

С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, О. В. Іванкова
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛОСЕРИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

На розвиток епідемії туберкульозу в Україні, крім соціальних факторів, впливають зміни у патоморфозі цього захворювання. У значній мірі патоморфоз туберкульозу обумовлений змінами біологічних властивостей збудника, збільшенням кількості випадків гостро прогресуючих форм та численності мульти- та полірезистентних штамів. Саме ці фактори є причиною збільшення кількості хворих, які рефрактерні до стандартної протитуберкульозної хіміотерапії [1, 3, 5].

Лікування мультирезистентних форм туберкульозу легень, який характеризується швидким розмноженням мікобактерій туберкульозу, масивними інфільтративно-казеозними змінами в легенях, численними деструкціями легеневої тканини, вираженим інтоксикаційним синдромом викликає значні труднощі. Інтенсивна хіміотерапія із використанням протитуберкульозних препаратів I та II ряду не завжди ефективна, часто на фоні лікування продовжується прогресування хвороби, що призводить до летальних наслідків [6,8]. Лікування таких форм значно ускладнюється через недостатню кількість протитуберкульозних препаратів II ряду при поширеній резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ), їх погану переносимість та високу вартість режимів лікування [12]. Основною причиною низької ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз є недостатня ефективність протитуберкульозних препаратів II ряду у порівнянні з ізоніазидом та рифампіцином, які діють бактерицидно на МБТ. Усі протитуберкульозні препарати II ряду (крім фторхінолонів), діють на МБТ бактериостатично, їх мінімальна інгібуюча концентрація у відношенні МБТ, значно нижча (у 10–20 разів), ніж ізоніазиду та рифампіцину [12].

Для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, до теперішнього часу в Україні застосовувалися наступні протитуберкульозні препарати II ряду: етіонамід (протіонамід), канаміцин (амікацин), фторхінолони різних поколінь, ПАСК. З протитуберкульозних препаратів I ряду при розвитку мультирезистентності для застосування придатні тільки стрептоміцин, етамбутол та піразинамід. Однак при розширеній медикаментозній резистентності всі протитуберкульозні препарати I ряду можуть втрачати свою ефективність. Тобто, загалом для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні доступні 4–7 протитуберкульозних препаратів з усіх груп.

Одним із основних принципів хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз є застосування не менше 4 антимікобактеріальних препаратів (I, II ряду та резервних), до яких МБТ чутливі, у разі їх задовільної переносимості. Але, за умови резистентності МБТ до 4 та більшої кількості протитуберкульозних препаратів, а у багатьох випадках ще й непереносимості деяких із них, хворим неможливо забезпечити повноцінний режим протитуберкульозної терапії або взагалі призначити лікування. Отже, для підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, необхідно доповнювати пе-

релік препаратів II ряду. Цього можна досягнути різними шляхами. Перший — синтез нових протитуберкульозних препаратів. Але цей шлях потребує залучення великих коштів та, найголовніше — дуже тривалий. Другий — визначення протитуберкульозної активності в антибактеріальних препаратах широкого спектру дії. Це перспективний напрямок, який активно розроблюється на даний час. Вже встановлені протитуберкульозні властивості фторхінолонів, макролідів та деяких інших сполук. Третій, найактуальніший на сьогодні в Україні — реєстрація в Україні вже відомих протитуберкульозних препаратів II ряду, які в нашій країні не виробляються.

Одним із таких протитуберкульозних препаратів є циклосерин. Препарат проявляє бактериостатичну дію внутрішньоклітинно на МБТ, які розмножуються. Він швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, рівномірно розподіляється у різноманітних рідинах людського організму, потрапляє у спинномозкову рідину. Циклосерин визначають у високій концентрації в легеневої тканині та лімфатичних вузлах. Концентрації у крові 25–30 мкг/мл можна досягнути у разі прийому 250 мг 2 рази на добу. Пік концентрації у крові виникає через 2–4 години та може зберігатися до 8 годин. Приблизно 65 % вжитої дози виводиться з сечею протягом 72 год (у калі не знаходять). Концентрація препарату в сечі досягає 380 мкг/мл, період полувиведення циклосерину становить 12 годин. [2, 8].

