

С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, С. П. Василенко, М. В. Погребна ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕТАМБУТОЛУ ВНУТРІШНЬОВЕННО У РЕЖИМАХ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ХІМІОТЕРАПІЇ

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

Лікування пацієнтів на мультирезистентний туберкульоз легень (МР ТБЛ) нерозривно пов'язане із застосуванням у режимах інтенсивної фази хіміотерапії протитуберкульозних препаратів (ПТП) як перорально, так і шляхом внутрішньовенних введень.

Доведена ефективність ступінчастої терапії (застосування препарату від початку шляхом внутрішньовенних введень із поступовим переходом на пероральний прийом) фторхінолонами у хворих на МР ТБЛ [6] або госпітальну пневмонію [3].

За даними Бялика Й. Б. та співавт. [5] встановлено, що внутрішньовенний метод введення ПАСК дещо рідше викликав диспептичні явища, ніж пероральний, а ефективність обох методів досить близька, з незначною перевагою внутрішньовенного. Треба також зауважити, що авторами рекомендовано застосовувати введення цього препарату внутрішньовенно на першому етапі інтенсивної фази хіміотерапії, після чого можливий перехід на пероральний прийом.

У той же час, у літературі відсутня достатня інформація щодо ефективності внутрішньовенного застосування етамбутолу порівняно з пероральним. Лише існують роботи [2, 4], котрі доводять, що після прийому етамбутолу у разовій добовій дозі 20–25 мг/кг, порівняно з 15 мг/кг, його концентрація через 3, 6 годин значно (більш ніж у 2 рази) підвищується та перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), яка становить 1 — 5 мг/л. Але після 6-и годин концентрація етамбутолу знижується та через 12 годин зберігається, у кращому випадку, на нижньому рівні МІК, що говорить про втрату на цей час його ефективних терапевтичних концентрацій. У той же час за даними Черенько С.О. та співавт. [1] встановлено, що помірно ефективні ПТП, до яких відноситься етамбутол, при сумісному прийомі (2–5 ПТП одночасно) мають синергійну бактеріостатичну дію, яка довше зберігається, і тривалість дії пропорційно збільшується у разі збільшення кількості ПТП у режимі хіміотерапії (2 ПТП або більше 2 ПТП).

Згідно міжнародних стандартів лікування хворих на МР ТБЛ [7, 8, 9], основний шлях введення етамбутолу — пероральний, ін'єкційний шлях введення ПТП рекомендований лише для аміноглікозидів. Вважається, що ін'єкційний шлях введення ПТП рекомендований хворим із низькою прихильністю до лікування, що забезпечує у таких пацієнтів гарантоване безперервне контрольоване лікування.

Отже, мета роботи — у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень встановити клінічну ефективність загальнотерапевтичних доз етамбутолу (15 мг/кг) у

складі інтенсивної фази хіміотерапії шляхом його щоденного перорального застосування, порівняно із його внутрішньовенним введенням.

Матеріали та методи дослідження

Ефективність лікування хворих на МР ТБЛ вивчалася у дослідженні, яке включало 72 хворих, що лікувалися в II терапевтичному відділенні ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України" у 2006–2009 роках.

Усі включені у дослідження хворі методом підбору пар були поділені на групи: основна (I група) — в якій у режимі інтенсивної фази хіміотерапії етамбутол у загальнотерапевтичних дозах (15 мг/кг) протягом 4-х місяців застосовувався внутрішньовенно (36 хворих) та група порівняння (II група) — етамбутол застосовувався перорально (36 хворих).

Хворі I-ї та II-ї груп ідентичні за віком, переважали хворі від 20 до 40 років: 28 (77,8 %) хворих I-ї групи та 25 (69,4 %) — II-ї ($p > 0,05$). Також групи спостереження були ідентичні за статтю. Серед загальної кількості хворих визначено, що чоловіків та жінок була однакова кількість: 47,2–44,4 % та 52,8–56,6 %, відповідно.

