

СПРИЙНЯТЛИВІСТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ПОЄДНАННІ З АНТИРЕТРОВІРУСНОЮ ТЕРАПІЄЮ У ХВОРИХ ІЗ КО-ІНФЕКЦІЄЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

Д.Г. Крижановський, Н.А. Марченко

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"
Кафедра фтизіатрії (зав. - проф. Д.Г. Крижановський)

Реферат

В Україні визначають несприятливу епідеміологічну ситуацію щодо ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Особливістю лікування хворих на туберкульоз у поєднанні із ВІЛ-інфекцією та СНІДом є необхідність одночасного призначення протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів. Але у більшості випадків призначення антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ відкладають через необхідність приймати велику кількість таблеток, медикаментну взаємодію та сумачію побічних реакцій від протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів.

Мета праці - вивчення частоти побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ при проведенні одночасно протитуберкульозного та антиретровірусного лікування.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 104 хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. Усіх хворих, яких долучено до дослідження методом підбору пар за формою та поширеністю туберкульозного процесу та тяжкістю ВІЛ-інфекції, було поділено на групи: основну - 52 хворих, яким на тлі інтенсивної фази хіміотерапії було призначено антиретровірусну терапію та контрольну - 52 хворих, яких лікували лише протитуберкульозними препаратами. Порівнювали частота клінічно-лабораторних виявів побічних реакцій від хіміотерапії.

Результати й обговорення. Під час інтенсивної фази хіміотерапії, на тлі якої призначено антиретровірусну терапію, з високою частотою виникали побічні реакції у 53,8% хворих, переважно через гепатотоксичні та диспепсичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів (піразинамід, рифампіцин й ізоніазид). У більшій кількості випадків побічні реакції були не тяжкими та не потребували зміни або відміни протитуберкульозної терапії або схеми антиретровірусної терапії. Антиретровірусна терапія не суттєво збільшує (на 17,9%) частоту побічних реакцій.

Висновок. Проведені дослідження дають можливість зробити висновок, що у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ не залежно від прийому антиретровірусної терапії із високою частотою виникають побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії. Антиретровірусна терапія не суттєво збільшує кількість побічних реакцій.

Ключові слова: ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, антиретровірусна терапія, протитуберкульозна терапія, побічні реакції

Abstract

TOLERANCE TO ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY COMBINED WITH ANTI-

RETROVIRAL THERAPY IN HIV PATIENTS CO-INFECTED WITH TUBERCULOSIS

D.G. KRYZHANOVSKY, N.A. MARCHENKO

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

Aim. In Ukraine, many HIV patients are co-infected with tuberculosis, and their treatment is complicated by the need for simultaneous administration of anti-tuberculosis and anti-retroviral agents. However, in the majority of cases, administration of anti-retroviral therapy (ARVT) to HIV patients co-infected with tuberculosis is delayed due to the necessity to take a great number of tablets, drug interactions, and the side effects of anti-tuberculosis and anti-retroviral agents. Thus, this study was performed to determine the incidence of side effects in HIV patients co-infected with tuberculosis while undergoing simultaneous anti-tuberculosis and anti-retroviral treatments.

Methods. A retrospective analysis of the immediate results of treatment of 104 HIV patients co-infected with tuberculosis was performed. All patients enrolled in the investigation were matched by pairs based on the form and spread of the tuberculosis process and the severity of HIV infection and divided into groups: main group (52 patients), given anti-retroviral therapy and intensive anti-tuberculosis chemotherapy; and the control group (52 patients), given anti-tuberculosis agents only. The incidences of clinical-laboratory manifestations of side effects from chemotherapy were compared.

Results. During the intensive phase of chemotherapy with anti-retroviral therapy, side effects occurred very commonly (53.8% of cases), mainly due to hepatotoxic and dyspeptic side effects from anti-tuberculosis agents (pyrazinamide, rifampicin, and isoniazid). In the majority of cases, the side effects were not severe and did not require changes or withdrawal of either anti-tuberculosis therapy or a change in the schedule of anti-retroviral therapy. Anti-retroviral therapy increased the incidence of side effects insignificantly (by 17.9%).

Conclusions. In HIV patients co-infected with tuberculosis, regardless of the ARVT received, side effects from anti-tuberculosis chemotherapy develop very often. Anti-retroviral therapy increases the number of side effects insignificantly.

