

ЕФЕКТИВНІСТЬ ОФЛОКСАЦИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПРОГРЕСУЮЧИМИ ФОРМАМИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

С.О. Черенько, О.В. Іванкова, Н.А. Литвиненко, О.А. Журило, Ж.Е. В'ялих

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. У відкритому проспективному рандомізованому дослідженні за участю 36 хворих із прогресуючими поширеними деструктивними формами мультирезистентного туберкульозу легень визначали бактеріостатичну активність крові у відношенні мікобактерій туберкульозу (МБТ) і клінічну ефективність офлоксацину. Встановлено, що після прийому препарату в дозі 0,4 г в крові протягом 3 год створюється висока бактеріостатична концентрація, яка знижується до середнього рівня через 6 год. Хіміотерапія із застосуванням офлоксацину дозволила припинити прогресування туберкульозу у 100% хворих з мультирезистентними МБТ і досягти значного клініко-рентгенологічного покращання в перші 2 міс лікування.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз легень, прогресуючий туберкульоз легень, офлоксацин.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОФЛОКСАЦИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

С.А. Черенько, Е.В. Иванкова, Н.А. Литвиненко, А.А. Журило, Ж.Э. Вялых

Резюме. В открытом проспективном рандомизированном исследовании с участием 36 больных с прогрессирующими распространенными деструктивными формами мультирезистентного туберкулеза легких определяли бактериостатическую активность крови в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) и клиническую эффективность офлоксацина. Установлено, что после приема препарата в дозе 0,4 г в крови через 3 ч создается высокая бактериостатическая концентрация, которая снижается до среднего уровня через 6 ч. Химиотерапия с использованием офлоксацина позволила остановить прогрессирование туберкулеза у 100% больных с мультирезистентными МБТ и достичь значительного клинико-рентгенологического улучшения в первые 2 мес лечения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, прогрессирующий туберкулез легких, офлоксацин.

EFFICACY OF OFLOXACIN IN TREATMENT OF PROGRESSIVELY WORSE FORMS OF MULTIDRUG RESISTANT LUNG TUBERCULOSIS

S.O. Cherenko, O.V. Ivankova, N.A. Litvinenko, O.A. Zhurilo, Gh.E. Vyaliy

Summary. In open prospective randomised research included 36 patients with progressively worse disseminated destructive lung tuberculosis were studied bacteriostatic activity of blood against Mycobacterium tuberculosis (MBT) and clinical efficiency of ofloxacin. It is established, that the drug create in blood high bacteriostatic concentration during 3 hours after dosed 0,4 g, which is reduce up to moderate level after 6 hours. Using of ofloxacin allowed to remove growing progressively worse of tuberculosis at 100 % of the patients with multidrug resistant MBT and to achieve significant clinical and radiological improvement for first 2 months of treatment.

Key words: multidrug resistant tuberculosis, advanced tuberculosis lung, ofloxacin.

Адреса для листування:

*Черенько Светлана Олександрівна
03680, Київ-110, узвіз Протасів Яр, 7
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України*

ВСТУП

Труднощі лікування хворих з прогресуючими формами туберкульозу легень зумовлені швидким розмноженням мікобактерій туберкульозу (МБТ), масивними інфільтративно-казеозними змінами в легенях, численними деструкціями легеневої тканини, вираженим інтоксикаційним синдромом. Інтенсивна хіміотерапія з використанням 5 протитуберкульозних препаратів I ряду не завжди ефективна, часто на фоні лікування продовжується прогресування хвороби, що призводить до летальних наслідків [1]. При мультирезистентності МБТ

лікування таких хворих значно ускладнюється. При мультирезистентності до 4–6 протитуберкульозних препаратів, коли терапевтичні можливості значно обмежені, важливим стає кожний фактор, що може вплинути на туберкульозний процес [2]. Серед протитуберкульозних препаратів II ряду найбільш активними у відношенні МБТ є офлоксацин і ципрофлоксацин [3], тільки цих представників фторхінолонів відносять до протитуберкульозних препаратів II ряду [4].

Зважаючи на те, що при прогресуючих формах туберкульозу МБТ активно розмножуються,

одним з основних принципів хіміотерапії туберкульозу є створення в крові максимальної концентрації антимікобактеріальних препаратів [5]. Ципрофлоксацин і офлоксацин при пероральному прийомі швидко всмоктуються, мають високу біодоступність (85 і 96% відповідно) і через 1–1,5 год утворюють максимальну концентрацію в крові [6]. Але у пацієнтів із пірексією, яку відзначають в перші місяці хвороби, або із захворюваннями шлунка, або з хронічним перебігом туберкульозу абсорбція із шлунка може бути утрудненою [7].

Бактеріостатичні концентрації фторхінолонів у відношенні МБТ в крові у хворих з прогресуючими формами туберкульозу з вираженим інтоксикаційним синдромом не визначали. Вивчення цього питання є дуже актуальним, оскільки призначення з перших днів ефективного режиму хіміотерапії, який забезпечує досягнення високих бактеріостатичних рівнів препаратів в крові у відношенні МБТ, є життєво необхідним для таких хворих.

