

О. Є. Бегоулев
**ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТНИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ 1 КАТЕГОРІЇ**

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу в Україні продовжує негативну тенденцію до зростання захворюваності й смертності та поширення медикаментозної резистентності мікобактерії туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів [6]. Зростання медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів свідчить про недоліки реалізації програми боротьби з туберкульозом, серед яких ключовими є відсутність контрольованого лікування та недотримання застосування стандартних режимів хіміотерапії. В умовах епідемії туберкульозу питання стандартизації хіміотерапії є ключовими [7]. У більшості країн світу для лікування хворих на туберкульоз різної локалізації рекомендовані принципи DOTS-стратегії. Одним з її важливих компонентів є застосування короткострокових стандартних режимів хіміотерапії під безпосереднім контролем медичних працівників [1].

Враховуючи складну епідеміологічну ситуацію щодо туберкульозу в Україні, нова Національна програма боротьби з туберкульозом буде базуватися на принципах ДОТС стратегії, адаптованої до української системи охорони здоров'я [7]. Стандартні режими хіміотерапії для хворих 1 категорії (бактеріальні форми або не бактеріальні поширені процеси) передбачають застосування 4 компонентних режимів, які включають протитуберкульозні препарати 1 ряду. Основний курс хіміотерапії складається з 2-х фаз (інтенсивної та підтримуючої) та триває 6 місяців. Тривалість інтенсивної фази складає 2 місяці, після чого хворого переводять на підтримуючу фазу в разі припинення бактеріовиділення. В інтенсивну фазу застосовують 4 протитуберкульозних препарати, у підтримуючу — 2–3. Підтримуючу фазу (стандартна тривалість якої 4 місяці) завершують у разі стійкої відсутності бактеріовиділення та позитивного клініко-рентгенологічного результату (зникнення клінічних проявів хвороби та повне розсмоктування та ущільнення інфільтративних та вогнищевих змін у легенях) [8]. В Україні враховують також ще й загоєння каверн (підтримуючу фазу продовжують до загоєння каверн).

У літературі є повідомлення про те, що 4 компонентні режими хіміотерапії поступаються за ефективністю 5 компонентним при поширених туберкульозних процесах або у пацієнтів із великими деструкціями [4, 5]. Припинення бактеріовиділення відбувається в меншій кількості хворих у більш пролонговані терміни, ніж при застосуванні 5 компонентних режимів. Однак ці дослідження виконувались на вибіркових контингентах (хворі, які лікувалися в інституті фтизіатрії і пульмонології, як правило були раніше неефективно лікованими або мали більш тяжкі форми туберкульозу) і не відтворюють ситуацію в протитуберкульозних диспансерах. Враховуючи те, що протитуберкульозні препарати замовляються протитуберкульозними установами та закуповуються за державні кошти, необхідно планувати їх потребу на підставі даних про ре-

зультати лікування. Необхідно знати, в якій кількості вперше діагностованих раніше нелікованих пацієнтів з контингенту протитуберкульозного диспансеру можна застосувати стандартну 2 місячну тривалість інтенсивної фази та в якій кількості пацієнтів можна застосувати стандартну 6-ти місячну тривалість основного курсу хіміотерапії. Ця інформація дозволить прогнозувати потребу в протитуберкульозних препаратах та визначити причини, які знижують ефективність стандартного 4 компонентного режиму хіміотерапії. Подібних досліджень у вітчизняній літературі ми не знайшли.

Тому метою даного дослідження було встановлення ефективності стандартних 4 компонентних режимів хіміотерапії у хворих 1 категорії контингенту протитуберкульозного диспансеру.

Матеріали та методи

У ретроспективному рандомізованому дослідженні були проаналізовані безпосередні та віддалені результати лікування 337 хворих на вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз легень 1 категорії, які лікувались в протитуберкульозному диспансері м. Києва протягом останніх 1999–2001 років (включно).

Дані про хворих отримували зі стаціонарних та амбулаторних історій хвороби (після виписки хворих зі стаціонару) у динаміці до 2004 року (включно).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: уперше діагностований раніше нелікований туберкульоз з виділенням мікобактерій туберкульозу.

Вік хворих становив $(39,6 \pm 6,2)$ років, переважали чоловіки — 227 (66,9 %). Усі хворі були бактеріовиділювачами — 239 (70,9 %). Туберкульозний процес характеризувався наявністю декількох деструкцій (більш 2-х), масивними інфільтративними й вогнищевими змінами в обох легенях, які виходили за межі 1 долі, вираженим інтоксикаційним синдромом (фебрильна температура, підвищення рівня нейтрофільних лейкоцитів і ШОЕ у периферійній крові) у 169 (50,1 %) хворих. У решти хворих туберкульозний процес був обмежений 1–2 сегментами, з невеликими деструкціями або без них та помірним інтоксикаційним синдромом (субфебрильна або нормальна температура, незначні відхилення в периферичній крові або без відхилень).

