

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ІН'ЄКЦІЙНОЇ ФОРМИ ПАСК В ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИХ СХЕМАХ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

*С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко*

*ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ*

**Резюме.** Проаналізовано результати лікування 60 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Виявлено, що застосування у складі комплексних режимів хіміотерапії протягом інтенсивної фази ін'єкційної форми ПАСК щоденно у загальнотерапевтичних дозах (30 хворих) порівняно з пероральним його застосуванням у вигляді кишкорозчинних гранул (30 хворих), призвело до скорочення термінів бактерiovиділення (основна загроза для оточуючих) на 1,1 міс та зменшення кількості виражених побічних реакцій на 20,0 % ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз легень, хіміотерапія, ПАСК.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ПАСК В ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ СХЕМАХ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

*С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М.*

*В. Погребная, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко*

**Резюме.** Проаналізовано результати лікування 60 хворих мультирезистентним туберкульозом легень. Виявлено, що застосування у складі комплексних режимів хіміотерапії в течение інтенсивної фази ін'єкційної форми ПАСК щоденно в общетерапевтических дозах (30 хворих) порівняно з пероральним його застосуванням у вигляді кишечнорастворимих гранул (30 хворих), привело до скорочення термінів бактерiovиділення (основна загроза для оточуючих) на 1,1 місяць та зменшення кількості виражених побічних реакцій на 20,0 % ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** мультирезистентний туберкульоз легень, хіміотерапія, ПАСК.

**EFFICIENCY AND TOLERABILITY OF INJECTION FORM OF PAS IN THE INDIVIDUALIZED REGIMES OF CHEMOTHERAPY AT TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIRUG RESISTANT TUBERCULOSIS**

*S. O. Cherenko, N. A. Litvinenko,*

*M. V. Pogrebnaya, U. O. Senko, V. V. Davidenko*

**Summary.** Results of treatment of 60 patients with MDR pulmonary tuberculosis. It was revealed that the use in complex chemotherapy regimens during the intensive phase of the injection form of PAS daily for general therapeutic doses (30 patients) compared with oral use of it in the form of enteric granules (30 patients) led to a reduction in terms of sputum (the main threat to others) to 1.1 per month and reduce the number of adverse reactions expressed by 20.0% ( $P < 0.05$ ).

**Key words:** MDR pulmonary tuberculosis, chemotherapy, PAS.

Адреса для листування:

Черенько Світлана Олександрівна

д-р мед. наук, професор

завідувачка відділення фізіатрії НІФП НАМН України

03680, Київ, вул. Амосова, 10

## ВСТУП

Удосконалення тактики антибактеріальної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз залишається актуальним завданням до цього часу через її недостатню ефективність [3, 8, 9]. Одним з перспективних напрямків такого удосконалення є визначення оптимальних шляхів введення протитуберкульозних препаратів для підвищення їх бактерицидних та бактеріостатичних концентрацій в тканинах [1, 5].

Питання застосування в сучасних режимах хіміотерапії різних способів введення протитуберкульозних препаратів з метою підвищення їх концентрації в органах і тканинах організму вивчались багатьма авторами [2]. При тяжких інфекціях перевагу надають парентеральному введенню антибіотиків. Парентеральні інфузії

забезпечують точне дозування, яке не залежить від стану шлунково-кишкової системи, тобто абсорбції, а також досягається швидкий ефект з утворенням максимальних концентрацій [4]. При внутрішньовенному введенні в крові утворюються більш високі рівні концентрації препарату не залежно від стану організму хворого, що посилює його проникнення в тканини і може бути ефективним при тяжких формах туберкульозу [6].

Фармакокінетика препаратів впливає не тільки на клінічну ефективність, але й на виникнення побічних ефектів більшості протитуберкульозних препаратів [7, 10]. Біодоступність ПАСК складає 60 %, тому можна очікувати підвищення концентрації цього препарату при його внутрішньовенному введенні [11].

