

ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТНИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

А.В. Бойко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Резюме. Проведений ретроспективний аналіз ефективності лікування 354 хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, яких лікували за стандартною схемою для І клінічної категорії в Чернівецькому обласному диспансері. У результаті застосування стандартних 4-компонентних режимів хіміотерапії ефективного лікування досягли у 66,7% хворих. У 58% хворих через те, що бактеріовиділення не припинилось у стандартний термін (2–3 міс), тривалість інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії перевищила встановлений термін. Причиною тривалого бактеріовиділення, що зумовило збільшення тривалості інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії, були наявність медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу та поширеного деструктивного туберкульозного процесу в легенях.

Ключові слова: туберкульоз, тривалість лікування, результати лікування.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ

А.В. Бойко

Резюме. Проведен ретроспективный анализ эффективности лечения 354 больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких, которых лечили по стандартной схеме для I клинической категории в Черновицком областном противотуберкулезном диспансере. В результате применения стандартных 4-компонентных режимов химиотерапии эффективного лечения достигли у 66,7% больных. У 58% больных из-за того, что бактериовыделение не прекратилось в стандартный срок (2–3 мес), длительность интенсивной фазы и основного курса химиотерапии превысила установленный срок. Причиной длительного бактериовыделения, которое обусловило увеличение длительности интенсивной фазы и основного курса химиотерапии, были наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и распространенного деструктивного туберкулезного процесса в легких.

Ключевые слова: туберкулез, продолжительность лечения, результаты лечения.

EFFICACY OF STANDARD REGIMENS OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH NEWLY DETECTED DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

A.V. Boyko

Summary. In 354 cases of newly detected destructive pulmonary tuberculosis were analysed efficacy of standard regimens of treatment for 1-st clinical category. Was established, that the standard 4-component regimens of chemotherapy allowed to achieve effective treatment in 66,7% of patients. The duration of an intensive phase and basic course of a chemotherapy exceeded standard term (2–3 months) for 58,0% patients due to bacterioexcretion. The cause of lengthy bacterioexcretion and intensive phase and basic course of chemotherapy were the drug resistance of MBT and dissemination of destructive lung tuberculosis.

Key words: tuberculosis, duration of treatment, outcomes of treatment.

Адреса для листування:

Бойко Анна Вікторівна.
03680, Київ, вул. Амосова, 10
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Туберкульоз залишається складною медико-біологічною та соціальною проблемою як міжнародного так і національного значення для багатьох країн світу. За даними ВООЗ туберкульозом інфіковано 1/3 населення Землі. Очікується, що до 2010 р. кількість інфікованих збільшиться на 1 млрд., захворілих — на

200 млн, а 70 млн помре від цієї хвороби. За 10 років (з 1995 р. по 2004 р.) захворюваність на туберкульоз в Україні підвищилась з 32 до 80,9 на 100 тис. населення [6, 8].

На сьогоднішній день в Чернівецькому обласному тубдиспансері на обліку перебуває близько 12 тис. осіб, у середньому щорічно у 500 осіб туберкульоз виявляють вперше.

Невпинно прогресує поширеність резистентних до протитуберкульозних препаратів (ПТП) штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ) [6], що свідчить про наявність недоліків в реалізації Програми боротьби з туберкульозом, серед яких ключовими є відсутність контролюваного лікування та належного рівня застосування стандартних режимів хіміотерапії. В умовах епідемії туберкульозу питання стандартизації хіміотерапії (кількість препаратів та тривалість їх застосування) є основними [7]. У більшості країн світу лікування хворих на туберкульоз різної локалізації ґрунтується на принципах DOTS-стратегії. Одним з її важливих компонентів є застосування короткострокових стандартних режимів хіміотерапії згідно клінічної категорії хворих під безпосереднім контролем медичних працівників [1].