Групи порівняння (I-а та II-а) ідентичні згідно випадку МР ТБЛ: кількістю хворих із невдачею попереднього лікування (19,4 % та 22,2 %), перервою попереднього лікування (19,4 % та 25,0 %), рецидивом захворювання (55,6 % та 36,1 %), хронічним туберкульозом (2,8 % та 13,9 %) та новим випадком туберкульозу (по 2,8 % у групах порівняння), $p > 0,05$.

Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали поширені (більше 1 долі при однобічному ураженні легень туберкульозними змінами, або двобічний процес різної поширеності) інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях. Серед загальної кількості переважали хворі з 2 та більшою кількістю порожнин розпаду у легенях до 4 см у діаметрі (44,4 % та 47,2 %), $p > 0,05$. Інші різновиди деструктивних змін у легенях (1 порожнина розпаду до 4 см, 1 порожнина розпаду більше 4 см, 2 та більше порожнин розпаду більше 4 см) зустрічалися з однаковою частотою — у 7 (19,4 %) проти 6 (16,7 %), у 4 (11,1 %) проти 5 (13,9 %), у 7 (19,4 %) проти 6 (16,7 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$).

Більшість хворих, що увійшли у дослідження, мали резистентність МБТ до 4 та більшої кількості ПТП — у 63 (87,5 %) пацієнтів. Серед них майже половина хворих мали резистентність МБТ до 4–5 ПТП (48,6 %). У свою чергу, групи порівняння (I-а та II-а) виявилися ідентичними між собою за профілем резистентності МБТ: резистентність до 3 ПТП констатовано у 4 (11,1 %) проти 5 (13,9 %) хворих, до 4–5 ПТП — у 19 (52,8 %) проти 16 (44,4 %) хворих, 6–9 ПТП — у 13 (36,1 %) проти 15 (41,7 %) хворих,

відповідно ($p > 0,05$). Розширену резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів (РР ТБ) визначено у 2 (5,6 %) хворих як I-ї, так і II-ї груп, резистентність МБТ до Е — у 4 (11,1 %) проти 5 (13,9 %) хворих, відповідно.

За даними анамнезу захворювання (аналіз попереднього досвіду лікування), серед хворих I-ї та II-ї груп, лікування ПТП тільки I ряду було проведено у 11 (30,6 %) проти 12 (33,3 %) хворих, ПТП I та II ряду — у 25 (69,4 %) проти 24 (66,6 %) хворих, відповідно ($p > 0,05$).

Хворим I-ї та II-ї груп в інтенсивну фазу хіміотерапії призначались індивідуалізовані режими хіміотерапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ (ТМЧ). Серед загальної кількості хворих, що увійшли у дослідження, більшості з пацієнтів (84,7 %) вдалося призначити щоденно 4–6 ПТП, до яких МБТ чутливі та задовільно переносяться. У свою чергу, групи порівняння (I-а та II-а) виявилися ідентичні між собою за призначенням у режимі хіміотерапії щоденно 4–6 ПТП, до яких МБТ чутливі: у 31 (86,1%) проти 30 (83,3%) хворих, відповідно ($p > 0,05$). Отже, режим інтенсивної фази хіміотерапії з включенням до його складу етамбутолу у переважній більшості хворих виглядав наступним чином: етамбутол+піразинамід+левофлоксацин+канаміцин+ПАСК+етіонамід (EZLfxKPaSEt) щоденно протягом 4 місяців.

Отже, за результатами аналізу викладених даних можна зазначити, що контингент хворих, що увійшов у дослідження, був досить тяжкий. Більшість пацієнтів мали: 2 та більше порожнин розпаду у легенях різних розмірів, резистентність МБТ до 4 та більшої кількості ПТП. Причому, за даними попереднього досвіду лікування, більшості з них застосовували у режимах хіміотерапії ПТП I та II ряду.

Групи порівняння зіставні за статтю, віком, випадком мультирезистентного туберкульозу, поширеністю інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, кількістю та розмірами порожнин розпаду, профілем резистентності МБТ до ПТП, досвідом попереднього лікування.

Ефективність лікування між групами порівняння оцінювали за частотами припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду у легенях, зникненню інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, зникненню клінічних проявів хвороби (за клініко-лабораторними показниками), переносимістю лікування наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії (через 4 міс). Робота виконана за кошти НАМН України.