Key words: Co-infection tuberculosis/HIV, anti-retroviral therapy, anti-tuberculosis therapy, side effects

Вступ

Особливістю лікування хворих на туберкульоз у поєднанні із ВІЛ-інфекцією та СНІДом є необ-

хідність одночасного стосування протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів. На сучасному етапі призначення антиретровірусної терапії (АРТ) вважається необхідною умовою лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ не залежно від стадії ВІЛ-інфекції [4, 7]. При поєднанні протитуберкульозної хіміотерапії з АРТ летальність зменшується на 70%, рівень CD4 Т-лімфоцитів підвищується вдвічі-втричі [5, 8]. Проте, при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у більшій кількості випадків АРТ відкладають через потребу приймати велику кількість таблеток, медикаментні взаємодії та сумачію побічних реакцій від протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів [6, 7]. Хоча АРТ покращує стан імунітету, у пацієнтів із ко-інфекцією визначають велику кількість побічних реакцій, які стають причиною відміни протитуберкульозної хіміотерапії та АРТ [8]. У хворих із дефіцитом маси тіла, анемією, туберкульозом, супутнім вірусним гепатитом частота побічних реакцій значно збільшується [1, 2]. Своєчасне призначення АРТ (до розвитку вираженого імунодефіциту) є фактором зниження ризику токсичних реакцій від неї [3, 10].

Існують особливості лікування туберкульозу, які суттєво впливають на його ефективність, серед яких важливе місце займають такі: тривалість лікування - мінімум 6 місяців, виникнення побічних реакцій при проведенні комбінованої хіміотерапії; труднощі виявлення препаратів, застосування яких стало причиною виникнення побічних реакцій в умовах поліхіміотерапії [10]. Проведення повноцінної хіміотерапії, особливо при використанні стандартних курсів, може обмежуватися розвитком побічних реакцій, які виникають переважно у перші тижні інтенсивної фази антимікобактерійної терапії [3, 8].

Метою цього дослідження було вивчення частоти побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ при проведенні одночасно протитуберкульозного та антиретровірусного лікування.

Матеріал і методи

Проведений ретроспективний аналіз результатів лікування 104 хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. Усіх хворих, яких долучено до дослідження методом підбору пар за формою та поширеністю туберкульозного процесу та тяжкістю ВІЛ-інфекції, було поділено на групи: основну - 52 хворих,

яким на тлі інтенсивної фази хіміотерапії було призначено антиретровірусну терапію та контрольну - 52 хворих, яких лікували лише протитуберкульозними препаратами.

Хворі основної та контрольної груп були ідентичні за віком, переважали особи від 20 до 30 років: 29 (55,8%) хворих в основній групі та 32 (61,5%) - у контрольній ($p > 0,05$). Решта хворих була віком від 31 до 50 років. Групи спостереження були ідентичні за статтю. Серед загальної кількості хворих переважали чоловіки в обох групах, відповідно, 84,6% та 84,6% ($p > 0,05$).

Групи порівняння були ідентичними відповідно до випадку туберкульозу. В обох групах були хворі із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБЛ). Туберкульоз легень був у 29 (55,8%) осіб. У інших хворих легеневий процес поєднувався із позалегеневим (ексудативний плеврит, туберкульоз внутрішньо-грудних, черевних і периферійних лімфатичних вузлів). Інфільтраційна форма туберкульозу легень була у 55,8% хворих. У решти пацієнтів була дисемінована форма. Бактеріовиділення визначали у 31 (59,6%) хворих кожної групи, деструкції у легенях визначали, відповідно, у 29 (55,8%). Усі пацієнти, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтраційно-вогнищеві зміни у легенях.

В обох групах були пацієнти із III та IV стадіями ВІЛ-інфекції. В обох групах III стадію ВІЛ-інфекції мали 29 (55,8%) хворих, IV стадію - 23 (44,2%) хворих, $p > 0,05$. Хворі основної та контрольної групи мали супровідні вірусні гепатити В або С або В і С, відповідно, у 38,5% та 34,6% випадків ($p > 0,05$).

Лікування розпочинали за стандартною схемою для I клінічної категорії, зазвичай, комбінацію 5 протитуберкульозних препаратів для щоденного прийому: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та стрептоміцин. Інтенсивну фазу завершували після припинення бактеріовиділення, але не раніш ніж через 3 міс. У дослідження включили тільки тих пацієнтів, яких лікували не менше 3-х місяців у режимі інтенсивної хіміотерапії. Підтримувальну фазу лікування проводили до повного розсмоктування інфільтраційно-вогнищевих змін у легенях, але не менше 5 міс. Антиретровірусну терапію призначали під час проведення інтенсивної фази хіміотерапії, переважно наприкінці 1 або 2 місяця лікування (у 28 хворих), у решти хворих - протягом

3-го місяця лікування. У переважачої більшості хворих схема лікування містила 1 нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) (ефавіренз) + 2 нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) (ламівудин + зидовудин або тенофовір + ембрицитабін) - у 36 (69,2%) осіб. У решти пацієнтів - 1 посилений інгібітор протеаз (ІІ) (лопінавір/ритонавір) + 2 НІЗТ (ламівудин + зидовудин або тенофовір + ембрицитабін).