Усі пацієнти за стандартними 4-компонентними режимами хіміотерапії, які включали ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин або етамбутол. Інтенсивна фаза тривала до припинення бактеріовиділення, підтримуюча — не менше 4 місяців після припинення бактеріовиділення або до загоєння каверн. У підтримуючу фазу застосовували переважно 3 препарати — ізоніазид, рифампіцин, піразинамід або етамбутол та у невеликій частині хворих 2 препарати (ізоніазид, рифампіцин) — у 46 (13,6 %).

Найближчі результати лікування оцінювали на кінець основного курсу хіміотерапії за показниками когортного аналізу: ефективне лікування (виліковування та припинення бактеріовиділення), перерване лікування, невдача лікування, летальний наслідок. У даному дослідженні ми

не розробляли такий показник когортного аналізу, як завершене лікування, оскільки всім хворим проводили дослідження мокротиння на МБТ протягом хіміотерапії [3].

Віддалені результати лікування оцінювали на підставі спостереження за хворими не менше 2 років після завершення основного курсу хіміотерапії по кількості загострень туберкульозу, невдач лікування (формуванню хронічних форм туберкульозу) та летальності від туберкульозу.

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

Статистична обробка проводилась за параметричними методами статистики. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Ст'юдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Для виявлення кореляційних зв'язків між показниками використовували непараметричний дисперсійний аналіз Фридмана із застосуванням χ^2 -квдрату. Залежність між показниками вважалась вірогідною, якщо значення χ^2 -квдрату перевищувало критичне [2].

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 наведені безпосередні результати лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) на кінець року від початку лікування, які завершили або не завершили основний курс хіміотерапії (таблиця 1).

На кінець року досягли досить високих результатів лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень — виліковування було у 89 % хворих, що перевищує встановлений ВООЗ критерій — 85 %, 4,6 % лишались бактеріовиділювачами, не зважаючи на те, що їх

лікували за стандартними 4-х компонентними режимами хіміотерапії та 5,6 % хворих перервали лікування до припинення бактеріовиділення.

За показником загоєння каверн результати лікування були суттєво нижчими — на кінець року від початку лікування загоєння каверн досягли лише у 65,7 % хворих на деструктивний туберкульоз.

Динаміка припинення бактеріовиділення та загоєння каверн наведена на рис. 1.

Дані рисунку 1 свідчать про те, що припинення бактеріовиділення відбувалось від 1-го до 6-го та більше міс. За перші 2 міс (стандартна тривалість інтенсивної фази хіміотерапії) бактеріовиділення припинилось в 181 пацієнта (53,7 %), що означає, що стандартний 4 компонентний режим хіміотерапії дозволяє дотриматись стандартної тривалості інтенсивної фази в половини хворих — решта лишаться бактеріовиділювачами. Через 3 місяця припинення бактеріовиділення досягли ще в 54 пацієнтів, що разом становило 235 пацієнтів (69,7 %). У 65 пацієнтів (19,3 %) бактеріовиділення припинялось через 4, 5, 6 та навіть більше, ніж через 6 міс (4,5 %), що означає, що протягом цього часу хворих лікували 4-ма препаратами.

Таким чином, на підтримуючу фазу через 2 міс було переведено 53,7 % пацієнтів, решта хворих продовжували інтенсивну фазу до припинення бактеріовиділення.

Загоєння каверн починалось з першого місяця лікування до 6 та більше місяців. У 17,2 % хворих загоєння каверн було після 6 міс лікування. Одночасно із загоєнням каверн відбувалось розсмоктування та ущільнення інфільтративних та вогнищевих змін у легенях. Підтримуючу фазу продовжували до повного розсмоктування та ущільнення запальних явищ у легенях.

Таким чином, зважаючи на те, що інтенсивну фазу довелося подовжити в 46,3 %, то й тривалість основного курсу також була подовжена у такої ж кількості хворих на відповідний припиненню бактеріовиділення термін.

Ми проаналізували причини недостатньої ефективності стандартних 4-х компонентних режимів хіміотерапії. Тест медикаментозної чутливості МБТ отримували, як правило, через 3 місяці лікування. Виявилось, що в 27 % хворих була первинна резистентність до 1–3 протитуберкульозних препарати, включаючи також й мультирезистентність. Це означає, що протягом 3-х місяців хворі отримували не 4, а 3 або 1 протитуберкульозний препарат, що пояснює низьку ефективність інтенсивної фази хіміотерапії.