Враховуючи складну епідеміологічну ситуацію щодо туберкульозу в Україні, нова Національна Програма, що розробляється, також буде базуватися на принципах адаптованої до національної системи охорони здоров'я ДОТС-стратегії, [7]. Лікування хворих з використанням стандартних режимів хіміотерапії для I клінічної категорії (бактеріальні форми або небактеріальні поширені процеси) передбачає застосування 4-компонентних режимів, які включають ПТП I ряду. Основний курс хіміотерапії складається з 2 фаз (інтенсивної та підтримувальної) та триває 6 міс. Інтенсивна фаза, як правило, триває 2 міс, після чого, у разі припинення бактеріовиділення, хворого переводять на підтримувальну фазу лікування. Якщо бактеріовиділення не припиняється, інтенсивну фазу продовжують на термін до його припинення. В інтенсивну фазу застосовують 4 ПТП, у підтримувальну — 2–3. Підтримувальну фазу лікування (стандартна тривалість якої 4 міс) завершують у разі стійкої відсутності бактеріовиділення та отримання позитивного клініко-рентгенологічного результату — зникнення клінічних проявів хвороби і повне розсмоктування та ущільнення інфільтративних і вогнищевих змін у легенях [3, 8]. В Україні враховують також динаміку загоєння каверн — підтримувальну фазу продовжують до їх загоєння.

У літературі є повідомлення про те, що 4-компонентні режими хіміотерапії поступаються за ефективністю 5-компонентним при лікуванні пацієнтів із поширеними туберкульозними процесами або з великими деструкціями, а бактеріовиділення припиняється у меншій кількості хворих за більший термін часу [4, 5]. Однак вибірка хворих в цих дослідженнях не в повній мірі є репрезентативною, оскільки її складали лише такі, яких лікували в Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. Ці пацієнти, як правило, були раніше неефективно лікованими або мали більш тяжку форму туберкульозу, що не відтворює типову ситуацію в протитуберкульозних диспансерах країни. Враховуючи те, що ПТП замовляються протитуберкульозними установами та закупляються за державні кошти, потребу в цих засобах визначають за їх кількістю, яку використали в поперед-

ньому році на лікування хворих. Необхідно знати скільки вперше діагностованим раніше нелікованим пацієнтам з контингенту протитуберкульозного диспансеру можна призначити стандартну 2-місячну інтенсивну фазу лікування та стандартний 6-місячний основний курс хіміотерапії. Ця інформація дозволить прогнозувати потребу в ПТП та визначити причини, які знижують ефективність стандартних режимів хіміотерапії.

Тому метою даного дослідження було визначення ефективності стандартних режимів хіміотерапії у хворих I категорії (з вперше діагностованим туберкульозом та з виділенням МБТ) контингенту Чернівецького протитуберкульозного диспансеру.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений ретроспективний аналіз безпосередніх результатів лікування 354 хворих із вперше діагностованим раніше нелікованим деструктивним туберкульозом легень та з наявністю бактеріовиділення (ВДТБЛ), які перебували на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому клінічному обласному протитуберкульозному диспансері протягом 2002–2003 рр.

Середній вік хворих становив $43,3 \pm 5,2$ року, більшість складали чоловіки — 270 (76,3%). У 107 (30,2%) хворих туберкульозний процес характеризувався наявністю декількох деструкцій (більше 2); масивними інфільтративними й вогнищевими змінами в обох легенях, які виходили за межі I доли; вираженим інтоксикаційним синдромом (фебрильна температура, збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів і ШОЕ). У 247 (69,8%) хворих туберкульозний процес був локалізований в I–2 сегментах, з наявністю невеликих деструкцій та помірно вираженого інтоксикаційного синдрому, незначно змінені рівні показників периферичної крові або без змін.

У хворих із ВДТБЛ лікування розпочинали за стандартною схемою для I клінічної категорії, як правило, комбінацію 4 ПТП для щоденного прийому: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин або етамбутол. У разі визначення резистентності МБТ до ПТП або за наявності у хворих непереносимості деяких з них переходили до індивідуалізованого лікування засобами I або II ряду та резервними. Корекцію лікування проводили після отримання нових даних щодо чутливості МБТ, через 2, 4 та 6 міс. Основний курс хіміотерапії складався з інтенсивної та підтримувальної фаз. Інтенсивну фазу завершували після припинення бактеріовиділення, але не раніш ніж через 2 міс. Підтримувальну фазу лікування проводили до повного розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, але не менше 4 міс. Основний принцип вибору схеми лікування полягав у тому, що з урахуванням чутливості МБТ до ПТП, в інтенсивну фазу хіміотерапії (до припинення бактеріовиділення) застосовували 4 препарати, у підтримувальну — 2–3.

