

Ю. І. Феценко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, М. В. Погребна, О. С. Дюжева ЕФЕКТИВНІСТЬ СКОРОЧЕНОГО 12-МІСЯЧНОГО РЕЖИМУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОКРАЩЕННОГО 12-МЕСЯЧНОГО РЕЖИМА АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Ю. И. Феценко, Н. А. Литвиненко, А. А. Варицкая,
М. В. Погребная, Е. С. Дюжева

Резюме

Цель исследования – установить эффективность сокращенного 12-месячного режима антимикобактериальной терапии на основе линезолида у больных мультирезистентным туберкулезом (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы. В клиническое проспективное исследование «случай-контроль» включили 86 больных с новыми случаями МЛУ-ТБ (без резистентности к фторхинолонам и аминогликозидам / полипептидам). Для лечения больных основной группы (43 больных) применяли режим в составе пиразинамида (Z), канамицина (Km), протинамида (Pt), линезолида (Lzd) (100–200 мг / кг), левофлоксацина (Lfx) (15 мг / кг), циклосерина (Cs) и ± ПАСК (PAS) (150 мг / кг) в течение 5 месяцев интенсивной фазы химиотерапии (ИФХТ) и продолжали поддерживающую фазу химиотерапии (ПФХТ) в таком же составе, кроме аминогликозидов / полипептидов, в течение 7 месяцев. Больные контрольной группы (43 пациента) получали индивидуализированные режимы химиотерапии стандартной продолжительности — 8 мес ИФХТ и 12 мес ПФХТ, без линезолида.

Результаты. У больных с МЛУ-ТБ, которым применяли 12-месячный сокращенный режим, установлена более высокая эффективность лечения как на момент окончания интенсивной фазы химиотерапии, так и основного курса химиотерапии (ОКХТ). В результате применения 12-месячного сокращенного курса в сравнении с 20-месячным стандартным курсом на конец ОКХТ результат «эффективное лечение» получено у 41 (95,4%) и 30 (69,8%) больных, у одного пациента (2,3 %) зарегистрировали «неудачу лечения» и «прерванное лечение» (2,3 %) в сравнении с 13,9 % и 11,6 % больных соответственно.

Выводы. Применение 12-месячного сокращенного режима антимикобактериальной терапии в сравнении с 20-месячным стандартным курсом, позволяет повысить эффективность лечения у больных с новыми случаями МЛУ-ТБ на конец основного курса лечения с 69,8 % до 95,4 %.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, сокращенный режим химиотерапии, эффективное лечение.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 3, С.5–8.

Феценко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Академік НАМН України, професор
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

EFFECTIVENESS OF SHORT 12-MONTH CHEMOTHERAPY REGIMEN IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Yu. I. Feshchenko, N.A. Lytvynenko, H.O. Varytska,
M. V. Pogrebna, O. S. Dyuzheva

Abstract

Aim: to determine the effectiveness of short 12-month chemotherapy regimen based on use of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB).

Materials and methods. Into the clinical prospective “case-control” study there were enrolled 86 patients with new MDR-TB (without resistance to fluoroquinolones and aminoglycosides/polypeptides). The following regimen was used for treatment of the patients in the main group (43 patients): pyrazinamide (Z), kanamycin (Km) protionamid (Pt), linezolid (Lzd) (100–200 mg/kg), levofloxacin (Lfx) (15 mg / kg), cycloserine (Cs) and ± PAS (150 mg/kg) for 5 months of intensive phase and the same regimen, excluding aminoglycoside/polypeptide - for the next 7 months of maintenance phase of chemotherapy. Individualized chemotherapy regimens without linezolid with standard duration of 20 months (8 month — intensive phase and 12 months - maintenance phase) were used in 43 control group patients.

Results. Short 12-month regimen in MDR TB patients appeared to be more effective by the end of the intensive phase and upon the completion of chemotherapy. The outcome «effective treatment» was registered in 41 (95,4 %) patients of main group versus 30 (69,8 %) patients in the control group. “Treatment failure” and “lost to follow-up» were reported in 2,3 % and 2,3 % of patients in main group versus 13,9 % and 11,6 % of patients in control group, respectively.

Conclusions. The use of 12-month short chemotherapy regimen in comparison with 20-months conventional regimen, allowed to increase treatment effectiveness in patients with new MDR TB cases from 69,8 % to 95,4 %.

