

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ПАСК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*Е. У. Усманов, Н. А. Салахутдинова, А. Х. Курбанов,
Р. А. Раимова, Н. Н. Шамшиева, Г. С. Юнусова, Н. В. Медведева*

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Резюме. В результате применения ПАСК в комплексной химиотерапии больных деструктивным химиорезистентным туберкулезом легких бактериовыделение прекратилось у 56,5 % пациентов, каверны зажили — у 37,8 % и частично регрессировали — у 45,1 %, что на 16,0; 9,7 и 12,5 % больше, чем в случае неприменения препарата. Сроки прекращения бактериовыделения и заживления каверн уменьшались в среднем на 1 мес. При приеме ПАСК возникали нежелательные явления, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта (у 30,5 % больных). Не отмечен ни один случай развития резистентности микобактерий туберкулеза к ПАСК. Наряду с другими резервными противотуберкулезными препаратами ПАСК может занять весомое место в химиотерапии больных деструктивным химиорезистентным туберкулезом легких.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез легких, химиотерапия, ПАСК, Пасконат.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ ПАСК У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

*Е. У. Усманов, Н. А. Салахутдінова,
А. Х. Курбанов, Р. А. Раїмова, Н. Н. Шамшієва,
Г. С. Юнусова, Н. В. Медведєва*

Резюме. В результаті застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень бактеріовиділення припинилося у 56,5 % пацієнтів, каверни загоїлись — у 37,8 % та частково регресували — у 45,1 %, що на 16,0; 9,7 і 12,5 % більше, чим у випадку невживання препарату. Терміни припинення бактеріовиділення та загоєння каверн зменшилися в середньому на 1 міс. При вживанні ПАСК виникали небажані явища, переважно з боку травного тракту (у 30,5 % хворих). Не відмічено жодного випадку розвитку резистентності мікобактерій туберкульозу до ПАСК. Поряд з іншими протитуберкульозними препаратами ПАСК може зайняти вагомe місце в хіміотерапії хворих деструктивним хіміорезистентним туберкульозом легень.

Ключові слова: деструктивний туберкульоз легень, хіміотерапія, ПАСК, Пасконат.

EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS PAS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DESTRUCTIVE RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

*E. W. Usmanov, N. A. Salakhutdinova,
A. K. Kurbanov, R. A. Raimova, N. N. Shamshieva,
G. S. Yunusov, N. V. Medvedeva*

Summary. As a result of PAS complex in chemotherapy of patients with destructive resistant pulmonary tuberculosis, bacteria stopped in 56,5 % of patients healed cavity — in 37,8 % and partially regression — in 45,1 %, which is 16,0; 9,7 and 12,5 % more than in the case of disuse of the drug. Terms stop bacteria and healing cavities decreased by an average of 1 month. When used PAS adverse events occurred mainly in the digestive tract (30,5 % of patients). Not seen a single case of Mycobacterium tuberculosis resistance to PAS. Along with other anti-TB drugs PAS can take an important place in chemotherapy of patients with drug resistant destructive pulmonary tuberculosis.

Keywords: destructive pulmonary tuberculosis, chemotherapy, PAS, Paskonat.

Адрес для переписки:

*Усманов Ёркул Усмонович
канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии,
инфекционных болезней и фтизиатрии ТашПМИ
Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Богишамол, 223*

ВВЕДЕНИЕ

В течение нескольких десятков лет ПАСК почти не применялся в химиотерапии больных туберкулезом, использовались более эффективные основные препараты (рифампицин, изониазид, стрептомицин, этамбутол, пиперазидин) и некоторые резервные. Однако, в последние годы в связи с увеличением количества пациентов с химиорезистентным туберкулезом и трудностями их ле-

чения, фтизиатры опять начали применять ПАСК в комбинации с препаратами I — II ряда при наличии мульти- и полирезистентного туберкулеза.

Цель исследования — определение эффективности применения ПАСК в комплексной химиотерапии больных деструктивным химиорезистентным туберкулезом легких (преимущественно хроническим) и возможностей предотвращения или ослабления побочных реакций при приеме ПАСК.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 82 больных деструктивным туберкулезом легких, которым проводили лечение во 2-й Городской клинической противотуберкулезной больнице. У 42 (51,2 %) из них имел место хронический деструктивный процесс давностью от 2 до 18 лет, ранее длительно или многократно леченый без особого эффекта, с мультирезистентностью микобактерий туберкулеза (МБТ). У 20 (24,3 %) лиц с давностью выявления туберкулеза от 6 мес до 1 года деструктивный процесс был ранее неэффективно лечен, часто сопровождался мульти- или полирезистентностью МБТ. Еще у 11 (13,4 %) больных выявлен рецидив деструктивного туберкулеза. У 9 (10,9 %) лиц был впервые диагностированный туберкулез (1 категория), торпидный процесс с наличием или значительным риском первичной устойчивости МБТ.

