

**Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько,
Л. В. Щербакова, В. В. Давиденко, О. П. Чоботар**
**БЕЗПЕЧНІСТЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ 12-МІСЯЧНОГО РЕЖИМУ
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ З УРАХУВАННЯМ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ**

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

Значне погіршення епідемічних показників щодо мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБ) за останні 10 років зумовлює необхідність розробки і впровадження у фтизіатричну практику оптимальних методів діагностики та лікування хворих, зважаючи на обмежений перелік антимікобактеріальних препаратів (АМБП) II ряду [3, 4].

Застосування режимів загальною тривалістю 20 місяців, із включенням протягом ІФ АМБТ лише 2-х АМБП із бактерицидною дією не призвело до підвищення ефективності лікування, загалом у світі вилікування досягнуто у 52 % випадків в когорті 2013 р. В Україні цей показник становить 46 % випадків в когорті 2014 р., при цьому «перерване лікування» складає близько 20 % [2, 6, 9].

Тому на сьогодні у світі активно впроваджуються у практику скорочені режими АМБТ для хворих на МРТБ на основі клофазиміну (так звана «Бангладешська схема»), в результаті застосування якого показник «ефективне лікування» досягнутий у 87,0-90,0 % випадків [5, 8]. Окрім того, режими АМБТ з новими АМБП направлені на скорочення загальної тривалості лікування, зменшення кількості АМБП у режимі ХТ, зменшення токсичності та покращання ефективності лікування. Але нові режими АМБТ зараз знаходяться в рамках клінічних випробувань (дослідження STREAM із застосування бедаквіліну), результати яких будуть опубліковані у 2019 році [7].

У той же час, за останніми рекомендаціями міжнародних експертів, основним принципом АМБТ для лікування МРТБ є наявність у своєму складі 3-х бактерицидних протитуберкульозних препаратів [9].

Враховуючи цей факт, вітчизняними вченими було запропоновано скоротити ІФ АМБТ на 3 місяці, за рахунок застосування ступінчастої терапії лінезолідом, етамбутолом та ПАСКом. Результати на кінець ОК АМБТ підвищились (76,6 % ефективного лікування), але в той же час зберігалась велика кількість перерв лікування (10%) [1, 3].

Тому вибір ефективного, дієвого режиму лікування в умовах нашої країни є складним завданням.

Мета дослідження — встановити безпечність, безпосередню та у відділеному періоді ефективність 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії на основі лінезоліду у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

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

ІФ АМБТ до припинення бактеріовиділення за мазком на базі стаціонару ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» протягом 2015 — 2016 років. Після припинення бактеріовиділення, хворі продовжували лікування амбулаторно в протитуберкульозних диспансерах за місцем проживання. Для лікування хворих основної групи (43 хворих) застосовували режим у складі: піразинамід (Z), канаміцин (Km), протіонамід (Pt), лінезолід (Lzd) (600 мг), левофлоксацин (Lfx) (15 мг / кг), циклосерин (Cs) і ± ПАСК (PAS) (150 мг / кг) протягом 5 місяців інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії (ІФ АМБТ) та продовжували підтримуючу фазу антимікобактеріальної терапії (ПФ АМБТ) у такому ж складі, окрім аміноглікозидів/поліпептидів, ще протягом 7 місяців. Хворі контрольної групи (43 пацієнти) отримували індивідуалізовані режими антимікобактеріальної терапії стандартної тривалості — 8 міс ІФ АМБТ та 12 міс ПФ АМБТ, без лінезоліду.

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 ІФ АМБТ та основного курсу антимікобактеріальної терапії (ОК АМБТ).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

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

Критерії виключення із дослідження:

- відсутність бактеріовиділення методом посіву та ТМЧ МБТ у хворих на початку лікування;
- туберкульоз легень, із збереженою чутливістю до усіх АМБП, моно- або полірезистентний туберкульоз легень, підтверджений ТМЧ МБТ;
- резистентність до фторхінолонів та/або ін'єкційних АМБП II-го ряду, туберкульоз легень із розширеною резистентністю, підтверджений ТМЧ МБТ;
- досвід попереднього лікування АМБП 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 ОК АМБТ.