Ми порівнювали частоту клінічно-лабораторних виявів побічних реакцій від хіміотерапії. Серед побічних реакцій на хіміотерапію у хворих обох груп траплялися наступні: диспепсичні (нудота, блювання, зниження апетиту, діарея); неврологічні (головний біль, головокружіння, збудження, депресія); гепатотоксичні (підвищення АЛТ понад 5 разів за контрольні значення, підвищення рівня білірубіну); алергічні (висипання на шкірі, свербіння шкіри). Інші побічні реакції протягом інтенсивної фази повторного курсу хіміотерапії ми не спостерігали. У одного хворого могло виникати декілька видів побічних реакцій. Найчастіше траплялися комбінації наступних побічних реакцій - диспепсичні + неврологічні або диспепсичні + гепатотоксичні; гепатотоксичні + алергічні.

Порівняння групових значень та оцінку вірогідності відмінностей визначали за допомогою непараметричних методів рангової статистики зі застосуванням U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні.

Результати й обговорення

Побічні реакції від протитуберкульозної та антиретровірусної терапії виникали у перші 4-8 тижнів лікування. Побічні реакції виникали переважно від протитуберкульозної хіміотерапії, оскільки розвивалися ще до призначення АРТ (у 30 хворих основної групи, що становило 58,2% від числа хворих, у яких розвинулися побічні реакції). Після приєднання АРТ побічні реакції зареєст-

рували ще у 7 хворих. Причину побічних реакцій, які виникали на тлі прийому протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів, було важко встановити, оскільки вони не були важкими та не призводили до відміни призначеного лікування (переважно диспепсичні та гепатотоксичні). У контрольній групі побічні реакції виникали у такі ж терміни лікування, що й у хворих основної групи, які окрім протитуберкульозного лікування отримували ще й антиретровірусну терапію.

У більшості випадків побічні реакції були помірними і не призводили до відміни або зміни терапії в обох групах хворих (табл. 1)

В обох групах хворих із високою частотою реєстрували побічні реакції, відповідно, у 53,8% та 44,2% випадків ($p > 0,05$). У хворих основної групи кількість побічних реакцій була на 17,9% більшою, проте, ця різниця не була вірогідною, $p > 0,05$.

В основній групі у одного хворого із вірусним гепатитом С на тлі обох терапій розвинулася тяжка гепатотоксична реакція (підвищення рівня білірубіну у 1,6 раза та АЛТ в 12 разів порівняно із контрольними значеннями), що могло бути виявом синдрому реконституції імунітету (загострення вірусного гепатиту С), оскільки до прийому антиретровірусних препаратів сприйнятливості протитуберкульозної терапії була задовільною. Хворому відмінили протитуберкульозні препарати, що мали гепатотоксичну дію - ізоніазид, рифампіцин, піразинамід. Лікування проводили стептоміцином та етамбутолом із додатковим призначенням левофлоксацину. У подальшому після покращення біохімічних показників був відновлений ізоніазид та рифампіцин. Піразинамід не вдалося відновити, оскільки при повторному призначенні цього препарату підвищувався рівень АЛТ. У 3-х пацієнтів був відмінений піразинамід, який викликав понад 5-разове підвищення АЛТ. У 2-х інших випадках були алергічні побічні реакції на піразинамід і стреп-

Таблиця 1

Сприйнятливості хіміотерапії хворими на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, які отримували АРТ

Групи хворих	Всього хворих	Побічні реакції			
		Всього		У тому числі із тяжкими виявами	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Основна	52	28	53,8	6	11,5
Контрольна	52	23	44,2	5	9,6

* - міжгрупове значення показника вірогідно не відрізнялося, $p > 0,05$

томіцин, які не усувалися, що стало причиною відміни препаратів.

У хворих контрольної групи спостерігали 5 випадків тяжких гепатотоксичних реакцій, які призвели до відміни піразинаміду і рифампіцину або лише піразинаміду.