Дані про медикаментозну резистентність наведені на рис. 2.

Монорезистентність була в 16,3 % хворих, з однаковою частотою зустрічалась монорезистентність до ізоніазиду (у 14 хворих), рифампіцину (у 15), стрептоміцину (у 14), етамбутолу (у 12 хворих). Мультирезистентність (HRS) була в 5 хворих (1,5 %), однак полірезистентність переважала навіть монорезистентність — 19,2 %. Однаково часто МБТ були резистентні до комбінації HS (11 хворих), RS (12) та значно менше до HE, SE, RSE (8 хворих).

Найчастіше МБТ були резистентні до стрептоміцину (з усіх комбінацій) — у 44 хворих (48,4 %), ізоніазиду — у 37 (40,6 %), рифампіцину — у 32 (35,2 %), рідше до етамбутолу — у 22 (23,0 %).

Таким чином, зважаючи на дані тесту медикаментозної чутливості МБТ, 6 хворих отримували в інтенсивну фазу 1 протитуберкульозний препарат (5 хворих — етам-

Таблиця 1
Безпосередні результати лікування хворих на ВДТБЛ на кінець року від початку лікування

Показники ефективності лікування	ВДТБЛ n= 337	
	абс. число	%
Виліковування (МБТ- CV-) (в т.ч. хворі з неструктурним туберкульозом)	300	89
Припинення бактеріовиділення (МБТ- CV+)(кількість хворих з деструкціями — 239)	157	65,7
Невдача (МБТ+ CV+)	16	4,7
Перерване лікування	19	5,6
Летальний наслідок	2	0,5

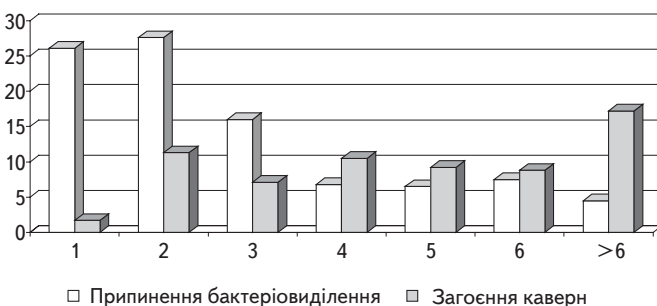


Рис. 1. Динаміка припинення бактеріовиділення та загоєння каверн

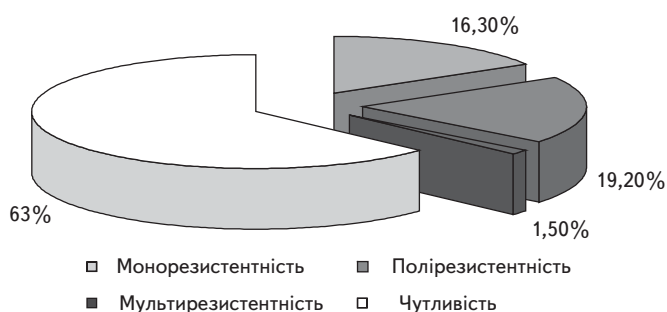


Рис. 2. Показники медикаментозної резистентності у хворих на туберкульоз

бутол, 1 хворий — ізоніазид), 30 хворих — 2 препарати, та 55 хворих — 3 препарати.

При аналізі результатів лікування та резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів було встановлено, що у 43 пацієнтів із резистентністю МБТ інтенсивна фаза була подовжена через те, що бактеріовиділення припинилось пізніше, ніж через 2 міс; у 8 пацієнтів із резистентністю була невдача лікування.

За допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана встановлено, що між подовженням інтенсивної фази хіміотерапії та медикаментозною резистентністю є зв'язок (χ^2 — квадрат = 29,3 при критичному значенні 5,9). Тобто подовження інтенсивної фази хіміотерапії прямо залежить від медикаментозної резистентності МБТ. На остаточні результати лікування на кінець основного курсу хіміотерапії медикаментозна резистентність не вплинула. Між остаточними результатами лікування за показниками "невдача" та виліковування й медикаментозною резистентністю зв'язок не встановлений (χ^2 — квадрат = 4,5 при критичному значенні 7,8).

Крім медикаментозної резистентності на ефективність лікування впливає також й поширеність туберкульозного процесу, величина деструкцій.

За допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана встановлено, що між результатами інтенсивної фази хіміотерапії (її подовження) та поширеністю туберкульозного процесу є залежність (χ^2 — квадрат = 14,5 при критичному значенні 5,8). При поширених туберкульозних процесах із наявністю великих каверн тривалість інтенсивної фази подовжується.

Ефективність 4-компонентних стандартних режимів хіміотерапії вивчали також на підставі віддалених результатів лікування (табл. 2).

При аналізі віддалених результатів лікування встановлено, що кількість хворих, які вилікувались від туберкульозу зменшилась з 89 % до 80,1 %, однак в основному за рахунок тих пацієнтів, які вибули зі спостереження (9,6 %). У віддалений період хворих із негативним результатом (рецидив, хронічний процес, померлих) відносно небагато в порівнянні з безпосередніми результатами — 35 (10,4 %) проти 35 (невдача та перерване лікування до припинення бактеріовиділення), що свідчить про ефективність 4 компонентних стандартних режимів хіміотерапії для лікування вперше діагностованих раніше нелікованих хворих.

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки.

4-компонентні стандартні режими ефективні для лікування вперше діагностованих раніше нелікованих

Таблиця 2

Віддалені результати лікування

Віддалений результат	Кількість хворих	
	абс. число	%
Виліковування	270	80,1
Рецидив туберкульозу	8	2,4
Сформований хронічний туберкульоз	17	5,0
Летальний наслідок від туберкульозу	10	2,9
Вибув зі спостереження	32	9,6

хворих та дозволяють досягти виліковування в 89 % хворих.

Тривалість інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії перевищує стандартні терміни в 46,3 % хворих через високу частоту первинної медикаментозної резистентності (27 %) та поширені деструктивні туберкульозні процеси.

Первинна медикаментозна резистентність та поширеність туберкульозного процесу не впливає на кінцевий результат лікування хворих на вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз, але є причиною подовження інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВООЗ План расширения программы DOTS для борьбы с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ 2002–2006 гг. Копенгаген: Европейское региональное бюро, 2002. — 43 с.
2. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием. — Excel. Київ: Морион, 2000. — 320 с.
3. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень". — Київ, 2003. — 100 с.
4. Петренко В. М., Литвиненко Н. А. Эффективность применения стандартных режимов и схем антибактериальной терапии у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких и бактериовыделением // Укр. хімотерапевт. журн. — 2005. — № 1–2. — С. 13–20.
5. Петренко В. М., Литвиненко Н. А. Эффективность лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням та множинними кавернами залежно від їх розміру та інтенсивності хіміотерапії // Укр. хімотерапевт. журн. — 2005. — № 1 — 2. — С. 55–60.
6. Феценко Ю. І., Мельник В. М. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення // Укр. пульмонолог. журн. — 2004. — № 2. — С. 6–11.
7. Феценко Ю. І. Етапи боротьби з туберкульозом та програма ДОТС // Укр.мед.часопис. — 2005. — № 3, Т. 47. — С. 5–12.
8. World Health Organization (2003) Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmers. Geneva, WHO, 313 p.

ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТНИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ 1 КАТЕГОРІЇ

О. Є. Бегаулев

Резюме

В ретроспективному рандомізованому дослідженні вивчена ефективність стандартних 4-х компонентних режимів хіміотерапії у 337 раніше нелікованих хворих на туберкульоз легень 1 категорії. Встановлено, що 4-компонентні стандартні режими ефективні для лікування вперше діагностованих раніше нелікованих хворих та дозволяють досягти виліковування в 89 % хворих. Тривалість інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії перевищує стандартні терміни у 46,3 % хво-

рих через високу частоту первинної медикаментозної резистентності (27 %) та поширені деструктивні туберкульозні процеси. Первинна медикаментозна резистентність та поширеність туберкульозного процесу не впливає на кінцевий результат лікування хворих на вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз, але є причиною подовження інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії.

EFFICACY OF STANDARD REGIMENS OF CHEMOTHERAPY IN 1ST CATEGORY PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

O. E. Begoulev

Summary

The efficacy of standard 4-component regimens of chemotherapy was studied in 337 1st category patients with newly de-

tected previously untreated pulmonary tuberculosis in retrospective randomized study. It was established, that for standard 4-component regimens of chemotherapy the cure ratio reached 89 % of patients. Duration of standard intensive phase and the main course of chemotherapy exceeded standard terms in 46,3 % patients due to high prevalence of primary drug resistance (27 %) and extended/destructive tuberculosis process. Primary drug resistance and the extent of lung lesions didn't influence the efficacy of treatment at the end of chemotherapy course but prolonged duration of both intensive and maintenance phases of treatment.