Клінічна характеристика пацієнтів

Пацієнти були розподілені на 2 групи порівняння: основну (43 хворих), котрі отримували 12-ти місячний режим АМБТ та контрольну (43 хворих), котрі отримували індивідуалізований режим АМБ стандартної тривалості. Контрольну групи формували методом підбору пари до основної групи за віком, статтю, рентгенологічними характеристиками, встановленим випадком туберкульозу, що дозволило отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів АМБТ, що досліджувались, між групами порівняння.

В основній і контрольній групах порівняння МРТБ був встановлений з наступних випадків туберкульозу: вперше діагностований туберкульоз — у 30 (69,8 %) та у 21 (48,9 %) хворих, невдача лікування — у 3 (7 %) та у 10 (23,2 %) хворих відповідно, рецидив — у 10 (23,2 %) хворих в кожній групі, лікування після перерви — у 2 (4,7 %) контрольної групи.

Деструктивний туберкульоз визначався: 1 каверну визначали у 22 (51,2 %) осіб основної групи і у 27 (62,8 %) — контрольної ($p > 0,05$), у решти хворих — 2 та більше каверн. Поширений двобічний туберкульозний процес був у 11 (25,6 %) хворих основної групи і 8 (18,6 %) — контрольної ($p > 0,05$).

В основній групі пацієнтів визначили резистентність МБТ тільки до HR / HRS — у 11 (25,6 %) хворих, до HRE / HRES — у 13 (30,2 %), до HR (\pm S) Et — у 10 (23,2 %), до HRE (\pm S) Et– у 9 (21,0 %) хворих.

В контрольній групі резистентність тільки до HR / HRS — у 11 (25,6 %) хворих, до HRE / HRES — 20 (46,5 %), до HR (\pm S) Et — у 5 (11,6 %), до HRE (\pm S) Et– у 7 (16,3 %) хворих.

Бактеріологічне дослідження

Виявлення КСБ у мокротинні бактеріоскопічно методом флотації (при фарбуванні за Цилем-Нільсенном); дослідження мокротиння проводили з одного зразка за допомогою GeneXpert і культуральним методом на рідкому живильному середовищі в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕК-960. Тест медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів I і II ряду проводили також в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕК-960. Результати, отримані за допомогою GeneXpert аналізу порівнювалися з результатами культурального дослідження і фенотиповими методами визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів. Дослідження проводились на базі Національної референс — лабораторії з мікробіологічної діагностики туберкульозу ДУ «Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України"». Моніторинг мокротиння за мазком та культурою на твердому середовищі проводився 1 раз на місяць у період інтенсивної фази та кожні 2 місяці у підтримуючу фазу.

Режими хіміотерапії

Хворі основної групи (N = 43) отримували мінімум 6 ефективних АМБП: піразинамід (Z), канаміцин (Km), циклосерин (Cs), лінезолід (Lzd) (600 мг), левофлоксацин (Lfx) (15 мг / кг), протіонамідом (Pt) і \pm ПАСК (PAS) (150 мг / кг) - щодня в середньотерапевтичних дозах протягом 5-ти місяців (150 доз АМБП). Після завершення ІФ АМБТ (в разі припинення бактеріовиділення), починали ПФ АМБТ - без канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 12 місяців. Хворі контрольної групи (N = 43) отримували мінімум 5 ефективних АМБП: піразинамід (Z), канаміцин (Km), циклосерин (Cs), левофлоксацин (Lfx) (15 мг / кг) протіонамідом (Pt) \pm ПАСК (PAS) (150 мг / кг) - щодня в середньотерапевтичних дозах протягом 8-ми місяців (240 доз АМБП). Після завершення ІФ АМБТ (в разі припинення бактеріовиділення), починали ПФ АМБТ - без канаміцину з тим, щоб загальна тривалість ОК АМБТ становила 20 місяців. У разі, якщо у хворого основної або контрольної групи порівняння визначалася резистентність і / або непереносимість протіонаміду або циклосерину, ці АМБП замінялись 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 вестибулоототоксична 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 купірувати симптоматичними і дезінтоксикаційним 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 Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистична обробка проводилася 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 Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05

Визначення результатів лікування

Ефективність лікування оцінювалася на момент завершення ОК АМБТ за стандартними показниками когортного аналізу:

1) Вилікування: завершений ОК АМБТ відповідно до протоколу дослідження і наявність п'яти послідов-

них негативних культур, з інтервалом не менше 30 днів.

2) Лікування завершено: завершений ОК АМБТ, але випадок не відповідає визначенню вилікування або невдача лікування через відсутність результатів культури.