Инfiltrативный туберкулез легких был у 35 (42,7 %) пациентов, диссеминированный — у 26 (31,7 %) и фиброзно-кавернозный — у 19 (23,1 %); распространенный процесс с наличием полостей распада — у 55 (67,1 %) и ограниченным — у 27 (32,9 %).

Исследование мокроты проводилось как бактериоскопическим, так и бактериологическим методом. Микобактерии туберкулеза были обнаружены у 76 (92,7 %) больных. У 61 (74,4 %) лиц бактериовыделение оказалось массивным. Определение резистентности МБТ проводилось в Рефренс-лаборатории Научно-исследовательского института пульмонологии и фтизиатрии. Устойчивость микобактерий к изониазиду отмечалась у 45 (54,9 %) больных, к рифампицину — у 48 (58,5 %), к стрептомицину — у 50 (60,9 %), к этамбутолу — у 19 (23,2 %), к этионамиду — у 36 (43,9 %), к канамицину — у 25 (30,5 %), к другим препаратам (фторхинолоны, амикацин, кларитромицин и др.) — значительно реже (в 14 % случаев), а к ПАСК резистентности выявлено не было. Монорезистентность МБТ определена лишь у 5 (6,1 %) больных, полирезистентность — у 12 (14,7 %) и мультирезистентность — у 48 (58,5 %).

Для внутривенного введения ПАСК применялся препарат Пасконат («Юрия-Фарм», Украина) — 3 % раствор парааминосалицилата натрия для инфузий по 400 мл во флаконах. Суточную дозу ПАСК (12 г пара-аминосалицилата натрия в 400 мл 3 % раствора) вводили преимущественно за 1,5 — 2 часа со скоростью до 40 — 60 капель в минуту. Препарат вводили интермитирующим методом (через день или 3 раза в неделю).

Также применяли ПАСК перорально в виде кишечнорастворимых гранул («ВВС Фармaceutикалз энд Кемикалз ЛТД», Индия) в суточной дозе преимущественно 12 г, реже — 8 — 12 г (из расчета 150 — 200 мг на 1 кг массы тела) через 0,5 — 2,5 часа после еды, 1 — 2 раза в сутки, ежедневно или интермитирующим методом.

В целом, только внутривенный путь введения ПАСК был применен у 39 больных, только пероральный — у 16 и оба пути — у 27.

ПАСК назначался в комбинации с 3 — 5 и более противотуберкулезными препаратами, такими как фторхинолоны, кларитромицин, амикацин, канамицин, этамбутол, этионамид (протионамид), иногда пипразинамид, рифабутин, доксициклин и амоксициллин/клавулановая кислота, очень редко — изониазид и рифампицин, к которым сохранилась чувствительность МБТ и/или которые раньше не применялись или принимались непродолжительно. Продолжительность приема ПАСК у 18 больных составляла 2 — 3 мес, у 23 — 3,5 — 5 мес, у 21 — 5 — 6 мес и у 20 — 7 — 12 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Химиотерапия с включением ПАСК приводила к улучшению клинического состояния больных: в первые 3 — 4 недели и в последующие месяцы снижалась или нормализовалась температура, уменьшались другие симптомы интоксикации, а также мокрота и кашель. Полное исчезновение этих симптомов наступило у 43 (52,4 %) больных и уменьшение — у 29 (35,4 %). СОЭ нормализовалась в течение 2 — 6 мес у 36 (52,9 %) из 68 больных и заметно снизилась у 24 (35,3 %). Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево и лимфопения не определялись в 74 — 85 % случаев, в основном в течение первых 1 — 4 мес.

К началу лечения 76 больных выделяли микобактерии туберкулеза. Через 1 мес комплексной химиотерапии с ПАСК бактериовыделение прекратилось у 5 (6,6 %) больных, через 2 мес ПАСК у 13 (17,1 %), через 3 мес — у 10 (13,2 %), через 4 мес — у 5 (6,6 %), через 5 — 6 мес — у 6 (7,9 %) и через 7 — 8 мес — у 4 (5,2 %). В целом прекращение бактериовыделения было достигнуто у 43 (56,5 %) больных, в среднем за $(3,31 \pm 0,25)$ мес. У 19 (25,0 %) лиц уменьшилась массивность бактериовыделения, у 13 (17,1 %) — она существенно не изменилась.