Досвід застосування циклосерину в останні роки досить високий. Цей препарат уже досить тривалий час застосовується для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз у країнах Європи, США та Росії. Препарат зарекомендував себе як ефективний та добре переносимий у комплексному лікуванні мультирезистентного туберкульозу.

У колишньому Радянському Союзі циклосерин відомий з 60 років минулого тисячоріччя. Так за даними І. І. Король, який застосовував циклосерин у комплексному лікуванні 150 хворих на хронічний поширений туберкульоз легень в Українському науково-дослідному інституті туберкульозу та грудної хірургії, було досягнуто ефективне лікування, що проявлялося клініко-рентгенологічним покращанням, у 68 % хворих. Припинення бактеріовиділення досягли у 35,3 % хворих через 4–5 місяців застосування циклосерину. Автор спостерігав 35,3 % побічних психоневрологічних реакцій, у тому числі тяжких [4]. В ті роки використовували препарат вітчизняного виробництва, який викликав багато побічних реакцій.

З того часу технологія виготовлення циклосерину суттєво змінилася, що значною мірою позитивно вплинуло на його переносимість, однак значно підвищило його вартість. Румунські автори в ретроспективному дослідженні на матеріалі, який включав 145 хворих на туберкульоз, вивчали побічні реакції від протитуберкульозних препаратів II ряду. Вони встановили, що найчастіше побічні реакції викликали фторхінолони — у 9,7 % хворих. Циклосерин виявив добру переносимість — побічні реакції у вигляді депресії та порушення сну спостерігали в

1,4 % хворих [11]. Про добру переносимість циклосерину при тривалому застосуванні свідчать також бразильські автори [10].

Як й інші препарати II ряду, циклосерин має високу вартість, тому важливо встановити показання для його призначення, щоб раціонально використовувати кошти на протитуберкульозне лікування. Необхідно встановити його ефективність та частоту побічних ефектів у порівнянні з іншими препаратами II ряду, оскільки в Україні досвіду застосування циклосерину, виготовленого за новою технологією, немає.

Матеріали та методи

Нами було проведено відкрите рандомізоване контрольоване клінічне дослідження з метою встановлення ефективності та переносимості режимів лікування із застосуванням циклосерину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Застосовували циклосерин під торговою назвою Коксерін, виробництва Маклеодз Фармасіотікалз ЛТД (Індія).

У дослідженні приймали участь 50 пацієнтів із раніше неефективно лікованим туберкульозом легень, які виділяли мультирезистентні МБТ. У 26 хворих (основна група) застосований режим лікування із включенням зареєстрованих в Україні препаратів I, II ряду та циклосерину. У 24 інших хворих (контрольна група) застосовували такі самі режими хіміотерапії без циклосерину.

Усі пацієнти відповідали критеріям включення: чоловіки та жінки; вік 18–65 років; вперше діагностований або хронічний неефективно лікований мультирезистентний туберкульоз легень; резистентність МБТ до 3 та більшої кількості протитуберкульозних препаратів, обов'язково до ізоніазиду та рифампіцину; застосування в режимах хіміотерапії до призначення циклосерину інших протитуберкульозних препаратів I, II ряду, які не були ефективними; інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні; здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Ефективність оцінена у хворих основної та контрольної груп через 3 місяці від початку лікування.

Основна (26 хворих) та контрольна (24 пацієнти) групи включали 5 (19,2 %) та 2 (8,3 %) пацієнтів із вперше діагностованим раніше неефективно лікованим деструктивним туберкульозним процесом, 21 (80,8 %) та 22 (91,7 %) — з хронічним туберкульозом, $p > 0,05$. Чоловіків було 14 (53,8 %) та 15 (62,5 %), жінок — 12 (46,2 %) та 9 (37,5 %), вік хворих становив $(31,5 \pm 2,0)$ та $(34,5 \pm 2,0)$ років, тривалість захворювання — $(2,1 \pm 0,6)$ та $(2,3 \pm 0,4)$ років, відповідно, $p > 0,05$.

