

ПЕРЕНОСИМІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ІН'ЄКЦІЙНИХ ФОРМ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ В ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИХ СХЕМАХ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

О. А. Рева

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

Резюме. В рандомізованому контрольованому дослідженні за участі 60 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, вивчали переносимість хіміотерапії, в складі якої були ін'єкційні форми етамбутолу, левофлоксацину, ПАСК. Застосування комбінації внутрішньовенних форм протитуберкульозних препаратів в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень дозволяє в 2,3 раза зменшити частоту розвитку шлунково-кишкових реакцій з тяжкими проявами. При виникненні тяжких побічних реакцій при застосуванні внутрішньовенних форм препаратів середній термін перерви в лікуванні був у 2 рази менший, ніж при прийомі таблетованих форм і становив $(3,7 \pm 0,6)$ дня.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, побічні реакції, протитуберкульозні препарати, ін'єкційний шлях введення.

**ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНАЦИИ
ИНЪЕКЦИОННЫХ ФОРМ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В
ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ СХЕМАХ
ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Е. А. Рева

Резюме. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовало 60 больных мультирезистентным туберкулезом легких, изучали переносимость химиотерапии, которая включала инъекционные формы этамбутола, левофлоксацина, ПАСК. Применение комбинации внутривенных форм противотуберкулезных препаратов в интенсивную фазу химиотерапии у больных мультирезистентным туберкулезом легких позволяет в 2,3 раза уменьшить частоту развития желудочно-кишечных реакций с тяжелыми проявлениями. При возникновении тяжелых побочных реакций при применении внутривенных форм препаратов средний срок прерывания лечения был в 2 раза меньше, чем при приеме таблетированных форм и составлял $(3,7 \pm 0,6)$ дня.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, побочные реакции, противотуберкулезные препараты, инъекционный путь введения.

**TOLERANCE OF COMBINATION
OF INJECTION FORM ANTITUBERCULOSIS DRUGS
IN INDIVIDUALIZED REGIMES
OF CHEMOTHERAPY AT TREATMENT
OF PATIENTS
WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS**

O. A. Reva

Summary. In a randomized controlled trial, which involved 60 patients with MDR TB lung studied tolerance of chemotherapy that included an injectable form of ethambutol, levofloxacin, paraaminosalicylic acid. The combination of intravenous forms of TB drugs in the intensive phase of chemotherapy in patients with MDR TB in the lungs allows in 2,3 times reduce the incidence of gastrointestinal reactions with severe manifestations. In the event of severe adverse reactions when using intravenous formulations average time of treatment interruption was 2 times smaller than oral tablet form and was $(3,7 \pm 0,6)$ days.

Keywords: MDR TB, pulmonary side effects, anti-TB drugs, injectable route of administration.

Адреса для листування:

Рева Олена Анатоліївна

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

03680, Київ, вул. Амосова, 10

E-mail: reva@ifp.kiev.ua

ВСТУП

Удосконалення тактики антибактеріальної терапії залишається актуальним завданням до цього часу, особливо у випадках туберкульозу із розширеною мультирезистентністю [5, 10]. Згідно міжнародних стандартів, лікування хворих на

мультирезистентний туберкульоз легень (МР ТБЛ) [11, 12, 14], основний шлях введення протитуберкульозних препаратів — пероральний, ін'єкційний шлях їх введення рекомендований лише для аміноглікозидів (стрептоміцину, канаміцину, амікацину та капреоміцину). Відомо,

що ефективність антимікробної терапії залежить від способу введення препарату [1].