Метою даного дослідження було визначення бактеріостатичної активності крові (БАК) у відношенні МБТ і клінічної ефективності офлоксацину при лікуванні хворих з прогресуючими деструктивними формами мультирезистентного туберкульозу легень.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За єдиним протоколом відкритого проспективного рандомізованого дослідження обстежені 36 хворих із прогресуючими поширеними деструктивними формами туберкульозу легень, яких лікували у відділенні фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. Одними з основних критеріїв включення пацієнтів у дослідження була наявність поширеного деструктивного процесу в обох легенях (наявність більше 3 каверн), ознак прогресування (інтоксикаційний синдром — фебрильна температура тіла протягом 2 тиж і більше, запальна реакція з боку периферичної крові; поява нових вогнищ, фокусів інфільтрації і деструкцій у легеневій тканині), виділення мультирезистентних МБТ (резистентних як мінімум до комбінації ізоніазиду і рифампіцину), що швидко розмножуються (рясний ріст на поживному середовищі Левенштейна–Йенсена через 14–28 днів).

Основні клініко-рентгенологічні ознаки туберкульозного процесу, наявність та масивність бактеріовиділення, визначені за допомогою методу флотації й посіву, показники клінічних аналізів крові, сечі, біохімічного дослідження крові (рівень білірубину, активність АЛТ) оцінювали на початку дослідження і через 2 міс хіміотерапії.

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) офлоксацину у відношенні МБТ проводили з використанням стандартного лабораторного штаму H37Rv на синтетичному поживному середовищі Проскауера–Бека з додаванням 10% кінської сироватки методом серійних розведень. Бактеріостатичну дію препарату вивчали в діапазоні

10,00–0,05 мг/л за наявності повної затримки росту плівки МБТ.

У всіх хворих через 1,5; 3 та 6 год після прийому офлоксацину визначали БАК у відношенні штаму МБТ H37Rv. Для цього використовували загальноприйнятий метод серійних розведень у рідкому поживному середовищі Проскауера–Бека. З вени брали по 3 мл крові і розводили її в 2–256 разів рідким поживним середовищем. Потім ці розведення крові засівали молодою плівкою штаму МБТ H37Rv. Пробірки вміщували в термостат на 12–13 днів. Відсутність до цього строку навіть невеликої плівки МБТ свідчила про повний бактеріостаз. Поверхня середовища в контрольних пробірках заростала культурою МБТ. Величину БАК оцінювали за найбільшим розведенням крові, при якому ще спостерігали затримку 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 [3].

Пацієнтів розподіляли на групи за принципом випадковості. До 1-ї групи включили 18 осіб, у яких в режим хіміотерапії був включений офлоксацин. Використовували офлоксацин (ОФЛОКСИН 200 виробництва «Leciva», Чеська Республіка) у дозі 0,4 г 2 рази на добу у сполученні з етіонамідом у разовій добовій дозі 0,5 г, піразинамідом — 2 г, канаміцином — 1 г, етамбутолом — 1,6 г.

У 18 хворих 2-ї групи застосовували такий самий режим протитуберкульозної хіміотерапії за винятком офлоксацину.

Вік хворих становив (35,6±6,2) і (38,2±4,5) року, переважали чоловіки — 14 (77,7%) і 16 (88,9%), тривалість захворювання склала (1,8±0,6) і (2,0±0,2) року.

Клінічну ефективність лікування оцінювали за комплексом клініко-рентгенологічних і мікробіологічних показників: 1) покращання — зменшення вираженості клінічних симптомів хвороби (зниження температури тіла з фебрильної до субфебрильної, зменшення інтенсивності кашлю, кількості мокротиння); зникнення клінічних проявів хвороби; зменшення масивності бактеріовиділення (помірний або мізерний ріст МБТ на поживному середовищі Левенштейна–Йенсена замість рясного); припинення бактеріовиділення (бактеріоскопічно й бактеріологічно); регресія каверн, інфільтративних і казеозних змін у легенях; 2) стан без змін; 3) погіршення.

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

Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента–Фішера [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень *in vitro* встановлено, що офлоксацин має високу актив-

ність у відношенні до штаму МБТ H37Rv, його МІК складає 0,6 мг/л.