Мікобактерії туберкульозу, які були мультирезистентні до протитуберкульозних препаратів I та II ряду, виділяли всі пацієнти основної та контрольної груп. Резистентність МБТ до 3-х препаратів (HRS) була у 7 (26,9 %) та у 8 (33,3 %) хворих; до 4-х (HRSE(Et, K) — у 6 (23,1 %) та 9 (37,5 %); до 5 та більшої кількості препаратів (HRSEK(Et) — у 14 (53,8 %) та у 7 (29,2 %), $p > 0,05$, відповідно.

У 96,2 % хворих основної та у 100 % хворих контрольної групи, був деструктивний туберкульоз з наявністю численних (більше 3) каверн різних розмірів від дрібних до крупних. У 1 хворої основної групи туберкульозний процес був недеструктивний, але з ознаками прогресування на фоні лікування (виділення мікобактерій туберкульозу).

Отже, групи порівняння (основна та контрольні) були співставні за статтю, віком, тривалістю захворювання,

рівнем резистентності МБТ та поширеністю туберкульозного процесу.

Методика лікування вимагала включення у режим хіміотерапії протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ були чутливими.

Циклосерин призначали з розрахунку на кг маси тіла хворого: до 50 кг — 0,5 г одноразово щоденно; більше 50 кг — 0,5 г 2 рази на добу після сніданку та після вечері щоденно (за умови доброї переносимості); 0,75 одноразово щоденно (за умови поганої переносимості). Препарат застосовували протягом 3-х місяців. Найчастіше також застосовували наступні протитуберкульозні препарати: етамбутол 1,6 г, піразинамід 2,0 г, левофлоксацин 0,5 г (ломефлоксацин 0,8 г), етіонамід 0,5 г, ПАСК 12 г, амікацин 1,0 г або канаміцин 1,0 г.

В режим хіміотерапії включали тільки препарати, до яких МБТ були чутливими. Оскільки профіль резистентності у хворих основної та контрольної груп був подібний, то й режими хіміотерапії майже не відрізнялись за виключенням циклосерину, який застосовували у пацієнтів основної групи. За рахунок включення до режиму лікування циклосерину, у хворих основної групи призначали 5 протитуберкульозних препаратів, тоді як контрольної — 4.

Оцінювали наступні показники ефективності лікування туберкульозу:

- динаміка вираженості клінічних проявів хвороби: кашель, кількість харкотиння, підвищення температури тіла, виснаження, схуднення;

- динаміка бактеріовиділення (припинення, зменшення масивності);

- динаміка даних лабораторного та рентгенологічного обстеження: відхилення у загальному аналізі крові та їх динаміка (покращання, нормалізація), даних оглядової рентгенографії та томографії легень (наявність або відсутність розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях, регресія каверн);

Ефективність циклосерину оцінювали по динаміці основних клінічних симптомів туберкульозу та рентгенологічних даних, лабораторними показниками через 3 місяці комплексного лікування у порівнянні із цими показниками на початку лікування та у порівнянні із цими показниками у пацієнтів контрольної групи:

- а) ефективне лікування:

- припинення бактеріовиділення;

- б) неефективне лікування (продовження бактеріовиділення):

- клініко-рентгенологічне покращання (зникнення або зменшення клінічних проявів хвороби, зменшення запальних змін у загальному аналізі крові, зменшення інфільтративно-вогнищевих явищ у легенях та (або) зменшення розмірів каверн, потоншення стінок);

- стан без змін (за клінічними, лабораторним та рентгенологічними даними);

- клініко-рентгенологічне погіршення (посилення клінічних проявів хвороби, запальних змін у загальному аналізі крові, збільшення інфільтративно-вогнищевих явищ у легенях та (або) розмірів каверн, потовщення стінок);

Переносимість циклосерину оцінювали на підставі клінічних та лабораторних даних. З лабораторних показників, які характеризують переносимість протитуберкульозної хіміотерапії, оцінювали відхилення у біохімічному аналізі крові (підвищення рівню білірубину та АЛТ), загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія), загально-

му аналізі крові (кількість лейкоцитів та лімфоцитів, рівень гемоглобіну).