3) Помер: смерть від будь-якої причини протягом лікування МРТБ.

4) Невдача лікування: відновлення бактеріовиділення через 5 місяців лікування.

5) Перерване лікування: перерва у лікуванні протягом двох або більше місяців поспіль.

6) Вибув/ результат невідомий: неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ОК АМБТ.

Також у відділеному періоді вивчалась частота рецидивів протягом року після завершення ОК АМБТ серед хворих між групами порівняння, у котрих було встановлено «вилікування» або «лікування завершено».

Загальний показник «невдале лікування» розраховувався як сума результату «невдача лікування» на кінець ОК АМБТ та результату «рецидив» через 1 рік після завершення ОК АМБТ.

Результати

У хворих на МРТБ, серед котрих застосовувався 12-ти місячний скорочений режим антимікобактеріальної терапії, встановлено кращу ефективність лікування на момент завершення ОК АМБТ.

Ефективність як на кінець основного курсу АМБТ так і у віддаленому періоді значимо вища у хворих, що отримували скорочений 12-місячний режим антимікобактеріальної терапії із включенням лінезоліду, порівняно зі стандартним 20-ти місячним показником «ефективне лікування» склав у 41 (95,4 %) проти 27 (62,8%) хворих контрольної групи ($p < 0,05$); «лікування перерване» у 1 (2,3 %) проти 5 (11,6 %) хворих, «невдач лікування» — у 1 (2,3 %) проти 9 (20,9 %) хворих контрольної групи (з яких у 6 (13,9 %) визначали «невдачу лікування» на кінець ОК АМБТ та у 3 (7 %) хворих відбувся рецидив захворювання за період спостереження) ($p < 0,05$).

Загалом, в результаті застосування скороченого 12-ти місячного режиму АМБТ в порівнянні з індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості виявилось, що частота ПР була вище в основній групі обстежених і визначалася у 30 (69,8 %) проти 25 (58,2 %) хворих ($p > 0,05$). У той же час, серед усієї кількості ПР тяжкі їх прояви визначались практично у однакової кількості хворих груп порівняння: у 28 (59,5 %) і у 19 (50,0 %), при $p > 0,05$.

В основній групі обстежених частота розвитку ПР була вищою ($p > 0,05$), в основному за рахунок полінейропатії (у 5 (11,6 %) проти 1 (2,3 %) хворих) та анемії (у 3 (6,9 %) хворих основної групи), які характерні для лінезоліду. У той же час частота вестибулоототоксичних та нефротоксичних побічних реакцій в основній групі була нижчою і відмічалася у 8 (18,6 %) і 2 (4,6 %) осіб в порівнянні з 12 (27,9 %) та 5 (11,6 %) пацієнтами з контрольної групи відповідно ($p > 0,05$).

В середньому термін виникнення ПР в основній і контрольній групах складав ($107,1 \pm 10,5$) та ($110,3 \pm 16,2$) днів, відповідно ($p > 0,05$). Крім того, терміни виникнення вестибулоототоксичних ПР в основній і контрольній групі не відрізнялись і складали ($122 \pm 17,1$) та ($117 \pm 10,5$) днів ($p > 0,05$) відповідно, що свідчить на користь скорочення терміну застосування аміноглікозидів/поліпептидів. Інші ПР виникали майже в однакові терміни: гастроінтестинальні через ($120 \pm 27,2$) та ($72,8 \pm 30,7$) днів, ($p > 0,05$), гепатотоксичні через ($125 \pm 41,1$) та ($180 \pm 58,3$) днів, ($p > 0,05$), артралгії — ($108 \pm 31,1$) та ($126 \pm 46,7$) днів, відповідно ($p > 0,05$) (Таб. 1). Полінейропатії виникали через ($114 \pm 28,8$) днів, але при цьому виникнення цієї загрозливої ПР, характерної для лінезоліду, не призвело в кінцевому підсумку до відміни цього препарату у жодного пацієнта. Вчасні профілактичні заходи, а саме дезінтоксикаційна терапія та застосування високих доз піридоксину (200 мг) направлені на попередження цієї ПР, та лікування пацієнтів симптоматичними препаратами (препаратами ліпоевої кислоти, антихолінестеразні препарати, прегабалін) дозволили застосовувати лінезолід протягом всього терміну ОК АМБТ. Характерна для лінезоліду сидеробластна анемія, яка є складовою мієлодиспластичного синдрому, виникала у хворих в середньому через ($120 \pm 32,4$) днів, але вчасно проведені лікувальні та подальші профілактичні заходи із застосуванням дезінтоксикаційних засобів та піридоксину до 400 мг/добу також дозволили зберегти лінезолід в режимі АМБТ.