Офлоксацин після прийому в дозі 0,5 г через 1,5 год (пік концентрації) створює переважно високі рівні БАК (у 88,9% хворих) — затримує ріст МБТ у поживному середовищі Проскауера—Бека у розведенні крові 1:32—1:64 (табл. 1). Високі рівні

Таблиця 1
Розподіл хворих за рівнем БАК у відношенні до МБТ після прийому 0,4 г офлоксацину

Термін часу після прийому офлоксацину	Кількість хворих	Рівень БАК					
		низький (1:2–1:4)		середній (1:8–1:16)		високий (1:32–1:64)	
		Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
1,5 год	18	-		2	11,1	16	88,9
3 год	18	-		7	38,9	11	61,1
6 год	18	2	11,1	16	88,9	-	-

БАК утримуються протягом 3 год у переважній кількості хворих — у 61,1% і знижуються до середніх рівнів після 6 год — у 88,9%, що свідчить про тривалу бактеріостатичну дію препарату. Лише у 2 (11,1%) хворих після 6 год у крові виявлені низькі бактеріостатичні рівні офлоксацину у відношенні до МБТ. Низькі рівні БАК через 3 год після прийому офлоксацину в дозі 0,4 г не визначали у жодного хворого.

Через 2 міс терапії у всіх (100%) хворих 1-ї групи було досягнуто покращання (позитивний клінічний і рентгенологічний ефект), тоді як серед хворих 2-ї групи — тільки у 38,9%, ($p < 0,05$) (табл. 2). Серед хворих 1-ї групи у 88,9% відзначено зменшення вираженості клінічних проявів, у 11,1% — зникнення клінічних симптомів хвороби, у 50% — зменшення масивності бактеріовиділення, що проявлялось помірним або мізерним ростом МБТ

Таблиця 2
Показники ефективності хіміотерапії через 2 міс

Показник	Кількість хворих			
	1-ша група		2-га група	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Покращання:	18	100*	7	38,9
зменшення вираженості клінічних симптомів	16	88,9*	7	38,9
зникнення клінічних симптомів	2	11,1	0	0
зменшення масивності бактеріовиділення	9	50,0*	1	5,5
припинення бактеріовиділення	0	0	0	0
регресія інфільтративних і вогнищевих змін	18	100*	7	38,9
регресія каверн	18	100*	7	38,9
Стан без змін	0		7	38,9
Погіршення	0		4	22,2

* Значення показника між групами вірогідно відрізняється ($p < 0,05$)

(замість рясного) на поживному середовищі Левенштейна—Йенсена. У хворих 2-ї групи відзначено тільки зменшення вираженості клінічних проявів хвороби та масивності бактеріовиділення (відповідно у 38,9 та 5,5%), що вірогідно нижче, ніж у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$). У всіх хворих 1-ї групи відзначено регресію каверн, інфільтративних і казеозних змін у легенях, що проявлялось зникненням частини м'яких вогнищ, частковим розсмоктуванням інфільтративних і казеозних змін, витонченням стінок каверн та зменшенням їхніх розмірів, тоді як серед пацієнтів 2-ї групи ці зміни відбулися тільки у 38,9%, що вірогідно нижче ($p < 0,05$). Стан 38,9% хворих в 2-ї групи залишився без змін, а у 22,2% хворих відзначали погіршення, що проявлялось збільшенням вираженості інфільтративних, вогнищевих і деструктивних змін у легенях.

Переносимість хіміотерапії була задовільною. У хворих обох груп не виявлено виражених побічних реакцій, які б вимагали відміни хіміотерапії. У 16,6 і 22,2% пацієнтів 1-ї і 2-ї груп відповідно відзначали диспепсичні реакції, що проявлялися нудотою й зниженням апетиту.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що антимікобактеріальна активність офлоксацину є високою — МІК офлоксацину у відношенні до МБТ в рідкому живильному середовищі Проскауера—Бека становить 0,6 мг/л. У хворих з прогресуючими формами мультирезистентного туберкульозу легень після прийому офлоксацину в дозі 0,4 г в крові створюється високий рівень бактеріостатичної концентрації протягом 3 год, яка знижується до середнього рівня після 6 год.

Хіміотерапія із застосуванням офлоксацину дозволяє припинити прогресування туберкульозу у 100% хворих із мультирезистентними МБТ і досягти значного клініко-рентгенологічного покращання за перші 2 міс лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гуревич Г.Л. (2000) Современные подходы к выявлению и лечению остро прогрессирующих форм туберкулеза легких. Мед. панорама, 7: 22–26.
2. Петренко В.М., Черенко С.О., Клименко М.Т., Циганкова Л.М., Ясир С.Г. (1999) Ефективність амікацину і рифабутину в лікуванні пацієнтів з полірезистентним туберкульозом легень. Укр. хіміотерапевт. журн., 3: 54–57.
3. Davies S., Sparham P.D., Spencer R.C. et al. (1987) Comparative *in vitro* activity of five fluoroquinolones against mycobacteria. J. Antimicrob. Chemother., 19: 611–615.
4. World Health Organisation (1997) Anti-tuberculosis-drug resistance in the world. WHO, Geneva, 217 p.
5. Mitchison D.A. (1988) Basic mechanisms of chemotherapy. Chest, 76(Suppl.): 771–781.
6. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. (1996) Фторхинолоны. Биоинформ, Москва, 208 с.
7. Kiblawi S.S.O., Stonehill R.B., Norton J. (1981) Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis., 20: 123–125.
8. Ланач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. (2000) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Морион, Киев, 320 с.