Проанализировав непосредственные результаты комплексной химиотерапии с включением ПАСК, можно отметить наличие значительного улучшения (заживление каверн, абацилирование и ликвидация других проявлений активного туберкулеза) у 31 (37,8 %) больного, улучшения (прекращение или отсутствие бактериовыделения, частичная регрессия каверн, ликвидация или значительное уменьшение других проявлений процесса) — у 18 (21,9 %), частичное улучшение (симптоматическое, а также некоторое рассасывание инfiltrативных и очаговых образований, частичная регрессия каверн и уменьшение массивности бактериовыделения) — у 19 (23,2 %) и картина болезни существенно не улучшилась у 8 (9,7 %) тяжелых больных с хроническим поликавернозным процессом и мультирезистентностью МБТ до 5 — 9 препаратов. Так, у большинства

больных (у 48 (58,5 %) с достаточно тяжелым процессом были получены выраженные положительные результаты полихимиотерапии, существенным фактором которой был ПАСК.

В течение исследования 27 больных использовали внутривенный и пероральный метод введения Пасконат (преимущественно последовательно). В зависимости от того, какой метод приема препарата больные использовали существенно дольше, их относили к соответствующей группе. Следовательно, из 48 пациентов, которые получали ПАСК только или преимущественно внутривенно (из них 47 выделяли МБТ), бактериовыделение прекратилось у 28 (59,6 %), а каверны зажили у 19 (39,6 %). Среди 22 больных с исключительно или преимущественно пероральным применением ПАСК МБТ не выявлялись у 11 из 21 бактериовидителя (52,4 %), а полости распада зажили у 7 (31,8 %). Частичная регрессия каверн при внутривенном и пероральном методах введения ПАСК определялась соответственно 22 (45,8 %) и 9 (40,9 %) больных. Таким образом, по эффективности оба метода очень близки, можно отметить лишь небольшую тенденцию к повышению результатов при внутривенном введении ПАСК — скорее всего из-за создания большей концентрации препарата в крови.

Проведено сравнение результатов химиотерапии с включением (основная группа, 82 пациента) и без включения (контрольная группа, 89 больных) в ее состав ПАСК. Контрольная группа была идентична основной по характеру и давности процесса, резистентности МБТ, совпадали возрастнополовой состав и режимы химиотерапии.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о значительно более высоких результатах при использовании ПАСК в режиме химиотерапии. Итак, в основной группе бактериовыделение прекратилось в 56,5 % больных, а в контрольной — лишь в 40,6 %, а средние сроки прекращения бактериовыделения составляли соответственно $(3,31 \pm 0,25)$ и $(4,29 \pm 0,34)$ мес.

При использовании ПАСК заживление каверн отмечалось у 37,8 % больных, частичная регрессия каверн — у 45,1 %, а в целом регрессия полостей распада (полная и неполная) — в 82,9 %. В контрольной группе эти результаты были получены соответственно в 28,1; 32,6 и 61,0 % пациентов. Важно отметить, что в случае приема ПАСК каверны зажили значительно быстрее — в среднем за $(4,88 \pm 0,36)$ мес в сравнении с $(6,05 \pm 0,45)$ мес при отсутствии такового.

Применение ПАСК в режиме химиотерапии у больных деструктивным, химиорезистентным, преимущественно хроническим туберкулезом легких позволило повысить частоту прекращения бактериовыделения на 16,0 %, заживление каверн — на 9,7 %, суммарной регрессии каверн — на 21,8 %, а также уменьшить сроки исчезновения МБТ и полостей распада на 0,98 — 1,17 мес. При использовании ПАСК повышается эффек-

тивность лечения больных туберкулезом, что объясняется, видимо, бактериостатической активностью препарата относительно разных штаммов МБТ, в том числе резистентных к противотуберкулезным препаратам I и II ряда. Также ПАСК имеет способность потенцировать действие некоторых препаратов, особенно изониазида. Важно и то, что ни в одном случае приема ПАСК за период наблюдения не было отмечено развития к нему резистентности МБТ.

При применении ПАСК отмечались такие побочные действия, как: тошнота, рвота, изжога, ухудшение аппетита, боли в животе, метеоризм, понос. Эти явления возникали преимущественно в течение 1-го мес лечения, реже — позже, были разной интенсивности и длительности (от нескольких дней до 1 — 3 мес). Из 82 больных, принимавших ПАСК, диспепсические явления наблюдались у 19 (23,1 %), в том числе при внутривенном введении препарата — у 11 (22,9 %) из 48 и при пероральном приеме — у 7 (31,8 %) из 22. У 4 больных желудочно-кишечные расстройства возникли как от внутривенного, так и перорального введения ПАСК (27 больных использовали оба способа введения препарата).