Key word: multidrug-resistant tuberculosis, short chemotherapy regimen, effective treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3:5–8.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of phthisiology
and pulmonology named after F. G. Yanovskii
National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Однією з найактуальніших проблем фтизіатрії є зростання кількості хворих на хіміорезистентні форми туберкульозу, в той час як показники ефективності лікування залишаються неоптимістичними. Причин низької ефективності декілька і одна із них — велика кількість хворих, що переривають лікування [2, 4].

Однією з причин перерваного лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), є значна тривалість лікування та велика кількість різноманіт-

них побічних реакцій [1]. За різними даними «переривання лікування» основного курсу хіміотерапії становить від 4 % до 38 % хворих на МРТБ та відбувається у середньому після 6–8 місяців хіміотерапії (ХТ) [6, 8]. Ці хворі є основним резервуаром підтримання епідемії МРТБ у світі та представляють епідемічну небезпеку для навколишніх. Тому перспективною є розробка скорочених режимів лікування із застосуванням більшої кількості бактерицидних ПТП та нових ПТП.

На даний час у світі у 23 країнах Азії та Африки у рамках операційних досліджень використовуються скорочені режими хіміотерапії по Бангладешській схемі для

хворих на МР ТБ, в результаті застосування котрих показник «ефективне лікування» досягнуто у 87,0–90,0 % хворих [9, 10].

Продовжуються розробка та застосування коротко-строкових режимів лікування із включенням нових ПТП — бедаквеліну, але результати цього STREAM дослідження будуть опубліковані у 2019 році [7].

В Україні застосування стандартного скороченого режиму лікування неприйнятне, оскільки основні критерії застосування такого режиму не відповідають рекомендаціям ВООЗ: тривалий досвід застосування ПТП I-II ряду у складі неефективних режимів ХТ та високий рівень резистентності до етамбутолу, піразинаміду та тіоамідів серед нових випадків. Також на сьогодні в Україні немає доступу до нових ПТП.

Тому вибір ефективного, дієвого режиму лікування в умовах нашої країни є складним завданням. Для цього в Україні необхідно проводити наукові дослідження щодо розробки адаптованого до українських умов скороченого емпіричного режиму ХТ для хворих із новими випадками МРТБ, з урахуванням профілю резистентності МБТ в регіоні [3, 5].

Мета дослідження — встановити ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії на основі лінезоліду у хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Матеріали і методи

У клінічне проспективне дослідження «випадок-контроль» включено 86 хворих на нові випадки МРТБ (без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів), які отримували лікування від початку ІФХТ до припинення бактеріовиділення за мазком на базі стаціонару ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України» протягом 2015–2016 років. Після припинення бактеріовиділення хворі продовжували лікування амбулаторно в протитуберкульозних диспансерах за місцем проживання.

Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб та карт ТБ-01-МРТБ, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів ХТ, результатів лікування на момент завершення ІФХТ та основного курсу хіміотерапії (ОКХТ).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- нові випадки МРТБ легень, підтверджені результатами ТМЧ МБТ перед початком лікування;
- наявність бактеріовиділення, підтверджене за мазком та/або методом посіву до початку лікування;
- збережена чутливість до фторхінолонів та ін'єкційних ПТП II-го ряду;
- відсутність досвіду попереднього застосування ПТП II-го ряду;
- отримання результату лікування на момент завершення ОКХТ.

Критерії виключення із дослідження:

- відсутність бактеріовиділення методом посіву та ТМЧ МБТ у хворих на початку лікування;

- туберкульоз легень, із збереженою чутливістю до усіх ПТП, моно- або полірезистентний туберкульоз легень, підтверджений ТМЧ МБТ;

- резистентність до фторхінолонів та/або ін'єкційних ПТП II-го ряду, туберкульоз легень із розширеною резистентністю, підтверджений ТМЧ МБТ;

- досвід попереднього лікування ПТП II-го ряду більше 1 місяця;

- ВІЛ інфіковані пацієнти, у яких рівень CD 4+ \leq 200 клітин/мкл.;

- неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ОКХТ.

Клінічна характеристика пацієнтів. Пацієнти були розподілені на 2 групи порівняння. Хворі не відрізнялись за віком, статтю, рентгенологічними характеристиками, встановленим випадком туберкульозу, профілем резистентності, що дозволило отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів хіміотерапії, які досліджувались, між групами порівняння.