Мета роботи — підвищити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз шляхом застосування ін'єкційної форми ПАСК в індивідуалізованих схемах хіміотерапії.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відкритому рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні приймали участь 60 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Пацієнтам основної групи (30 осіб) призначили режим хіміотерапії з включенням до нього ін'єкційної форми ПАСК та зареєстрованих в Україні препаратів I і II ряду, пацієнтам контрольної групи (30 осіб) — пероральної форми ПАСК у вигляді кишкорозчинних гранул. Хворі основної та контрольної груп в інтенсивну фазу хіміотерапії приймали індивідуалізовані режими хіміотерапії згідно результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ. Більшості пацієнтам (85,0 %) обох груп призначили щоденно 5 протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ були чутливі: етамбутол + піразинамід + левофлоксацин + канаміцин + ПАСК. Решта пацієнтів через резистентність МБТ до частини з цих препаратів приймали інші 5-компонентні режими хіміотерапії, до складу яких входив капреоміцин, теризидон, протіонамід. Обидві групи дослідження були ідентичні за призначеними режимами хіміотерапії, оскільки контрольну групу формували згідно профілю медикаментозної резистентності МБТ, давності та тяжкості туберкульозного процесу пацієнтів основної групи. Усім хворим в даному дослідженні ПАСК призначили в добовій разовій дозі 12 г як при внутрішньовенному введенні так і при пероральному прийомі. Корекція дози проводилась у зв'язку із виникненням побічних реакцій.

Групи порівняння були ідентичні ( $p > 0,05$ ) згідно випадку мультирезистентного туберкульозу: кількістю хворих із невдачею попереднього лікування (відповідно 20,0 та 16,7 %), перервою попереднього лікування (16,7 та 16,7 %), рецидивом захворювання (30,0 та 26,7 %), хронічним туберкульозом (6,7 та 10,0 %) та новими випадками туберкульозу (26,7 та 30,0 %). Отже, в обох групах значно

переважали пацієнти з новими випадками мультирезистентного туберкульозу (93,3 та 90,0 %).

Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (більше 1 долі при однобічному ураженні легень або двобічний процес різної поширеності). Серед загальної кількості переважали хворі з двома та більше порожнинами розпаду у легенях до 4 см у діаметрі (43,3 та 46,7 %),  $p > 0,05$ . Інші різновиди деструктивних змін у легенях (1 порожнина розпаду до 4 см, 1 порожнина розпаду більше 4 см, 2 та більше порожнини розпаду більше 4 см) зустрічались з однаковою частотою — відповідно у 5 (16,7 %) проти 4 (13,3 %), у 7 (23,3 %) проти 6 (20,0 %), у 5 (16,7 %) проти 6 (20,0 %) хворих, ( $p > 0,05$ ).

У більшості хворих, що увійшли у дослідження, МБТ були резистентними до 3 та більше протитуберкульозних препаратів I та II ряду — 56 (93,3 %) пацієнтів. Серед них майже у половини хворих МБТ мали резистентність до 3 — 4 препаратів (80,0 %). У свою чергу, групи порівняння (основна та контрольна) були ідентичні за профілем резистентності МБТ: резистентність МБТ до 3 препаратів діагностували у 10 пацієнтів кожної групи (33,3 %), до 4 препаратів — у 12 пацієнтів кожної групи (40,0 %), до 5 препаратів — у 6 пацієнтів кожної групи (20,0 %). Розширену резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів визначили у 2 (6,7 %) хворих як основної, так і контрольної групи. Резистентність МБТ до етамбутолу була у 5 (16,7 %) хворих основної групи та у 6 (20,0 %) хворих контрольної, ( $p > 0,05$ ), до піразинаміду — відповідно у 4 (13,3 %) та 5 (16,7 %) хворих. В усіх пацієнтів МБТ були чутливі до ПАСК та фторхінолонів. Таким чином, в режимах хіміотерапії всіх хворих обов'язково були фторхінолони.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати ефективності лікування хворих основної та контрольної груп через 6 місяців інтенсивної фази хіміотерапії представлені в таблиці 1.

Як свідчать дані таблиці 1 у 22 (73,3 %) хворих основної групі припинилось бактеріовиділення

Таблиця 1  
Ефективність комплексної хіміотерапії, що включала ін'єкційну та пероральну форму застосування ПАСК, хворих на мультирезистентний туберкульоз через 6 місяців інтенсивної фази хіміотерапії

Показники ефективності лікування	Група хворих					
	Основна			Контрольна		
	Кількість хворих		Термін	Кількість хворих		Термін
	Абс. число	%	міс	Абс. число	%	міс
Припинення бактеріовиділення	22	73,3	4,8 ± 0,5	18	60,0	5,7 ± 0,2*
Зникнення симптомів	24	80,0	4,5 ± 0,4	19	63,3	5,5 ± 0,3*
Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін	9	30,0	5,6 ± 0,3	3	10,0	5,3 ± 0,3
Загоєння каверн	8	26,7	5,1 ± 0,9	1	3,3*	6,0
Регресія каверн	20	66,7	5,2 ± 0,3	19	63,3	5,7 ± 0,1

Примітка: \* — значення показника вірогідно відрізняється у порівнянні з таким у хворих основної групи,  $p < 0,05$ .

