підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень є актуальною проблемою сьогодення і значною мірою залежить від

резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів, переносимості ліків тощо.

Особливої уваги потребують пацієти із супутніми захворюваннями органів травлення, адже більшість протитуберкульозних препаратів вони приймають внутрішньо. У зв'язку з цим використовують методики парентерального (внутрішньом'язово, внутрішньовенно струйно чи крапельно) та ендоректального введення ліків. Введення протитуберкульозних препаратів ендоректально залишається обмеженим через їх незручність та «неестетичність», як вважають хворі.

Проведені нами раніше порівняльні дослідження ефективності та переносимості етамбутолу в формі ректальних супозиторіїв та таблеток довели кращу переносимість препарату в супозиторіях у порівнянні з таблетованою формою, особливо у пацієнтів із захворюваннями шлунка, але таких хворих було недостатньо, щоб достовірно підтвердити такий висновок [6].

Мета дослідження — вивчення клінічної ефективності етамбутолу у формі ректальних супозиторіїв у лікуванні хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією органів травлення.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворих розподілили на дві групи: основну (82 пацієнта — 50 чоловіків і 32 жінки) і контрольну (20 пацієнтів — 13 чоловіків і 7 жінок). За статтю, віком, клінічною формою туберкульозу, його поширеністю, супутніми захворюваннями та ступенем тяжкості перебігу туберкульозу групи були співставними.

Хворі основної групи отримували етамбутол в ректальних супозиторіях. Вік хворих основної групи був в середньому 34 роки (від 18 до 59), контрольної — 33 роки (від 18 до 51).

Інфільтративний туберкульоз легень діагностували у 60 (73%) хворих основної групи та у 15 (75%) — контрольної, дисемінований туберкульоз у фазі інфільтрації — у 22 (27%) та 5 (25%), деструктивний — у 42 (51%) і 10 (50%) хворих відповідно. Бактеріовиділення за допомогою бактеріоскопічного методу виявлено у 43% пацієнтів основної та у 45% — контрольної групи, а за методом посіву на поживні середовища, в тому числі з використанням методики MGIT, — у 60% хворих обох груп. Схема обстеження хворих передбачала використання клінічних, лабораторних та інструментальних методів.

Перед лікуванням та по завершенні двохмісячного і чотирьохмісячного курсу інтенсивної терапії хворим проводили:

- об'єктивне обстеження (огляд, опитування);
- клініко-рентгенологічне дослідження;
- дослідження мокротиння на наявність МБТ;
- загальний аналіз крові та сечі;
- біохімічний аналіз крові (активність аланін-амінотрансферази та аспартатамінотрансферази,

лужної фосфатази, вміст білірубину, сечовини, креатиніну);

- дослідження функції зовнішнього дихання, фіброгастроскопію (за показаннями).

В кінці кожного місяця проводили:

- огляд, опитування хворих;
- оцінку самопочуття пацієнтів;
- дослідження мокротиння на наявність МБТ;
- загальний аналіз крові та сечі;
- біохімічний аналіз крові.

Супутні захворювання виявлені в усіх хворих як основної, так і контрольної групи. Переважали хронічний гастрит з підвищеною кислотністю (у 51 та 45% хворих відповідно) та пептична виразка шлунка (у 43 та 35% хворих відповідно), а у решти хворих мала місце пептична виразка дванадцятипалої кишки (у 6 та 20% хворих відповідно).

Пацієнтам основної і контрольної груп призначали інтенсивний курс хіміотерапії з використанням 4 протитуберкульозних препаратів: ізоніазид у дозі 5 мг/кг внутрішньом'язово, стрептоміцину сульфат — 0,75–1 г внутрішньом'язово, рифампіцин — 10 мг/кг в капсулах внутрішньо і етамбутол у дозі 25 мг/кг. Пацієнтів основної групи лікували етамбутолом (Етамбутолу гідрохлорид, «Монфарм», Україна) у формі ректальних супозиторіїв, контрольної — етамбутолом у формі таблеток (Етамбутол, «Борщагівський ХФЗ», Україна).

За необхідності проводили патогенетичну та симптоматичну терапію (препарати для серцево-судинної системи, гепатопротектори, обволікальні та в'яжучі засоби — альмагель тощо).

Тривалість лікування становила 4 міс (108–124 дні).

В попередньому дослідженні [6] нами було встановлено, що антимікобактеріальна активність етамбутолу в таблетках і в ректальних супозиторіях була однаковою. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) препарату (найнижча доза препарату, за якої повністю затримується ріст півки МБТ на поживному середовищі) становила 5 мкг/мл.

У 20 хворих була також досліджена бактеріостатична активність (БАК) після прийому тест-دوزи 0,4 г етамбутолу в ректальних супозиторіях та у 15 хворих після прийому тест-دوزи 0,4 г етамбутолу в таблетках. У попередньому дослідженні [6] було виявлено, що БАК у пацієнтів основної і контрольної груп не відрізнялася, але тенденція до зниження БАК препарату відзначена в осіб із захворюваннями шлунка. Ці дані були недостовірні внаслідок незначної кількості хворих із супутньою патологією органів травлення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Повну чутливість МБТ до всіх протитуберкульозних препаратів виявлено у 93% пацієнтів основної групи та у 85% — контрольної. Резистентність до ізоніазиду встановлено у 3 (4%) хво-

рих основної і в 1 (5%) — контрольної групи, до стрептоміцину сульфату — у 3 (4%) та у 2 (10%) відповідно. Різниця у частоті лікарської чутливості та резистентності МБТ між досліджуваними групами була недостовірною.