АМБТ тимчасово відміняли у разі виникнення тяжких гепатотоксичних ПР, що супроводжувались відповідними клінічними симптомами та значним підвищенням рівня АлАТ/АсАТ і білірубину крові. Після нормалізації функціональних показників печінки АМБТ відновили у всіх хворих у повному обсязі. У разі виникненні

Таблиця 1

Частота, характер та терміни виникнення ПР при застосуванні 12-ти місячного режиму АМБТ в порівнянні зі стандартним режимом

Вид ПР та термін її виникнення	Групи порівняння					
	основна (n=43)			контрольна (n=43)		
	абс. число	%	термін (дні)	абс. число	%	термін (дні)
Гастроінтестинальні	11	25,7	120±27,2	7	16,3	72,8±30,7
Гепатотоксичні	6	14,0	125±41,1	4	9,3	180±58,3
Вестибулоототоксичні	8	18,6	122±17,1	12	27,9	117±10,5
Артралгії	5	11,6	108±31,1	5	11,6	126±46,7
Нефротоксичні	2	4,6	105±63,6	5	11,6	96±19,5
Психоемоційні	4	9,3	120±54,7	4	9,3	120±44,7
Полінейропатії	5	11,6	114±28,8	1	2,3	60
Анемія	3	6,9	120±32,4	0	0	
Алергічні	2	4,6	30	0	0	
Термін виникнення ПР в середньому	107,1±10,5			110,3±16,2		

ототоксичних ПР проводили заміну канаміцину на капреоміцин. У разі виникнення тяжких диспепсичних реакцій на тлі застосування протіонаміду, що супроводжувались блюванням та діареєю, які не усувались під дією симптоматичних засобів, цей АМБП заміняли на ПАСК. Якщо диспепсичні симптоми відновлювались, то ПАСК відміняли.

Протягом першого року спостереження після закінчення основного курсу антимікобактеріальної терапії рецидив захворювання відбувся лише у 3 (7,0 %) хворих на МРТБ, котрі отримували лікування індивідуалізованим режимом антимікобактеріальної терапії стандартної тривалості 20 місяців. Серед пацієнтів, котрі отримували лікування 12-ти місячним режимом протягом першого року спостереження не відбулось жодного рецидиву.

ЛІТЕРАТУРА

1. Литвиненко НА, Варицкая АО, Денисов АА Эффективность коротких режимов химиотерапии с внутривенным применением противотуберкулёзных препаратов для больных с мультирезистентным туберкулезом. *Modern Science — Moderní věda*. 2016;(3):142–149
2. Нізова НМ., Кузін ІВ. Аналітично-статистичний довідник: Туберкульоз в Україні. 2017. 216 с.
3. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ та ін. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом. Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах". Київ. 2016;26–27.
4. Фещенко ЮІ та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні. *Укр. пульмонолог. журн*. 2016;(1):5–9.
5. 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.
6. Global tuberculosis control: WHO report 2016. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2016; 214 p.
7. Moodley R, Godec TR Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev*. 2016; 25: 29–35.
8. Sotgiu G et al. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high MDR-TB settings. *Int J Infect Dis*. 2016;52:11–17.
9. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO: Geneva. 2016; 45 p.

Висновки

Впровадження 12-місячного режиму для пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом покращило успішні результати лікування до 95,4 % порівняно із використанням режиму стандартної тривалості. При цьому загальна частота виникнення побічних реакцій в обох групах хворих була майже однакова (69,8 % проти 58,2 % хворих, $p > 0,05$).

Рецидиви захворювання спостерігались лише у 3 (7,0 %) пацієнтів через рік після закінчення лікування серед пацієнтів, котрі отримували індивідуалізований режим стандартної тривалості. Серед пацієнтів, котрі отримували лікування 12-ти місячним режимом протягом першого року спостереження не відбулось жодного рецидиву. Таким чином, загальна кількість «ефективного лікування» із урахуванням рецидивів у відділеному періоді становила 62,8 % проти 95,4 % хворих, що на 32,6 % краще.