порівняно із 18 (62,5 %) пацієнтами контрольної групи, що на 14,8 % більше, хоча достовірної різниці не отримано через невелику кількість спостережень в групах порівняння ( $p > 0,05$ ).

Проте, застосування ПАСК у внутрішньовенній формі призвело до вірогідного прискорення темпів припинення бактеріовиділення, що дозволило скоротити стаціонарний етап лікування майже на 1 місяць (27 днів). Така ж сама тенденція простежується за частотою та термінами зникнення клінічних проявів хвороби, що дозволяє пацієнтів виписувати на амбулаторний етап лікування.

Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях протягом інтенсивної фази хіміотерапії відбулося частіше у хворих основної групи — у 9 (30,0 %) пацієнтів проти 3 (10,0 %) пацієнтів контрольної групи, хоча значення показників вірогідно не відрізняються,  $p > 0,05$ . Терміни розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін в легенях в групах порівняння вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Регресію каверн протягом інтенсивної фази хіміотерапії спостерігали у більшості хворих обох груп — відповідно у 66,7 та 63,3 % хворих, хоча значення показників вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

Загоєння каверн протягом інтенсивної фази хіміотерапії спостерігали в поодиноких випадках, проте, з вірогідно більшою частотою у хворих основної групи ніж контрольної — відповідно у 26,7 проти 3,3 %,  $p < 0,05$ .

Сумарні результати лікування хворих основної та контрольної груп наведено в табл. 2.

**Таблиця 2**  
Сумарні результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 6 міс)

Сумарні результати лікування	Основна група		Контрольна група	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Значне покращання	8	26,7 *	1	3,3
Покращання	22	73,3	18	62,5
Часткове покращання	6	20,0	2	6,7
Стан без змін	2	4,3*	8	26,7
Погіршення	0	0,0	0	0,0

Примітка. \* - показник вірогідно відрізняється від такого у хворих контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Сумарні результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії виявились кращими у хворих основної групи за показниками «Значного покращання» та «Станом без змін». У 26,7 % хворих контрольної групи через 6 місяців інтенсивної хіміотерапії не досягли будь-яких суттєвих змін порівняно з їх початковим станом, окрім деякого зменшення клінічних симптомів та незначного рентгенологічного покращання. В основній групі не досягли позитивних результатів лише у 4,3 % хворих, що вірогідно менше, ніж в контрольній групі. Ми вважаємо, що така суттєва різниця в результатах лікування виявилась за ра-

хунок більш швидких темпів позитивних зрушень у хворих основної групи, де застосовували внутрішньовенний шлях ведення ПАСК, а саме за рахунок більш швидких темпів припинення бактеріовиділення та розсмоктування інфільтративних змін у легенях і зникнення клінічних симптомів захворювання.

В таблиці 3 наведена частота побічних реакцій у хворих на мультирезистентний туберкульоз від комплексної хіміотерапії, яка включала внутрішньовенне введення або пероральний прийом ПАСК у загальнотерапевтичних дозах. Переносимість режимів інтенсивної фази хіміотерапії на фоні застосування ПАСК у хворих, що отримували препарат внутрішньовенно, була вірогідно кращою, ніж у хворих, які приймали кишковорозчинні гранули перорально. Серед побічних реакцій зареєстрували тільки гепатотоксичні, шлунково-кишкові та алергічні реакції. Кількість тяжких реакцій, яка вимагала корекції протитуберкульозної хіміотерапії була майже в 4 рази більше у хворих, які отримували ПАСК усередину. Два випадки тяжких реакцій у хворих основної групи були проявами гепатотоксичних реакцій від комплексної хіміотерапії. Серед 8 хворих контрольної групи тяжкі побічні реакції були у 1 пацієнта у вигляді гепатотоксичних реакцій (від комплексної хіміотерапії) та у 7 пацієнтів у вигляді вираженої нудоти, блювоти та/або діареї після прийому ПАСК. У 6 випадках тяжкість проявів вдалося зменшити за рахунок зменшення добової дози ПАСК з 12 до 8 г та призначення пато-

**Таблиця 3**  
Частота побічних реакцій у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень від комплексної хіміотерапії, яка включала внутрішньовенну та пероральну форму застосування ПАСК

Група хворих	Кількість хворих	Побічні реакції			
		Всього		У тому числі з тяжкими проявами	
		Абс.	%	Абс.	%
Основна	30	8	26,7	2	6,7
Контрольна	30	9	30,0	8	26,7*

Примітка. \* - показник вірогідно відрізняється від такого у хворих контрольної групи,  $p < 0,05$ .