Переносимість досліджуємого препарату вважалась задовільною, якщо були незначні побічні прояви, які не спричиняли серйозних проблем пацієнту і не вимагали відміни препарату, незадовільною — у разі виникнення небажаних побічних ефектів, які незадовільно впливали на стан хворого та призводили до відміни препарату і застосування додаткових медичних призначень.

Визначали також активність циклосерину у відношенні МБТ *in vitro* за рівнем мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та бактеріостатичної активності крові (БАК). Вивчення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) циклосерину у відношенні до МБТ проводили з використанням лабораторного штаму H37Rv на синтетичному

поживному середовищі Проскауера-Бека з додаванням 10 % кінської сироватки методом серійних розведень препаратів. Бактеріостатичну дію препарату вивчали в діапазоні 10–0,05 мг/л по наявності повної затримки росту плівки МБТ.

Дані клінічного, бактеріологічного обстеження й результатів лікування пацієнтів оброблювалися та обчислювалися за параметричними й непараметричними методами статистики за допомогою інтегрованого пакета для статистичного аналізу "Excel". Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням *t*-критерію Стюдента-Фішера, *U*-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними, якщо 95 % довірчий інтервал знаходився у межах ± 5 % різниці відношення значення показника до лікування/значення показника після лікування [8].

Результати та їх обговорення

Динаміка симптомів туберкульозу під впливом лікування із застосуванням циклосерину наведена в табл. 1.

Дані таблиці 1 свідчать про те, що у хворих під впливом лікування, яке включало циклосерин, відбувається виражена позитивна динаміка основних симптомів туберкульозу, які зникли під кінець третього місяця лікування у більшості з них. Після лікування, порівняно з наявністю клінічних симптомів до лікування, температура тіла була нормальною у 88,5 % хворих проти 30,8 %, відсутності кашлю у 65,4 % проти наявності кашлю в усіх хворих, зникненню харкотиння — у 65,4 % проти 11,5 %, ліквідації астеничного синдрому — у 69,2 % проти 19,2 % хворих, наявності нормальної маси тіла у 61,5 % проти 26,9 % хворих, відповідно. Таким чином, за динамікою основних симптомів туберкульозу відзначали вірогідні відмінності до та після лікування. Це свідчить про те, що циклосерин позитивно вплинув на перебіг туберкульозного процесу у хворих раніше неефективно лікованих і додатково підвищив ефективність лікування за основними симптомами туберкульозу на 52,3 %.

В табл. 2 наведена динаміка рентгенологічних змін, бактеріовиділення у хворих основної групи через 3 місяці комплексної хіміотерапії.

Перед початком дослідження в усіх хворих основної групи були наявними симптоми інтоксикації та інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях, в усіх визначалося бактеріовиділення. Через 3 місяці лікування припинення бактеріовиділення та загоєння каверн визначено відповідно у 69,2 % та 23,1 % хворих. Крім того, часткове розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, регресія каверн визначено відповідно у 42,3 % та 46,2 % хворих. Неефективним (збереження бактеріовиділення та відсутність позитивної клініко-рентгенологічної динаміки туберкульозного процесу) лікування було у 4 (15,4 %) хворих: один пацієнт порушував режим лікування та зловживав алкоголем, у другого розвинувся спонтанний пневмоторакс на тлі хіміотерапії, у двох пацієнтів причина неефективного лікування не визначена.