Ми також не виявили вірогідної міжгрупової відмінності за характером побічних реакцій (табл. 2). У одного хворого розвивалися декілька побічних реакцій, зазвичай, гепатотоксичні і диспепсичні реакції поєднувалися. Найчастіше у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ виникали гепатотоксичні реакції - в основній групі у 40,4% хворих, в контрольній - у 38,4% хворих ($p > 0,05$). Висока частота гепатотоксичних реакцій, на нашу думку, була пов'язана із супровідними вірусними гепатитами В та/або С та застосуванням у схемах лікування піразинаміду, що також підтверджується джерелами літератури [10-13]. На другому місці за частотою були диспепсичні побічні реакції, які виявлялися нудотою і не призводили до зміни режиму хіміотерапії або схеми антиретровірусної терапії, відповідно, у 34,6% та 26,9% хворих ($p > 0,05$). У хворих основної групи дещо частіше реєстрували алергічні побічні реакції, проте, вони були пов'язані з прийомом піразинаміду, а не антиретровірусних препаратів. Алергічні реакції усувалися призначенням антигістамінних препаратів, у двох випадках - відміною піразинаміду і стрептоміцину. Гепатотоксичні реакції усувалися призначенням гепатотропної та дезінтоксикаційної терапії, у 6 випадках відміною піразинаміду. Найчастіше побічні реакції реєстрували від піразинаміду - гепатотоксичні, диспепсичні, алергічні - у 16 хворих основної групи, що становило 57,1% від числа пацієнтів, у яких розвинулися побічні реакції. У контрольній групі хворих піразинамід викликав побічні реакції у 13 хворих (56,6%). На другому місці за частотою реєстрували побічні реакції від рифампіцину і ізо-

ніазиду - диспепсичні, гепатотоксичні та неврологічні побічні реакції, відповідно, у 7 (25,0%) та 5 (21,7%) хворих із числа пацієнтів, у яких виникли побічні реакції.

Отже, підсумовуючи вже наведене, можна зробити висновок, що АРТ вірогідно не вплинула на сприйнятливність протитуберкульозної терапії та не призвела до вірогідного збільшення частоти побічних реакцій. Різниця за більш вищою частотою побічних реакцій у хворих основної групи (на 17,1%) не була вірогідною. Значна кількість побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ була обумовлена у цьому дослідженні контингентом хворих із супровідними вірусними гепатитами В або С та В і С, відповідно, у 38,5% хворих основної групи та у 34,6% хворих контрольної групи, що відповідає джерелам літератури [2, 3, 8, 10].

Висновок

Проведені дослідження дають можливість зробити висновок, що у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ не залежно від прийому АРТ із високою частотою виникають побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії - у 53,8% та 44,2% випадках переважно через гепатотоксичні та диспепсичні побічні реакції. У більшій кількості випадків побічні реакції були не тяжкими та не потребували зміни або відміни протитуберкульозної терапії або схеми антиретровірусної терапії. Найчастіше побічні реакції реєстрували від піразинаміду - гепатотоксичні, диспепсичні, алергічні - у 16 хворих, які отримували АРТ, що становило 57,1% від кількості пацієнтів, у яких розвинулися побічні реакції й у 56,6% без АРТ. Антиретровірусна терапія не суттєво збільшує кількість побічних реакцій (на 17,9%) переважно за рахунок диспепсичних побічних реакцій.

Література

1. Feshchenko Yu.I., Cherenko S.A., Krasilnikova N.P.,

Таблиця 2

Частота та вид побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ протягом інтенсивної фази хіміотерапії

Вид побічних реакцій	Групи хворих				P
	Основна		Контрольна		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Диспепсичні	18	34,6	14	26,9	>0,05
Неврологічні	8	15,4	6	11,5	>0,05
Гепатотоксичні	21	40,4	20	38,4	>0,05
Алергічні	8	15,4	5	9,6	>0,05

- Maltsev V.I., Viktorov A.P., Matveeva E.V., Logvina I.A., Yaichenya V.P. Registration of side effects of antituberculosis drugs in treatment of the tuberculosis. The Ukrainian pulmonology journal 2008; 4: 8-13. Ukrainian: (Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Красільнікова Н.П., Мальцев В.І., Вікторов О.П., Матвеева О.В., Логвіна І.О., Яйченя В.П. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз. Український пульмонологічний журнал 2008; 4: 8-13)
2. Subbaraman R., Chaguturu S.K., Mayer K.H et al. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. Clin. Infect. Dis. 2007; 8: 1093-1101.
 3. Kim A.A., Wanjiku L., Macharia D.K. et al. Adverse Events in HIV-Infected Persons Receiving Antiretroviral Drug Regimens in a Large Urban Slum in Nairobi, Kenya, 2003-2005. Assoc. Physicians AIDS Care. 2007; 3: 206-209.
 4. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendation for a public health approach 2010 revision. WHO 2010: 145.
 5. Worodria W. et al. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-Infected patients starting ART. Clin. Develop. Immunol. 2011; 1-9.
 6. Hawkins C., Achenbach W., Fryda C. et al. Antiretroviral durability and tolerability in HIV-infected adults living in urban Kenya. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2007; 3: 304-310.
 7. API TB Consensus Guidelines. Management of pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. API Consensus Expert Committee. Assoc. Physicians India 2006; 3: 219-234.
 8. Pukenyte E., Lescure F.X., Rey D. et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007; 1: 78-84.
 9. Boulle A. et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. JAMA 2008; 5: 530-539.
 10. Kesselring A.M. et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2009; 23: 1689-1699.