Результати та їх обговорення

Результати ефективності лікування хворих обох груп за показником припинення бактеріовиділення через 4 місяці інтенсивної фази хіміотерапії представлені у таблиці.

За даними таблиці, бактеріовиділення припинилось у 27 (72,2 %) хворих I-ї групи та у 23 (63,8 %) хворих II-ї групи, що на 8,4 % більше, хоча достовірної різниці не отримано ($p > 0,05$). Аналогічні результати спостерігали за частотою зникнення клінічних симптомів ($p > 0,05$).

Проте, терміни зникнення клінічних симптомів та припинення бактеріовиділення у хворих I-ї групи були вірогідно коротшими, ніж у II-ї. Отже, невірогідну міжгрупову різницю за частотою зникнення клінічних симптомів та припинення бактеріовиділення можна пояснити більш швидкими термінами досягнення цих результатів за рахунок більш інтенсивного лікування при застосуванні внутрішньовенної форми етамбутолу. Терміни припинення бактеріовиділення у хворих I-ї групи склали переважно 1–3 місяці, у 2 осіб — 4 місяці, тоді як у хворих II-ї групи 2–4 місяців, у 3 осіб — 5–6 місяців. Отже, темпи зникнення клінічних проявів захворювання та припинення бактеріовиділення прискорюються на 25,0 %, що дорівнює 0,8 місяця, тобто 24 доби. Враховуючи те, що термін стаціонарного лікування хворих на МР ТБЛ повинен завершуватись після припинення бактеріовиділення, то застосування етамбутолу внутрішньовенно, порівняно з його пероральним введенням, дозволяє прискорити виписку хворих на МР ТБЛ із стаціонару майже на місяць. Перебування хворого на стаціонарному ліжку за добу в середньому по Україні коштує 16,6 грн. на харчування та 260 грн. — на утримання ліжка, що разом становить 276,6 грн. Отже, скорочення терміну перебування на ліжку на 0,8 місяця дозволить заощадити 6638,4 грн на 1 хворого.

Аналогічні дані отримані за результатами загоєння каверн та зникнення інфільтративних та вогнищевих змін в легенях. В I-ї групі зникнення інфільтративних та вогнищевих змін в легенях спостерігалось у 9 (25,0 %) хворих, загоєння каверн — у 11 (30,6 %) хворих, тоді як в II-ї групі — відповідно у 7 (19,5 %), та 8 (22,2 %) хворих, що на 5,5 % та 8,4 % менше ($p > 0,05$).

Переносимість лікування режимів інтенсивної фази хіміотерапії на фоні застосування загальнотерапевтичних доз етамбутолу у хворих I-ї та II-ї груп наступна. Загалом побічні явища в результаті застосування ПТП в інтенсивну фазу хіміотерапії виникли у 5 (13,9 %) хворих I-ї проти 7 (19,4 %) хворих II-ї груп ($p > 0,05$) за рахунок розвитку гепатотоксичних (відповідно 5,5 % та 8,3 % у групах порівняння), диспепсичних (по 5,5 % у групах порівняння), ототоксичних реакцій (по 2,7 % у групах порівняння) та алергічної реакції у 1 (2,8 %) хворого I-ї групи. Отже, переносимість етамбутолу у режимах інтенсивної фази хіміотерапії у разі його застосування як перорально, так і шляхом внутрішньовенних введень виявилась однаково доброю. Специфічних для етамбутолу побічних реакцій з боку органу зору не було в жодному випадку.