Починаючи з 80-років ХХ століття багатьма дослідниками розроблені різні схеми ендолімфатичної терапії, запропоновані методи ендобронхіального, внутрішньокавернозного введення протитуберкульозних препаратів [8]. Однак ці методи належать до інвазивних втручань і в багатьох випадках ускладнюються лімфостазом, емпіємою або прогресуванням туберкульозу. Тому пероральний шлях лишається переважним методом введення протитуберкульозних препаратів [14]. Проте, парентеральні інфузії забезпечують точне дозування, яке не залежить від стану шлунково-кишкової системи, тобто абсорбції, а також досягається швидкий ефект з утворенням максимальної концентрації [4] препарату в крові, що посилює його проникнення в тканини і може бути ефективним при тяжких формах інфекції, у тому числі туберкульозу [1, 6]. Застосування 5–6 пероральних препаратів (лише аміноглікозид вводиться внутрішньом'язово) в інтенсивну фазу хіміотерапії має обмеження через незадовільну переносимість, низьку прихильність хворих до лікування через необхідність приймати велику кількість таблеток [3]. Наприклад, стандартний режим хіміотерапії для 4 клінічної категорії хворих (етамбутол + піразинамід + офлоксацин + парааміносаліцилова кислота + канаміцин) включає одночасне прийом 12 таблеток загальною вагою 4,4 г та 3 мірні ложки (12 г) парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) [2]. Така велика кількість таблеток викликає шлунково-кишкові побічні реакції, що сприяє перервам у лікуванні, зниженню ефективності лікування та подальшому поширенню медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів. Незадовільна переносимість протитуберкульозних препаратів II ряду є найбільш частою причиною неповноцінного лікування (за кількістю препаратів в режимі хіміотерапії та їх дозуванням або перервою в лікуванні на різні терміни), що призводить до поширення медикаментозної резистентності МБТ та формування невиліковних форм захворювання [7].

Для покращання переносимості протитуберкульозних препаратів застосовують різні патогенетичні та симптоматичні ліки. Проте, вони далеко не завжди запобігають виникненню тяжких побічних реакцій або їх повному усуненню [9]. Ця проблема часто виникає при супутній патології шлунково-кишкової системи та при тривалому безперервному лікуванні протягом 3–5 років [2, 4].

На сьогодні значно збільшилась кількість протитуберкульозних препаратів в ін'єкційних формах, що дозволяє одночасно призначати 4 препарати для лікування хворих на МР ТБЛ — етамбутол, фторхінолон (офлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин або моксифлоксацин), аміноглікозид (канаміцин, амікацин), ПАСК [2, 4]. Для перорального введення приєднується ли-

ше піразинамід. Переносимість такої комбінації в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз не вивчалась.

Метою роботи було вивчення переносимості комбінації ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Частоту виникнення побічних реакцій протягом інтенсивної фази хіміотерапії вивчали у 60 хворих на МР ТБЛ при застосуванні ін'єкційних та пероральних форм протитуберкульозних препаратів. В рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювали ефективність двох режимів хіміотерапії для лікування хворих на МР ТБЛ із ін'єкційними та пероральними формами протитуберкульозних препаратів, які включали 5 протитуберкульозних препаратів — етамбутол, піразинамід, канаміцин, левофлоксацин та ПАСК. Режими хіміотерапії розрізнялись лише тим, що хворим основної групи призначили етамбутол (25 мг/кг), левофлоксацин (15 мг/кг) та ПАСК (150 мг/кг) внутрішньовенно, а хворі контрольної групи ці препарати приймали в тих же разових добових дозах перорально. Четвертим препаратом в режимі хіміотерапії у хворих обох груп був амікацин (внутрішньом'язово по 15 мг/кг), 5-м — піразинамід (усередину по 25 мг/кг). Всі препарати застосовували одночасно в першу половину дня.

Групи дослідження (основна та контрольна) включали по 30 осіб та були ідентичні між собою за давністю та тяжкістю туберкульозного процесу, а також за призначеними режимами хіміотерапії, оскільки обидві групи хворих були співставні за профілем медикаментозної резистентності МБТ. В складі цих груп переважали особи віком від 20 до 40 років: 23 (76,7 %) хворих в основній групі та 20 (66,7 %) — в контрольній ($p > 0,05$). Основна та контрольна групи були ідентичні ($p > 0,05$) за статтю: жінок було відповідно 43,3 та 46,7 %, чоловіків — 54,7 та 53,7 %.

Групи порівняння були співставні ($p > 0,05$) згідно ознак «Випадку мультирезистентного туберкульозу»: кількістю хворих із невдачею попереднього лікування (відповідно 36,6 та 33,3 %), перервою попереднього лікування (10,0 та 10,0 %), рецидивом захворювання (16,7 та 20,0 %), хронічним туберкульозом (10,0 та 13,3 %) та новим випадком туберкульозу (26,7 та 23,4 %). Отже, в групах дослідження значно переважали пацієнти з невдачею першого курсу хіміотерапії та новими випадками мультирезистентного туберкульозу. Всі хворі мали поширений деструктивний процес у легенях з наявністю однієї та більше каверн та однаковий профіль медикаментозної резистентності МБТ переважно до 3–4 протитуберкульозних препаратів — 86,7 %. Розширеної резистентності МБТ до протитуберкульозних препа-