Ефективність лікування оцінювали відповідно до рекомендацій Наказу МОЗ України № 499 від

28.10.2003 р. [3]. Безпосередні результати лікування визначали на момент завершення або припинення основного курсу хіміотерапії за показниками когортного аналізу:

- Ефективне лікування (виліковування — припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій; припинення бактеріовиділення — за умови збереження деструкцій у легенях).
- Неефективне лікування (продовжується бактеріовиділення за умови як загоєння деструкцій в легенях, так і їх збереження).
- Перерване лікування (перерва лікування більше ніж 2 міс).
- Смерть від туберкульозу.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Порівняння групових значень та оцінку достовірності відмінностей визначали за допомогою непараметричних методів рангової статистики із застосуванням U-критерію Уїлкоксона—Манна—Уїтні. Для виявлення кореляційних зв'язків між показниками використовували непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана із застосуванням χ -квадрату. Залежність між показниками вважали вірогідною, якщо значення χ -квадрату перевищувало критичне [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати лікування хворих на момент завершення або припинення ОКХТ наведені в таблиці. В цілому, на кінець лікування не досягли належного рівня результатів: ефективним лікування було лише у 66,7% хворих, що вірогідно нижче встановленого ВООЗ критерію — 85%, невдача лікування була у 1,9% пацієнтів та 31% хворих перервали лікування до припинення бактеріовиділення. Рівень показника виліковування (припинення бактеріовиділення та загоєння каверн) був низьким — лише 17%.

Динаміка припинення бактеріовиділення та загоєння каверн наведена на рисунку 1. Дані рисунка свідчать, що бактеріовиділення припинялось впродовж 1–6 та більше місяців. За перші 2 міс

(стандартна тривалість інтенсивної фази хіміотерапії) бактеріовиділення припинилось у 26,8% пацієнтів. Призначення стандартного 4-компонентного режиму хіміотерапії хворим I клінічної категорії дозволило дотриматись стандартної тривалості інтенсивної фази (2 міс) менш ніж в половини хворих, решта лишалися бактеріовиділювачами. Через 3 міс бактеріовиділення припинилось ще у 54 пацієнтів (в цілому за цей термін у 42% хворих). У 22% пацієнтів бактеріовиділення припинялось через 4–6 міс та у 3,4% — через 10 міс.

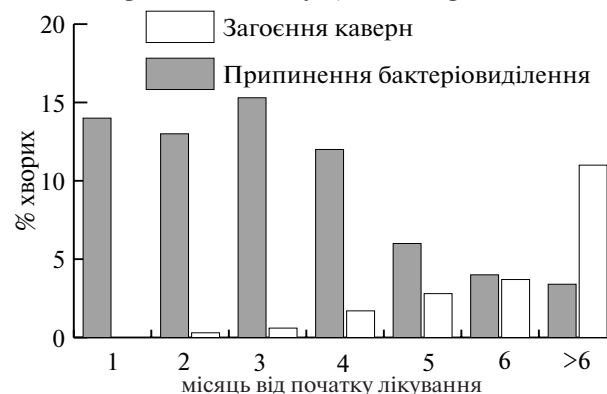


Рис. 1. Динаміка припинення бактеріовиділення та загоєння каверн у хворих із ВДТБЛ

Таким чином, через 2 міс від початку лікування на підтримувальну фазу було переведено 26,8% пацієнтів, решта хворих продовжували інтенсивну фазу.