В табл. 3 наведена ефективність лікування хворих основної та контрольної груп через 3 місяці комплексної хіміотерапії за основними показниками, які визначають ефективність лікування туберкульозу, — припиненням бактеріовиділення, загоєнням каверн, розсмоктуванням

Таблиця 1

Динаміка симптомів туберкульозу під впливом лікування із застосуванням Циклосерину

Показники	До лікування n=26		Після лікування n=26	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Нормальна температура	8	30,8	23	88,5*
Субфебрильна температура	8	30,8	3	11,5
Фебрильна температура	12	46,2	0	0*
Кашель відсутній	0	0	17	65,4*
Кашель помірний	10	38,5	6	23,1
Кашель сильний	16	61,5	3	11,5*
Харкотиння відсутнє	3	11,5	17	65,4*
Помірна кількість харкотиння	8	30,8	7	26,9
Велика кількість харкотиння	15	57,7	2	7,7*
Дефіциту маси тіла немає	7	26,9	16	61,5*
Зниження маси тіла понад 20 %	19	73,1	10	38,5*
Астеничний синдром відсутній	5	19,2	18	69,2*
Астеничний синдром присутній	21	80,8	8	30,7*

Примітка. * Значення показника вірогідно відрізняється від такого до початку лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Динаміка рентгенологічних змін, бактеріовиділення у хворих основної групи через 3 місяці комплексної хіміотерапії

Показники ефективності лікування	Кількість хворих, n=26	
	абс.	%
Повне розсмоктування інфільтративних змін у легенях	11	42,3
Часткове розсмоктування інфільтративних змін у легенях	11	42,3
Інфільтративні явища без змін	2	7,5
Посилення інфільтрації	2	7,7
Припинення бактеріовиділення	18	69,2
Загоєння каверн	6	23,1
Регресія каверн (зменшення розмірів, витончення стінок)	12	46,2
Каверни без змін	5	19,2
Каверни збільшились у розмірах	3	11,5

у легенях вогнищевих та інфільтративних змін, регресією каверн.

Як свідчать дані табл. 3, циклосерин виявив високий клінічний ефект. За 3 місяці лікування припинення бактеріовиділення досягли у 69,2 % хворих основної групи, тоді як в контрольній групі — у 20,8 % хворих, що вірогідно відрізнялось, $p < 0,05$. Загоєння каверн у хворих основної групи визначали в 23,1 % випадках при відсутності їх загоєння в контрольній групі. У той же час, неефективне лікування реєстрували набагато частіше у хворих контрольної групи — у 79,2 % проти 30,8 % у хворих основної групи. Тобто, у пацієнтів, котрим циклосерин не було застосовано, неефективне лікування визначено на 48,4 % частіше, порівняно із хворими, котрим до режиму лікування додали циклосерин.

Переносимість лікування представлена у таблиці 4.

За даними таблиці 4 побічні явища від режиму лікування із застосуванням циклосерину виникли у 15 (50,0 %) хворих. Однак ці побічні реакції у переважній кількості хворих (у 14) не були різко вираженими та не призводили до відміни препарату.

З однаковою частотою виникали психоневрологічні побічні ефекти, відзначалось підвищення температури тіла та артралгії. Психоневрологічні побічні явища у вигляді психомоторного збудження розвинулись у 11,5 % випадках, загальноомозкові, які проявлялися запамороченням та головним болем — у 15,4 % хворих. У 19,2 % хворих виникли гіпертермічні реакції (короткочасне (до 2–3 годин) підвищення температури тіла до 37,5 °C, яка стабілізувалась без медикаментозної корекції). 11,5 % хворих скаржились на артралгії після прийому циклосерину. В цих випадках препарат не відміняли, а корегували побічний ефект прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

Тільки в одного пацієнта виникла виражена психоневрологічна реакція (із втратою орієнтації у часі та просторі та виникненням зорових галюцинацій), яка розвинулась через 1 міс прийому циклосерину у дозі 0,5 г 2 рази на добу, що стало причиною відміни циклосерину через 1 місяць лікування. Можливо така побічна дія циклосерину була посилена одночасним застосуванням левофлоксацину у дозі 0,5 г 2 рази внутрішньовенно.

Таким чином, у цілому циклосерин виявив задовільну переносимість, оскільки побічні реакції були нерізкими та не вимагали відміни препарату, крім 1 випадку (3,8 %).

З протитуберкульозних препаратів II ряду циклосерин має найвищу вартість. Тому препарат доречно включати в режими хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з розширеною медикаментозною резистентністю до 4-х та більше протитуберкульозних препаратів для того, щоб призначити в режимі хіміотерапії 4–5 протитуберкульозних препаратів.