ратів в групах спостереження не було. В усіх пацієнтів МБТ були чутливі до ПАСК та фторхінолонів, канаміцину або капреоміцину. За даними аналізу попереднього лікування, серед хворих основної та контрольної груп терапію протитуберкульозними препаратами тільки I ряду було проведено відповідно 26,7 та 33,3 % пацієнтів, протитуберкульозними препаратами I та II ряду — відповідно 73,3 та 66,7 % ($p > 0,05$). Отже, однакова більшість пацієнтів в групах порівняння на попередніх етапах лікувались протитуберкульозними препаратами II ряду, що може негативно впливати на ефективність лікування.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Переносимість хіміотерапії хворими протягом лікування під час інтенсивної фази хіміотерапії оцінювали за клініко-лабораторними показниками.

В більшості випадків побічні реакції були помірні і не призводили до відміни препарату, який викликав ці прояви. Побічні реакції спостерігали у 33,3 % хворих основної групи та у 36,6 % — контрольної, $p > 0,05$ (табл. 1). Побічними реакціями у хворих обох груп були: шлунково-киш-

(табл. 2). Інші побічні реакції протягом інтенсивної фази курсу хіміотерапії не спостерігались.

В одного хворого зазвичай реєстрували декілька видів побічних реакцій. Найчастіше зустрічали комбінації наступних побічних реакцій: шлунково-кишкові + неврологічні або шлунково-кишкові + гепатотоксичні; гепатотоксичні + алергічні та ін.

Серед помірних побічних реакцій у пацієнтів обох груп найчастіше виникали шлунково-кишкові реакції. Проте, ці прояви були вірогідно ($p < 0,05$) частішими у хворих контрольної групи — 40,0 % випадків проти 16,7 % в контрольній групі. Отже, у пацієнтів основної групи, яким призначили внутрішньовенні форми протитуберкульозних препаратів, на 58,3 % рідше виникали шлунково-кишкові побічні реакції.

На другому місці за частотою виникали неврологічні реакції у вигляді головного болю та запаморочення з однаковою частотою в обох групах хворих — відповідно у 20,0 та 23,3 %. Інші побічні реакції виникали в поодиноких випадках у хворих обох груп.

Тяжкі побічні реакції, які вимагали відміни хіміотерапії, спостерігали у 6,7 % пацієнтів основної групи — ототоксична реакція від канаміцину (у 1 хворого) та алергічна реакція у вигляді тяжкого дерматиту від піразинаміду (у 1 хворого).

У пацієнтів контрольної групи, які лікувались пероральними формами протитуберкульозних препаратів, було вірогідно більше тяжких побічних реакцій — у 26,7 % хворих. У 1 хворого була ототоксична реакція від канаміцину, у 1 — тяжка гепатотоксична реакція від піразинаміду, у 1 — алергічна реакція у вигляді дерматиту, у 5 — болі в животі, втрата апетиту, блювота, діарея після прийому кишково-розчинних гранул ПАСК, що не зникали після прийому патогенетичних препаратів.

Тяжкі побічні реакції, що вимагали відміни препарату, у хворих основної групи виникали в 4 рази рідше ніж у хворих контрольної групи, яким призначали пероральні форми протитуберкульозних препаратів. При виникненні гепатотоксичних, алергічних та тяжких шлунково-киш-

Таблиця 1
Частота побічних реакцій при лікуванні хворих на МР ТБЛ в інтенсивну фазу хіміотерапії

Група хворих	Всього хворих	Побічні реакції			
		Всього		3 тяжкими проявами	
		абс. число	%	абс. число	%
Основна	30	10	33,3	2	6,7*
Контрольна	30	11	36,6	8	26,7

Примітка: * — міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

кові (нудота, блювота, зниження/втрата апетиту, біль в шлунку, діарея); неврологічні (головний біль, запаморочення, депресія); вестибуло-ототоксичні (порушення координації рухів, зниження слуху); гепатотоксичні (підвищення активності АЛТ); алергічні (висип на шкірі, свербіння шкіри), артропатія (біль в суглобах), фотосенсибілізація