БАК етамбутолу у формі ректальних супозиторіїв була дещо вищою порівняно з БАК препарату у формі таблеток у тій самій дозі (0,4 г) ($p < 0,05$). БАК препарату при вживанні етамбутолу в таблетках становила 1:16–1:32 (рідко 1:64), тоді як при ректальному введенні вона частіше була 1:32–1:64 (рідко 1:16). Цей феномен можна пояснити обволікальною дією альмагелю, з одного боку, і підвищеною кислотністю шлунка — з іншого, а інколи прийомом препарату в недостатній дозі внаслідок блювання у хворого.

У всіх хворих виявлено інтоксикаційний синдром різного ступеня вираженості. Частота і строки усунення інтоксикації у хворих обох груп суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$).

Ефективність лікування оцінювали за обсягом та швидкістю розсмоктування інфільтрації, вогнищ дисемінації, загоєння каверн та припинення бактеріовиділення.

Через 3 міс лікування бактеріовиділення припинилося у 47 (94%) із 50 хворих основної групи та в 11 (92%) із 12 — контрольної. Бактеріовиділення у хворих основної групи припинилося на 0,92 міс раніше, ніж в контрольній ($p > 0,05$). Через 1 міс після початку лікування бактеріовиділення припинилось у 43 (86%), через 2 міс — у 3 (6%), через 3 міс — в 1 (2%) хворих основної групи, в контрольній групі — у 7 (58%), 2 (17%) і 2 (17%) відповідно. Відмінності між групами за частотою припинення бактеріовиділення через 1–3 міс лікування недостовірні.

Через 2 міс після хіміотерапії каверн не виявлено у 10 (24%) із 42 хворих основної групи і в 1 (10%) із 10 — контрольної, через 4 міс — у 13 (31%) і 3 (30%) відповідно ($p > 0,05$).

В цілому за 4 міс лікування каверни загоїлись у 23 (55%) хворих основної групи і у 4 (40%) — контрольної ($p > 0,05$). В середньому строки загоєння каверн становили $3,1 \pm 0,12$ міс в основній групі і $3,5 \pm 0,15$ міс — в контрольній ($p > 0,05$).

Отже, порівнюючи частоту, строки детоксикації і загоєння каверн у хворих обох груп, можна зробити висновок, що результати лікування Етамбутолом у формі ректальних супозиторіїв і таблеток суттєво не відрізнялись, але терміни досягнення ефекту були дещо коротші при використанні супозиторіїв, особливо щодо припинення бактеріовиділення і частоти загоєння деструкції.

Переносимість препарату оцінювали за 5-бальною шкалою [4, 5]:

- 1) відсутність побічної дії;
- 2) добра переносимість: незначно виражені побічні ефекти, що не впливали на стан пацієнта і не вимагали відміни препарату;

- 3) задовільна переносимість: наявні побічні ефекти, що впливали на стан пацієнта, але це не потребувало відміни препарату;
- 4) незадовільна переносимість: побічні ефекти, що справляли значний негативний вплив на стан хворого і вимагали відміни препарату;
- 5) вкрай незадовільна переносимість, що потребувало відміни препарату і проведення медикamentозного лікування.

Вираженість побічної дії препарату оцінювали за суб'єктивними симптомами та об'єктивними даними, отриманими під час лікування. Враховували динаміку показників лабораторних досліджень, частоту і характер побічних реакцій.

Побічні явища (нудота, блювання, відчуття важкості в шлунку, біль в проекції шлунка) відмічались у 12 (60%) хворих контрольної групи і в 10 (12%) — основної ($p < 0,05$).

Незадовільна переносимість препарату мала місце у 4 хворих контрольної групи (16 балів), задовільна — у 6 (18 балів), добра — у 2 (4 бали). У 8 хворих (8 балів) побічної дії препарату не відзначено. Таким чином, переносимість етамбутолу (внутрішньо) була оцінена в 46 балів, тобто в середньому $2,3 \pm 0,18$ бала на кожного хворого.

В основній групі незадовільна переносимість внаслідок нудоти та блювання у хворих зареєстрована у 3 пацієнтів (12 балів), задовільна — у 6 (18 балів), і добра — в 1 (2 бали). У решти (72 хворих) не відзначено побічної дії препарату. Переносимість Етамбутолу при використанні його у формі ректальних супозиторіїв була оцінена в 104 бали, що становить $1,27 \pm 0,07$ бала на хворого, тобто у 2 рази краща, ніж в контрольній групі ($p < 0,001$).

ВИСНОВКИ

За даними досліджень встановлено, що етамбутол у формі ректальних супозиторіїв краще переноситься хворими на туберкульоз легень із супутньою патологією органів травлення та не поступається за ефективністю етамбутолу у формі таблеток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Москаленко В.Ф., Феценко Ю.І. (2001) Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років. Укр. пульмонолог. журн., 1: 5 — 8.
2. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Деркач О.В., Речкіна О.О. (2000) Питання епідеміології та програмний принцип боротьби з туберкульозом в сучасних умовах. Укр. пульмонолог. журн., 3: 5 — 8.
3. Мельник В.М. (2000) Туберкульоз в Україні: состояние, проблемы и прогноз (медико-статистические исследования). Пробл. туберкулеза, 5: 28 — 31.
4. Черенько С.О. (2001) Антибактеріальна терапія хворих на туберкульоз легень з полірезистентними мікобактеріями туберкульозу. Дис. ... д-ра мед. наук, 322 с.
5. Вікторов О.П. (1994) Основні принципи організації клінічних випробувань лікарських засобів. Ліки, 5: 4 — 7.
6. Мельник В.П., Брантова О.І. (2001) Клінічна ефективність та безпека застосування етамбутолу в супозиторіях для лікування хворих на туберкульоз легень. Укр. хіміотерапевт. журн., 2: 36 — 39.