Режими хіміотерапії, які застосовувались. Хворі основної групи (n = 43) отримували мінімум 6 ефективних ПТП: піразинамід (Z), канаміцин (Km), циклосерин (Cs), лінезолід (Lzd) (100-200 мг / кг), левофлоксацин (Lfx) (15 мг / кг), протіонамід (Pt) \pm ПАСК (PAS) (150 мг / кг) — щодня в середньотерапевтичних дозах протягом 5 місяців (150 доз ПТП). Після завершення ІФХТ (в разі припинення бактеріовиділення), починали ПФХТ — без канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОКХТ становила 12 місяців. Хворі контрольної групи (n = 43) отримували мінімум 5 ефективних ПТП: піразинамід (Z), канаміцин (Km), циклосерин (Cs), левофлоксацин (Lfx) (15 мг / кг) протіонамід (Pt) \pm ПАСК (PAS) (150 мг / кг) — щодня в середньотерапевтичних дозах протягом 8 місяців (240 доз ПТП). Після завершення ІФХТ (в разі припинення бактеріовиділення), починали ПФХТ — без канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОКХТ становила 20 місяців. У разі, якщо у хворого основної або контрольної групи порівняння визначалася резистентність і / або непереносимість протіонаміду або циклосерину, ці ПТП замінювались на ПАСК або етамбутол, якщо до них була збережена чутливість МБТ, і пацієнт продовжував лікування по короткій схемі в рамках дослідження. У разі, якщо у хворого основної або контрольної групи порівняння визначалася вестибулоотоксична побічна реакція на прийом канаміцину, цей аміноглікозид змінювали на капреоміцин і пацієнт продовжував лікування по короткій схемі в рамках дослідження. У разі, якщо у хворого основної групи визначали побічні реакції 3–4 ступеня вираженості, характерні для лінезоліду (периферичні нейропатії, ретробульбарний неврит, анемія), які не вдалося лікувати симптоматичними і дезінтоксикаційними засобами, препарат відміняли, що було критерієм виключення з дослідження і продовження лікування стандартним 20-ти місячним курсом.

Статистичний аналіз даних. Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія

Таблиця 1

Результати лікування досліджуваних пацієнтів на кінець ІФХТ

Показники ефективності лікування	Групи порівняння	
	Основна група (n = 43)	Контрольна група (n = 43)
	абс (%)	абс (%)
МБТ(-) Кав(-)	26 (60,5 %)	22 (51,2 %)
МБТ(-) Кав(+)	16 (37,2 %)	15 (34,9 %)
МБТ(-) взагалі	42 (97,7 %)	37 (86,0 %)*
Лікування перерване, МБТ(-)	0 (0 %)	3 (6,9 %)
Лікування перерване МБТ(+)	0 (0 %)	0 (0 %)
Невдача лікування МБТ (+)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
МБТ(+)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
Помер	0 (0 %)	2 (4,7 %)
вибув / результат невідомий	0 (0 %)	0 (0 %)
Строк конверсії мокротиння, дні	57,8 ± 1,2	67,5 ± 3,5

Примітка. * — значення показників вірогідно відрізняються (p < 0,05).

Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. 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 Ст'юдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05. Робота виконана за кошти держбюджету.

Результати

Результати оцінювались за стандартними показниками когортного аналізу. У хворих на МРТБ, у яких застосовувався 12-місячний скорочений режим антимікобактеріальної терапії, встановлено кращу ефективність лікування як на момент завершення ІФХТ, так і ОКХТ.

На момент закінчення ІФХТ припинення бактеріовиділення методом культури в основній групі досягнуто у 42 (97,7 %) хворих проти 37 (86,0 %) хворих контрольної групи (p < 0,05). При цьому загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення встановили майже

Таблиця 2

Результати лікування досліджуваних пацієнтів на кінець ОКХТ

Показник ефективності лікування на момент завершення ОКХТ	Групи порівняння		
	Основна n = 43	Контрольна n = 43	
	абс (%)	абс (%)	
Ефективне лікування (вилікування + лікування завершене)	41 (95,4 %)	30 (69,8 %)*	
Не ефективне лікування	Невдача лікування	1 (2,3 %)	6 (13,9 %)*
	Перерване лікування	1 (2,3 %)	5 (11,6 %)
	Помер	0 (0 %)	2 (4,7 %)
	Вибув/результат невідомий	0 (0 %)	0 (0 %)
Реєстрація побічних реакцій	30 (69,8 %)	25 (58,2 %)*	

Примітка. * - значення показників вірогідно відрізняються (p < 0,05).

у однакової кількості хворих — у 60,5 % та у 51,2 % хворих, відповідно (p > 0,05). «Невдача лікування» в обох групах визначалась лише у 1 (2,3 %) хворого, в той час, як «перерване лікування» та «помер» визначалось у 3 (6,9 %) та у 2 (4,7 %) хворих тільки в контрольній групі (табл. 1).