генетичних препаратів для подолання цих побічних реакцій. У 1 хворого препарат був відмінений через блювоту, що не усувалась під дією патогенетичних препаратів та зменшенням дози.

У 6 хворих, що отримували ПАСК внутрішньовенно нетяжкі побічні реакції (нудота та спазм кишковика під час інфузії) вдалося подолати шляхом зменшення швидкості інфузії без зменшення дози препарату. У 4 пацієнтів контрольної групи нетяжкі побічні реакції (незначна нудота) зникали після прийому їжі.

Отже, дозу ПАСК при пероральному прийомі зменшили у 6 хворих (20,0 %) та у 1 пацієнта препарат відмінили. При внутрішньовенному ве-

денні дозу ПАСК не зменшували та не відміняли. Зменшення дози ПАСКу до 8 г на добу та його відміна вірогідно вплинули негативно на результати лікування, які виявилися кращими за сумарними показниками «Значне покращення» та «Стан без змін» у пацієнтів основної групи, які отримували ПАСК внутрішньовенно.

### ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що включення внутрішньовенної форми ПАСК в режим хіміотерапії хворим на мультирезистентний туберкульоз на інтенсивному етапі лікування підвищує ефективність лікування за рахунок прискорення темпів припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних симптомів захворювання відповідно на 14,4 та 18,2 %. Термін припинення бактеріовиділення у хворих, котрим призначали ін'єкційну форму ПАСК, порівняно з пероральною, становив 4,7 проти 5,8 місяців, що дозволило скоротити у них на 1,1 місяць стаціонарний етап лікування.

На кінець інтенсивної фази хіміотерапії не досягли суттєвих позитивних зрушень у 4,3 % хворих при внутрішньовенному введенні ПАСК на відміну від 26,7 % пацієнтів, котрі приймали препарат усередину ( $p < 0,05$ ).

Підвищення ефективності лікування відбувається за рахунок кращої переносимості внутрішньовенного методу застосування ПАСК, ніж перорального. При пероральному прийомі ПАСК у 26,7 % хворих для подолання тяжких побічних реакцій було необхідно зменшити дозу препарату або відміняти його, тоді як при внутрішньовенному методі введення ПАСК за рахунок регулювання швидкості введення інфузії таких заходів не проводили.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бактеріостатична активність крові при застосуванні різних комбінацій помірно ефективних протитуберкульозних препаратів [Текст] / С.О. Черненко [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2003. – № 3 – 4. – С. 7–10.
2. Бялик, Й. Б. Сучасні можливості і підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / Й. Б. Бялик // Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 16–17.
3. Влияние различных комбинаций протитуберкулезных препаратов на формирование резистентности микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных [Текст] / А. Г. Ярешко [и др.] // Экологические проблемы у фтизиатрии и пульмонологии. Материалы научно-практической конференции. – Київ, 2004. – С. 264–267.
4. Дослідження бактеріостатичної активності крові під час проведення у різних режимах поліхіміотерапії у хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / Й.Б. Бялик [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2000. – № 3. – С. 26 – 30.
5. Краснов, В.А. Бактерицидная терапия больных туберкулезом [Текст] / В. А. Краснов, И. Г. Урсов // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 21–26.
6. Рациональное застосування протитуберкульозних препаратів II ряду [Текст] : посібник для лікарів / С. О. Черненко [та ін.]. – К. : [б. в.], 2006. – 43 с.
7. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 28–34.
8. Фещенко, Ю. І. Фармакотерапія туберкульозу: етапи становлення, сучасна стратегія та перспективи розвитку [Текст] / Ю. І. Фещенко, С. О. Черненко // Здоров'я України. – 2008. – № 9/1. – С. 30–31.
9. A Novel Target for Tuberculosis Drug Discovery [Text] / Q. Huang [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2007. – V. 7, № 5. – P. 527–543.
10. Dartois, V. Clinical pharmacology and lesion penetrating properties of second- and third-line antituberculous agents used in the management of multidrug-resistant (MDR) and extensively-drug resistant (XDR) tuberculosis [Text] / V. Dartois, S.E. Barry // Curr. Clin. Pharmacol. – 2010. – V. 5, № 2. – P. 96–114.
11. Determination of critical concentrations of second-line anti-tuberculosis drugs with clinical and microbiological relevance [Text] / K. M. Kam [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – V. 14, № 3. – P. 282–288.