Показання до застосування циклосерину:

- мультирезистентний туберкульоз легень, із резистентністю до 4 та більшої кількості протитуберкульозних препаратів, коли вибір протитуберкульозних препаратів II ряду значно обмежений;

- тяжкі швидко прогресуючі форми мультирезистентного туберкульозу незалежно від профілю резистентності як додатковий протитуберкульозний препарат з високою клінічною ефективністю та задовільною переносимістю;

- тяжкі побічні реакції від протитуберкульозних препаратів II ряду, які вимагають їх відміни та призначення іншого препарату з відмінним механізмом дії.

Необхідною вимогою в кожному випадку призначення циклосерину є наявність у режимі хіміотерапії не менше 4 протитуберкульозних препаратів (включаючи циклосерин), до яких МБТ чутливі.

У разі значної резистентності МБТ, коли не можливо призначити 4 протитуберкульозних препарати за чутливістю, призначення циклосерину неприпустимо через високий ризик поширення медикаментозної резистентності та розвитку резистентності МБТ до циклосерину.

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки.

Циклосерин має високу клінічну ефективність у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз, які були раніше неефективно лікованими. За 3 місяці лікування припинення бактеріовиділення досягли у 69,2 % хворих, загоєння каверн — у 23,1 % хворих. У 15,4 % хворих досягли клініко-рентгенологічного покращання. Додаткове призначення циклосерину до 4-компонентного режиму хіміотерапії, який включав протитуберкульозні препарати II ряду, у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень дозволило підвищити ефективність лікування за основним показником — припиненням бактеріовиділення — на 48,4 %.

Таблиця 3

Ефективність циклосерину в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз через 3 місяці проведення хіміотерапії

Показник ефективності	Основна група, n=26		Контрольна група, n=24	
	абс	%	абс	%
Припинення бактеріовиділення	18	69,2*	5	20,8
Загоєння каверн	6	23,1*	0	0
Ефективне лікування загалом	18	69,2*	5	20,8
Клініко-рентгенологічне покращання	4	15,4*	12	50,0
Стан без змін	2	7,7	4	16,7
Клініко-рентгенологічне погіршення	2	7,7	3	12,5
Неефективне лікування загалом	8	30,8*	19	79,2

Примітка. * Значення показника вірогідно відрізняється від такого у хворих контрольної групи, $p < 0,05$.

Таблиця 4

Переносимість лікування хворими на мультирезистентний туберкульоз легень, котрим застосували циклосерин

Побічні явища, що виникли впродовж лікування		Основна група, n=26	
		абс	%
Психоневрологічні	психо-моторне збудження	3	11,5
	загальноомозкові (запаморочення, головний біль)	4	15,4
Підвищення температури тіла		5	19,2
Артралгії		3	11,5
Усього		15	57,7
у тому числі різко виражені побічні реакції		1	3,8

Циклосерин не виявив позитивного клінічного ефекту у 2 хворих (7,7 %). Їх стан лишався без змін через 3 місяці комплексної хіміотерапії. У 2 хворих (7,7 %) на фоні комплексної 5-компонентної хіміотерапії продовжувалось прогресування туберкульозного процесу.

Циклосерин у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз виявив задовільну переносимість. Частота побічних ефектів становила 57,7 %, однак вони не були різко вираженими та не призводили до відміни препарату. Спостерігали психоневрологічні реакції у вигляді психомоторного збудження, запаморочення та головного болю у 23,1 % хворих, підвищення температури тіла на 2–3 години до 37,5 градусів у 19,2 % хворих, артралгії у 11,5 %. Тяжка побічна психоневрологічна реакція (зорові галюцинації, дезорієнтація), яка вимагала відміни препарату, виникла в 1 хворого (3,8 %).