Загоєння каверн розпочиналось впродовж 1–6 та більше місяців лікування (у 10,7% хворих — після 6 міс). Одночасно із загоєнням каверн відбувалось розсмоктування та ущільнення інфільтративних та вогнищевих змін у легенях. Підтримувальну фазу лікування продовжували до повного розсмоктування та ущільнення запальних явищ у легенях.

Таким чином, продовження інтенсивної фази у 73,2% хворих призвело до збільшення тривалості основного курсу (на відповідний припиненню бактеріовиділення термін).

Ми проаналізували причини недостатньої ефективності лікування хворих на ВДТБЛ. Результати визначення медикаментозної чутливості МБТ отримували, як правило, через 3 міс лікування. Виявилося, що у 15,4% хворих була первинна резистентність МБТ до 1–3 ПТП, в тому числі й мультирезистентність (рис. 2). Це означає, що

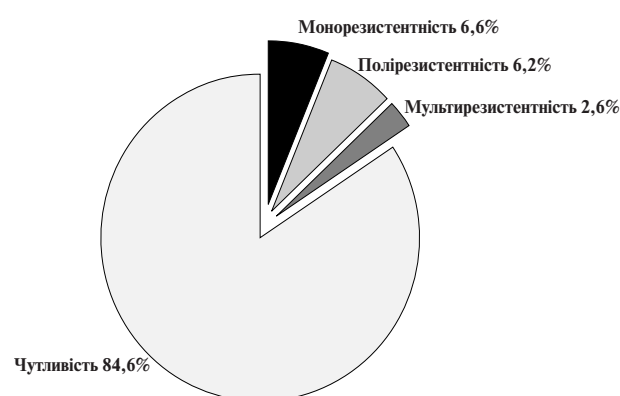


Рис. 2. Частота первинної медикаментозної резистентності МБТ у хворих на ВДТБЛ

Таблиця
Безпосередні результати лікування хворих із ВДТБЛ на кінець завершення або припинення основного курсу хіміотерапії

Показник ефективності лікування	Кількість хворих (n=354)	
	Абс. число	%
Ефективне лікування	236	66,7
Виліковування	60	17
Припинення бактеріовиділення	176	49,7
Невдача	7	1,9
Перерване лікування	110	31
Смерть від туберкульозу	1	0,3

протягом 3 міс хворі отримували не 4, а 3–1 ПТП, що і визначило низьку ефективність інтенсивної фази хіміотерапії. У 6,8% хворих визначали монорезистентність МБТ: у 2,3% — до ізоніазиду, у 3,4% — до стрептоміцину, у 0,6% — до етамбутолу, у 0,3% — до піразинаміду. Мультирезистентність МБТ спостерігали у 2,6% хворих (у 1,7% — до HRS, у 0,6% — до HR, у 0,3% — до HRE), полірезистентність — у 6,2%. Найбільш часто МБТ були резистентні до комбінації HS (у 3,1% хворих), значно рідше до SE та HE (у 1,7%), до RE та HSE (у 0,2%) та до HSZ (у 1,2%).

Найчастіше МБТ були резистентні до стрептоміцину (у 6,8% хворих) та ізоніазиду (у 6,5%), рідше — до етамбутолу (у 3,7%), рифампіцину (3,4%) та піразинаміду (у 0,6%).

Таким чином, зважаючи на дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, 2,8% хворих отримували в інтенсивну фазу 1 активний до збудника туберкульозу препарат, 5,6% хворих — 2 препарати та 6,5% хворих — 3 препарати.

З урахуванням результатів лікування та чутливості МБТ до ПТП у 6,5% пацієнтів із резистентністю МБТ інтенсивну фазу продовжили через те, що бактеріовиділення припинилось пізніше ніж через 2 міс, у 0,8% — була невдача лікування.

Впродовж основного курсу хіміотерапії на 5 та 6 міс лікування у 5,0% хворих розвинулась вторинна медикаментозна резистентність МБТ: у 2,5% — монорезистентність, у 1,1% — мультирезистентність (HRS), у 1,4% — полірезистентність.