Отже, проведені дослідження дозволяють заключити, що внутрішньовенне застосування етамбутолу у загальнотерапевтичних дозах (15 мг/кг) у комплексному

Таблиця
Результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії

| Групи хворих | Зникнення клінічних симптомів | | | Припинення бактеріовиділення | | |
|--------------|-------------------------------|------|--------------|------------------------------|------|--------------|
| | Кількість хворих | | Термін (міс) | Кількість хворих | | Термін (міс) |
| | Абс. | % | | Абс. число | % | |
| I | 28 | 77,7 | 1,8 ± 0,1* | 27 | 72,2 | 2,4 ± 0,2* |
| II | 25 | 69,4 | 2,4 ± 0,1 | 23 | 63,8 | 3,2 ± 0,1 |

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

лікуванні хворих на МР ТБЛ в інтенсивну фазу хіміотерапії підвищує ефективність лікування таких хворих за рахунок скорочення терміну припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних проявів захворювання, що дозволяє виписувати пацієнтів із стаціонару для продовження амбулаторного лікування. Темпи зникнення клінічних проявів захворювання та припинення бактеріовиділення прискорюються на 25,0 %, що дорівнює 0,8 місяці.

Скорочення терміну перебування хворого на ліжку на 0,8 місяця (24 доби) дозволяє заощадити 6638,4 грн. на одного хворого.

Переносимість етамбутолу в режимах інтенсивної фази хіміотерапії у разі його застосування як перорально, так і шляхом внутрішньовенних введень у загально-терапевтичних дозах виявилась однаково доброю: побічні явища виникли відповідно в 19,4 % та 13,9 % випадках.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бактеріостатична активність крові при застосуванні різних комбінацій помірно ефективних протитуберкульозних препаратів* [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — № 3 — 4. — С. 7 — 10.
2. *Бялик, Й. Б. Применение етамбутола в повышенных и обычных дозах при лечении больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких* [Текст] / Й. Б. Бялик // Пробл. туберкулеза. — 1988. — № 6. — С. 30 — 33.
3. *Застосування ступінчастої терапії ципрофлоксацином в лікуванні госпітальної пневмонії, що виникла у хворих з інфарктом міокарда, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії* [Текст] / О. Я. Дзюблик [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — № 3 — 4. — С. 24 — 27.
4. *Литвиненко, Н. А. Моделі застосування антимікобактеріальних препаратів на протязі доби для лікування хворих на туберкульоз легень* [Текст] / Н. А. Литвиненко // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 2. — С. 39 — 46.
5. *Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень* [Текст] / Й. Б. Бялик [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. — 2006. — № 1. — С. 56 — 61.
6. *Черенько, С. О. Ступінчаста терапія із застосуванням ципрофлоксацину при мультирезистентному туберкульозі легень* [Текст] / С. О. Черенько, О. Р. Тарасенко // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2002. — № 3 — 4. — С. 41 — 44.
7. *A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis* [Text] / S. K. Katiyar [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2008. — V. 12, № 2. — P. 139 — 145.
8. *Outcomes of multidrug resistant tuberculosis control in 3-year period in a reference centre in Rio de Janeiro, Brazil* [Text] / A. Lacerda [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. — V. 24, suppl. 48. — С. 655.
9. *Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases* [Text] / G. B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — V. 31. — P. 1155 — 1159.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭТАМБУТОЛА ВНУТРИВЕННО В РЕЖИМАХ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ХИМИОТЕРАПИИ

С. А. Черенько, Н. А. Литвиненко, С. П. Василенко, М. В. Погребная

Резюме

Проанализированы результаты лечения 72 больных МР ТБЛ. Установлено, что применение этамбутола в общетерапевтических дозах (15 мг/кг) ежедневно на протяжении 4-х месяцев путем внутривенного введения, в сравнении с его пероральным применением (36 больных), сократило термин прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических проявлений заболевания на 25%, что составляет 0,8 месяца ($p < 0,05$).

EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS USING INTRAVENOUS ETHAMBUTOL IN THE INTENSIVE PHASE OF CHEMOTHERAPY

S. O. Cherenko, N. A. Litvinenko, S. P. Vasilenko, M. V. Pogrebnaya

Summary

There was analyzed the results of treatment of 72 patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB). It was established, that ethambutol administered intravenously in the dose of 15 mg/kg during 4 months in comparison with its oral formulation (36 patients in each group) reduced the terms of sputum conversion and decreased by 25 % the clinical manifestations of the disease which led to shorter (by 0,8 month, $p < 0,05$) stay of patients at the hospital.