Циклосерин є ефективним і добре переносимим туберкульозним препаратом II ряду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биологические свойства лабораторных штаммов и клинических изолятов микобактерий полирезистентных к противотуберкулезным препаратам / А. А. Корнеев, В. И. Голишевская, Э. Г. Свастьянова, В. А. Пузанов // Пробл. туб. — 1999. — № 2. — С. 44–48.
2. Визель А. А., Гурылева М. Э. Туберкулез // Москва: Гэотар Медицина, 1999. — 207 с.
3. Епідеміологія, діагностика, та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання. / Ю. І. Феценко, В. М. Петренко, С. О. Черенько, О. А. Журило, А. І. Барбова, О. В. Іванкова / Укр. пульмон. журн. — 2002. — № 4. — С. 5–8.
4. Король И. И. Результаты применения цикloserина в комплексном лечении больных распространенными формами туберкулеза легких // Сб. Профилактика и лечение туберкулеза. Киев, 1964. — С. 110–111.
5. Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження / О. К. Асмолов, В. В. Ніколаєвський, В. Й. Кресюн та ін. / Укр. пульмон. журн. — 2005. — № 2. — С. 9–15.
6. Феценко Ю. І., Петренко В. М., Черенько С. О. Ефективність хіміотерапії хворих з полірезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмон. журн. — 2000. — № 1. С. 9–14.
7. Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Ю. І. Феценко, В. М. Петренко, С. О. Черенько, А. І. Барбова / Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — № 2. — С. 12–15.
8. Фрейдович А. И. Интенсивное комбинированное лечение туберкулеза // Москва: Триада-Х, 1999. — 85 с.
9. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Морион: Киев, 2000. — 320 с.
10. Lacerda A. P., Andrade K., Borga F. Outcomes of multidrug resistant tuberculosis control in 3-year period in a reference centre in Rio de Janeiro, Brazil // Eur. Respir. J. — 2004. — V. 24, suppl. 48. — С. 655.
11. Tudorache M. G., Trailescu A. V., Didilescu C. I., Marica C. D. Adverse reaction of TB treatment with 2-nd line drugs in a tuberculosis TB dispensary // Eur. Respir. J. — 2004. — V. 24, suppl. 48. — С. 648.
12. IUATLD A tuberculosis guidelines for specialist Physicians / Paris-France, 2004. — 281 p.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛОСЕРИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко,
О. В. Іванкова

Резюме

У відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні, яке включало 50 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, вивчали ефективність та переносимість протитуберкульозного препарату II ряду цикloserину. Препарат виявив високу клінічну ефективність у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз, які були раніше неефективно лікованими. За 3 місяці лікування припинення бактеріовиділення досягли у 69,2 % хворих, загоснення каверн — у 23,1 % хворих. У 15,4 % хворих досягли клініко-рентгенологічного покращання. Циклосерин виявив задовільну переносимість. Частота побічних ефектів становила 57,7 %, однак вони не були різко вираженими та не призводили до відміни препарату. Спостерігали психоневрологічні реакції у вигляді психомоторного збудження, запаморочення та головних болів у 23 % хворих, підвищення температури тіла на 2–3 години до 37,5 градусів у 19,2 % хворих, артралгії у 11,5 %. Тяжка побічна психоневрологічна реакція (зорові галюцинації, дезорієнтація), яка вимагала відміни препарату виникла в 1 хворого (3,8 %).

EFFICIENCY OF CYCLOSERIN IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

S. O. Cherenko, N. A. Litvinenko, O. V. Ivankova

Summary

In open randomized controlled trial, which involved 50 patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis, there was studied an efficiency and tolerability of cycloserin — second line antituberculosis drug. The drug possessed high clinical effect in complex treatment of patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis, previously ineffectively treated. Smear conversion was achieved in 69,2 % patients in 3 months; healing of caverns — in 23,1 %, clinical and X-ray improvement — in 15,4 % patients. Cycloserin had good tolerability. Side effects were in 50 % patients, however they were mild and did not result in withdrawal of the drug. We observed psycho-neurological reactions in the form of psychomotor excitement, vertigo and headache in 23 % patients, 2–3 hours fever (37,5 °C) — in 19,2 % patients, arthralgia — in 11,2 %. Severe psycho-neurological reaction, requiring withdrawal, was registered in 1 patient (3,8 %).