Аналіз результатів лікування 18 пацієнтів із вторинною медикаментозною резистентністю МБТ на кінець року спостереження показав наступне: вилікування досягли лише у 11,1% хворих, припинення бактеріовиділення — у 28%, 38,9% хворих перервали лікування до припинення бактеріовиділення, у 22,2% хворих реєстрували невдачу лікування. Бактеріовиділення припинялось впродовж 6 міс, а загоєння каверн — після 6 місяців.

Таким чином, розвиток вторинної медикаментозної резистентності МБТ призводив до збільшення тривалості інтенсивної фази та основного курсу лікування і знижував ефективність лікування.

За допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана встановили, що між продовженням інтенсивної фази хіміотерапії та наявністю медикаментозної резистентності МБТ існує статистично вірогідний зв'язок (χ -квадрат = 7,05 при критичному значенні — 3,84). Тобто ймовірність збільшення тривалості інтенсивної фази хіміотерапії залежить від наявності медикаментозної резистентності МБТ, яка також суттєво впливала на остаточні результати лікування на кінець основного курсу хіміотерапії: між показниками невдачі лікування та ефективне лікування й медикаментозною резистентністю встановлений вірогідний зв'язок (χ -квадрат = 13,04 при критичному значенні — 3,84).

Ми проаналізували залежність ефективності лікування від поширеності туберкульозного процесу та величини деструкцій. Серед 205 хворих, у яких

інтенсивна фаза тривала більше 3 міс, було 106 хворих з поширеним туберкульозним процесом та 99 — з обмеженим. За допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана визначили, що між результатами інтенсивної фази хіміотерапії (її продовження) та поширеністю туберкульозного процесу є залежність (χ -квадрат = 106,56 при критичному значенні — 3,8). При поширеному туберкульозному процесі з наявністю великих каверн тривалість інтенсивної фази продовжується через те, що зберігається бактеріовиділення. Між остаточними результатами лікування, за показниками невдачі та ефективне лікування, та поширеністю туберкульозного процесу зв'язок не встановили (χ -квадрат = 3,6 при критичному значенні — 3,8).

Результати проведеного дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

Лікування хворих із ВДТБЛ за 4-компонентним режимом хіміотерапії для I клінічної категорії в обласному протитуберкульозному диспансері не дозволяє досягти високих безпосередніх результатів лікування. Припинення бактеріовиділення після завершення інтенсивної фази стандартної тривалості (2 міс) досягається лише у 26,8%, решта лишаються бактеріовиділювачами. Бактеріовиділення припиняється впродовж 1–10 міс проведення стандартної хіміотерапії в режимі інтенсивної фази.

Причиною тривалого бактеріовиділення, яке змушує збільшувати тривалість інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії, є наявність медикаментозної резистентності МБТ та поширеного деструктивного туберкульозного процесу в легенях.

Причинами низької ефективності лікування за I клінічною категорією хворих на ВДТБ в Чернівецькій області є значна частота первинної резистентності МБТ, порушення хворими стаціонарного режиму та припинення лікування до закінчення необхідного терміну хіміотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВООЗ (2002) План расширения программы DOTS для борьбы с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ 2002–2006 гг. Копенгаген, Европейское региональное бюро, 43 с.
2. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. (2001) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев, Морин, 189 с.
3. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень».
4. Петренко В.М., Литвиненко Н.А. (2005) Эффективность применения стандартных режимов и схем антибактериальной терапии у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких и бактериовыделением. Укр. химиотерапевт. журн., 1–2: 13–20.
5. Петренко В.М., Литвиненко Н.А. (2005) Эффективность лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легень из бактериовыделением та множинными кавернами залежно від їх розміру та інтенсивності хіміотерапії. Укр. химиотерапевт. журн., 1–2: 55–60.
6. Феценко Ю.І., Мельник В.М. (2004) Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення. Укр. пульмонол. журн., 2: 6–11.
7. Феценко Ю.І. (2005) Етапи боротьби з туберкульозом та програма ДОТС. Укр. мед. часопис, 47(3): 5–12.
8. World Health Organization (2003) Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmers. Geneva, WHO, 313 p.