Таблиця 2
Види побічних реакцій при лікуванні хворих на МР ТБЛ в інтенсивну фазу хіміотерапії

Вид побічних реакцій	Кількість хворих				P
	Основна група		Контрольна група		
	абс. число	%	абс. число	%	
Шлунково-кишкові	5	16,7	12	40,0	< 0,05
Неврологічні	6	20,0	7	23,3	> 0,05
Вестибуло-ототоксичні	1	3,3	1	3,3	> 0,05
Фотосенсибілізація	2	6,7	1	3,3	> 0,05
Гепатотоксичні	2	6,7	3	10,0	> 0,05
Алергічні	2	6,7	4	13,3	> 0,05
Серцево-судинні	2	6,7	1	3,3	> 0,05
Артропатія	3	10,0	4	13,3	> 0,05

кових реакцій хіміотерапія відмінялась на 3–7 днів до повного зникнення клінічних проявів, після чого лікування відновлювалось. У 2 хворих основної групи не вдалося відновити прийом піразинаміду та ПАСК. В контрольній групі у 7 хворих не вдалося відновити прийом ПАСК, у тому числі у 2-х прийом ПАСК у поєднанні з піразинамідом ($p > 0,05$). Середній термін перерви в лікуванні при виникненні тяжких побічних реакцій у хворих основної групи становив ($3,7 \pm 0,6$) дня, контрольної — ($6,8 \pm 0,6$) дня, що в 2 рази менше ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження дозволяють заключити наступне. Застосування комбінації внутрішньовенних форм протитуберкульозних препаратів в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих на МР ТБЛ дозволяє в 2,3 рази зменшити частоту розвитку шлунково-кишкових реакцій з тяжкими проявами. При виникненні тяжких побічних реакцій при застосуванні внутрішньовенних форм препаратів середній термін перерви в лікуванні був в 2 рази менший, ніж при прийомі таблетованих форм і становив ($3,7 \pm 0,6$) дня.

ЛІТЕРАТУРА

1. Краснов, В. А. Бактерицидная терапия больных туберкулезом [Текст] / В. А. Краснов, И. Г. Урсов // Пробл. туб. — 2004. — № 3. — С. 21–26.
2. Наказ МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. «Наказ МОЗ України № 385 від 9.06.2006 р. «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз» [Текст].
3. Просветов, Ю. В. Ретроспективний аналіз факторів виникнення ускладнень хіміотерапії та їх вплив на ефективність лікування туберкульозу легень [Текст] / Ю. В. Просветов // Запорож. мед. журн. — 2007. — № 1. — С. 46–49.
4. Рациональное застосування протитуберкульозних препаратів II ряду [Текст] : посібник для лікарів / С. О. Черенько [та ін.]. — К. : [б. в.], 2006. — 43 с.
5. Фещенко, Ю. І. Фармакотерапія туберкульозу: етапи становлення, сучасна стратегія та перспективи розвитку [Текст] / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько // Здоров'я України. — 2008. — № 9/1. — С. 30–31.
6. Черенько, С. О. Ступінчаста терапія із застосуванням ципрофлоксацину при мультирезистентному туберкульозу легень [Текст] / С. О. Черенько, О. Р. Тарасенко // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2002. — № 3. — С. 41–44.
7. Эффективность докорегиональной и лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии туберкулеза легких [Текст] / С. Д. Никонова [и др.] // Пробл. туберкулез. — 2002 — № 4. — С. 9–12.
8. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS — Plus initiative [Text] / E. Nathanson [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2004. — V. 8, — 11. — P. 1382–1384.
9. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / J. A. Caminero [et al.] // Lancet Infect. Dis. — 2010. — V. 10, — 9. — P. 621–629.
10. Caminero, J. A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies [Text] / J. A. Caminero // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2006. — V. 10, — № 8. — P. 829–837.
11. Caminero, J. A. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment [Text] / J. A. Caminero // Eur. Respir. J. — 2005. — V. 25. — P. 928–936.
12. Cain, K. P. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis [Text] / K. P. Cain, L. J. Nelson, J. P. Cegielski // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — V. 14, — №3, — P. 269–274.
13. 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, C. E. Barry // Curr. Clin. Pharmacol. — 2010. — V. 5, — № 2. — P. 96–114.
14. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text] / WHO. — Geneva: WHO, 2006. — P. 361.