Причиной окончательной отмены ПАСК были резко выраженные диспепсические реакции у 6 (7,3 %) больных: у 3 лиц — при внутривенном введении и у 3 — при пероральном. После отмены препарата побочные явления быстро исчезли. Умеренные или незначительные диспепсические расстройства наблюдались в целом у 11 (1,4 %) больных.

Рассматривались различные методы устранения побочных явлений: желудочно-кишечные расстройства уменьшались или исчезали при снижении дозы ПАСК (с 12 до 8 — 9 г), при прекращении его приема на непродолжительный срок, при разделении суточной дозы препарата на два приема, иногда при замене перорального метода введения на внутривенный (реже наоборот), а также при использовании интермитирующего (через день) способа приема препарата.

Менее выраженными были побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта при 3-кратном питании, правильном приеме ПАСК (через 0,5 — 2,5 часа после еды), если ПАСК не применяли одновременно с другими противотуберкулезными препаратами, которые также способны вызывать диспепсические явления. Важным моментом являлось также медленное (не менее чем на протяжении 1,5 — 2 часов) внутривенное введение ПАСК, поскольку при ускоренной инфузии возможны тяжелые общие желудочно-кишечные реакции.

В 3 (3,6 %) случаях отмечались аллергические реакции — крапивница, зуд кожи и эозинофилия. Они появлялись в течение первых недель приема ПАСК (у 2 больных — при внутривенном и у 1 — при пероральном) и исчезали или уменьшались при приеме антигистаминных средств.

У 2 (2,4 %) больных в процессе полихимиотерапии отмечались гепатотоксические явления (наряду с диспепсическими) и у 1 (1,2 %) — нефротоксические. Эти реакции возникали на фоне одновременного приема ПАСК с препаратами, которые могли действовать гепатотоксически (пиразинамидом, этионамидом, изониазидом или рифампицином) или нефротоксически (канамицином или амикацином), по этой причине сложно было обнаружить определенную роль ПАСК в нарушениях функции печени или почек.

В целом побочные явления разного характера на фоне приема ПАСК отмечались у 25 (30,5 %) больных. При этом преобладали диспепсические нарушения, в том числе резко выраженные реакции, которые привели к отмене препарата у 6 (7,3 %) пациентов. При внутривенном введении ПАСК побочные явления возникли у 11 (22,9 %) из 48 больных, которые использовали этот метод, а при пероральном введении — у 7 (31,8 %) из 22. Следовательно, внутривенный метод введения ПАСК в сравнении с пероральным несколько реже вызывал побочные явления.

Целесообразно не применять Пасконат при наличии у больных язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрита, дуоденита, гепатита, цирроза печени, выраженной патологии почек, микседемы, сердечной декомпенсации.

ВЫВОДЫ

1. В результате применения ПАСК в комплексной химиотерапии больных деструктивным химиорезистентным туберкулезом легких бактериовыделение прекратилось у 56,5 % пациентов, каверны зажили — у 37,8 % и частично регрессировали — у 45,1 %, что на 16,0; 9,7 и 12,5 % больше, чем в случае неприменения препарата. Результаты бактериологического исследования следует оце-

нить как значительные, учитывая тяжелый контингент больных. Сроки исчезновения микобактерий туберкулеза и каверн уменьшались в среднем на 1 мес.

2. При приеме ПАСК возникали нежелательные явления, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта (у 30,5 % больных), резко выраженные реакции (у 7,3 %) быстро исчезли после отмены препарата.

3. Для улучшения переносимости ПАСК необходимо придерживаться противопоказаний для его назначения, целесообразно соблюдать 3-кратное регулярное питание, использовать медленное (не менее чем на протяжении 1,5 – 2 часов) внутривенное введение, принимать ПАСК *per os* через 0,5 – 2,5 часа после еды и не сочетая одновременно с другими препаратами, которые также способны вызывать диспепсические явления. Кроме того, интермитирующий метод применения ПАСК уменьшает частоту желудочно-кишечных расстройств не менее чем в 2 раза и почти не отличается от ежедневного.

4. Среди наблюдений не отмечен ни один случай развития резистентности микобактерий туберкулеза к ПАСК.

5. Наряду с другими резервными противотуберкулезными препаратами ПАСК может занять весомое место в химиотерапии больных деструктивным химиорезистентным туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрaбкина Г. О. Микробиология туберкулеза- Москва: Госмедиздат, 1963. — 255 с.
2. Клебанов Г. А., Дрaбкина Р.О. Химиотерапия больных туберкулезом. — Киев: Госмедиздат УССР, 1957 — 406 с.
3. Рабухин А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом — Москва: Медицина, 1970 — 400с.
4. Бялик И. Б. Методические рекомендации по химиотерапии больных хроническими деструктивными формами туберкулеза легких — Киев, 1977. — 28с