Ефективність на кінець основного курсу хіміотерапії значимо вища у хворих, що отримували скорочений 12-місячний режим антимікобактеріальної терапії із включенням лінезоліду, порівняно зі стандартним 20-місячним: «ефективне лікування» досягнуто у 41 (95,4 %) проти 30 (69,8 %) хворих контрольної групи (p < 0,05); «лікування перерване» у 1 (2,3 %) проти 5 (11,6 %) хворих, «невдача лікування» — у 1 (2,3 %) проти 6 (13,9 %) хворих контрольної групи (p < 0,05) (табл. 2).

Строки конверсії мокротиння достовірно не відрізнялись та складали (57,8 ± 1,2) та (67,5 ± 3,5) днів у хворих основної і контрольної груп, відповідно. Побічні ефекти були зареєстровані у однакової кількості хворих груп порівняння — у 69,8 % проти 58,2 % (p < 0,05).

Висновки

Застосування 12-місячного скороченого режиму антимікобактеріальної терапії, порівняно з 20-місячним стандартним курсом, дозволяє підвищити ефективність лікування у хворих із новими випадками МРТБ на кінець основного курсу лікування з 69,8 % до 95,4 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ, та ін. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом. Укр. пульмонолог. журн. 2016;(2):26–27.
2. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні. Укр. пульмонолог. журн. 2016;(3):5–10.
3. Черненко СО, Литвиненко НА, Барбова АІ, та ін. Частота та профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013;13(2):19–25.
4. Global tuberculosis control: WHO report 2016. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2016:214 p.
5. Litvinenko N, Cherenko S, Barbova A, et al. Prevalence of fluoroquinolone- resistance among different MDR tuberculosis cases in Ukraine. Eur. Respir. J. 2013;41(3):2819.
6. Lytvynenko N, Cherenko S, Feshchenko Y, et al. Management of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Ukraine: how well are we doing? Public Health Action. 2014;4(2):67–72.
7. Moodley R, Goddec TR. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. Eur Respir Rev. 2016;25:29–35.

REFERENCES

1. Feshchenko YUI, Lytvynenko NA, Pohrebna MV, et al. Obgruntuvannya skorochenykh rezhymiv khimioterapii dlya khvorykh na MRTB za vitchyznyanym dosvidom (Substantiation of reduced chemotherapy regimens for patients with MRTB according to national experience). Ukr. Pulmonol. Zhurn. 2016;(2):26–27.
2. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Turchenko LV. Poglyad na problemu borotby z tuberkulozom v Ukraini (Look at the problem of tuberculosis control in Ukraine). Ukr. Pulmonol. Zhurn. 2016;(3):5–10.
3. Cherenko SO, Lytvynenko NA, Barbova AI, et al. Chastota ta profil medykamentoznoyi rezystentnosti u khvorykh na multyrezystentnyy tuberkuloz i tuberkuloz iz rozshyrenoyu rezystentnistyu zalezno vid vypadku zakhvoryuvannya, kharakteru ta trivalosti poperednogo likuvannya (Frequency and profile of drug resistance in patients with multidrug-resistant tuberculosis and with increased resistance tuberculosis, depending on the case, the nature and duration of the previous treatment). Tuberkuloz. Legenevi khvoryby. VIL-infektsiya. 2013;13(2):19–25.
4. Global tuberculosis control: WHO report 2016. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2016:214 p.
5. Litvinenko N, Cherenko S, Barbova A, et al. Prevalence of fluoroquinolone- resistance among different MDR tuberculosis cases in Ukraine. Eur. Respir. J. 2013;41(3):2819.

8. MacPherson P, Houben RM, Glynn JR, et al. Pre-treatment loss to follow-up in tuberculosis patients in low- and lower-middle-income countries and high-burden countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2014;92:126–38.
 9. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful “9-month Bangladesh regimen” for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2014;18:1180–1187.
 10. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update. WHO: Geneva, 2016:45 p.
 6. Lytvynenko N, Cherenko S, Feschenko Y, et al. Management of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Ukraine: how well are we doing? *Public Health Action.* 2014;4(2):67–72.
 7. Moodley R, Godec TR. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25:29–35.
 8. MacPherson P, Houben RM, Glynn JR, et al. Pre-treatment loss to follow-up in tuberculosis patients in low- and lower-middle-income countries and high-burden countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2014;92:126–38.
 9. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful “9-month Bangladesh regimen” for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2014;18:1180–1187.
 10. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update. WHO: Geneva, 2016:45 p.
-