

**Бойко А. В.,**

*доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології  
Буковинського державного медичного університету*

**Якобчук І. О.,**

*студент  
Буковинського державного медичного університету*

## ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ АЕРОЗОЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

**Анотація.** Представлені результати досліджень найбільш розповсюджених побічних реакцій, викликаних тими чи іншими протитуберкульозними препаратами в Чернівецькій області. Наведені методи комбінованої аерозоль-терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, доведена їх ефективність.

**Ключові слова:** туберкульоз, хіміорезистентність, аерозоль-терапія, протитуберкульозні препарати.

**Постановка проблеми.** Аерозоль-терапія – це метод застосування лікарських речовин, який забезпечує, без пошкодження шкірних покривів, подразнюючої дії на слизову оболонку стравоходу, шлунку, їх фізіологічне надходження як в органи дихання, так і інші системи організму людини шляхом всмоктування через слизові оболонки дихальних шляхів.

В умовах сьогодення важливим фактором зростання захворюваності на туберкульоз (ТБ) у різних країнах світу є швидке поширення штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ), резистентних до протитуберкульозних препаратів (ПТП).

Не дивлячись на великий досвід застосування протитуберкульозних препаратів, проблема їх побічної дії на макроорганізм залишається актуальною і сьогодні. Оскільки доклінічні і клінічні випробування не дозволяють виявити весь спектр можливих небажаних побічних реакцій на препарати, очевидна необхідність продовження досліджень і оцінки негативних реакцій на лікарські засоби і після введення їх в практику.

**Мета роботи** – установити поширеність та характер ураження органів системи травлення залежно від профілю стійкості до ПТП в Чернівецькій області, визначити основні побічні дії, викликані тими чи іншими ПТП, що частіше зустрічаються в регіоні та удосконалити шляхи фармакологічної корекції окремих ланок метаболічних змін.

**Виклад основного матеріалу.** Нами були проаналізовані дані про чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду в Чернівецькій області у 132 пацієнтів, які перебували на лікуванні в II фтизіатричному відділенні обласного протитуберкульозного диспансеру та КМУ міського протитуберкульозного диспансеру. Виявилось, що у 60 (53,6%) хворих була мультирезистентність, у тому числі у 9 (8%) – до HR, у 22 (19,6%) – до HRS, у 20 (17,8%) – до HRSE, у 3 (2,7%) – до HRE, у інших 5,4% пацієнтів спостерігалась стійкість до таких комбінацій

препаратів: HRSEt – у 1,8% хворих, до HRSZ, HRSKMEt, HRSKMECm, HRSEEt – у 0,9% до кожної комбінації. У 24 (21,4%) хворих визначали монорезистентність МБТ: у 4 (3,6%) – до ізоніазиду, у 5 (4,5%) – до рифампіцину, у 11 (9,8%) – до стрептоміцину, у 1 (0,9%) – до етамбутолу, у 2 (1,8%) – до етіонаміду, у 1 (0,9%) – до амікацину. Полірезистентність МБТ визначали у 27 (24,1%) хворих. Найбільш часто МБТ були резистентні до комбінації HS (у 10,7% хворих), значно рідше – до HSE та HEt (по 2,7%), до SE – у 0,4% та до HSEEt – у 1,8% хворих до кожної комбінації, до HE, HSKMEt, HSEt, SEt – по 0,9%. Розширена резистентність МБТ визначалась у 0,9% пацієнтів.

Показник частоти виникнення побічних реакцій ПТП становив 15,2% від загальної кількості пацієнтів. У 8% випадків доводилось повністю відмовитись від подальшого застосування ПТП, до якого розвинулася побічна дія.

Проаналізувавши дані клінічних, лабораторних досліджень та ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, виявилось, що порушення функціонування органів системи травлення, в основному з боку гепато-панкреато-біліарної системи у вигляді дифузних змін печінки, інколи її збільшення, а також ознак холецисто-панкреатиту, зустрічаються серед хворих із монорезистентністю – у 41%, серед пацієнтів із мультирезистентністю у 72% випадків, із полірезистентністю – майже в 90% та у всіх хворих із розширеною стійкістю МБТ.

В результаті дослідження непереносимості антимікобактеріальних препаратів виявилось, що серед ПТП I та II ряду найчастіше побічні реакції виникають при прийомі протіонаміду – у 30% хворих, які пред'являли скарги на нудоту, запаморочення, біль в животі, тахікардію, а також при застосуванні канаміцину – у 25%, в пацієнтів погіршувався слух, виникав шум у вухах. У 10% хворих при прийомі левофлоксацину виникали артралгія, міалгія, нудота та запаморочення. Алергічні реакції у вигляді висипки на шкірі, зуду виникали у 15% пацієнтів при прийомі піразинаміду, етамбутолу та гагіфлоксацину. У 15% спостерігалися розлади ШКТ – діарея, нудота, блювота при прийомі офлоксацину, коксерину та терізу. У 5% спостерігався епілептичний напад після прийому клозерину.

Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що при пероральному, внутрішньом'язовому та внутрішньовенному методах введення ПТП хворим на хіміорезистентний ТБ, перш ніж потрапити в легені і вогнище ураження чи область запалення, препарати проходять

складний шлях доставки в легені, потрібна більша доза та наявний високий ризик розвитку побічних ефектів.

Щоб потрапити в легені, ПТП адсорбуються із шлунково-кишкового тракту раніше, ніж потрапити в системне кров'яне русло. Проникнувши в кров, ліки піддаються активному метаболізму при проходженні через печінку, подолавши цей бар'єр, надходять у легені через трахеобронхіальний кровоток, який складає лише 1% серцевого викиду. Тому необхідно відзначити переваги небулайзерної аерозольтерапії, при якій лікарські речовини потрапляють відразу в легені як орган-мішень, минаючи складний і тривалий шлях їх доставки.

Для скорочення термінів лікування хворих на хіміо-резистентні форми ТБ легень можна застосовувати інгаляційну терапію антибактеріальними препаратами тільки після визначення чутливості до них МБТ і відсутності індивідуальної підвищеної чутливості.

Інгаляційна терапія туберкульозу легень повинна проводитись на фоні базисної хіміотерапії як додаткова, що поєднується з основною терапією, а при наявності туберкульозу бронхів аерозоль-терапія стає по суті основною цілеспрямованою терапією. До цих пір існує думка, що при туберкульозі легень аерозольтерапія протипоказана, оскільки може спровокувати легеневу кровотечу. Така думка склалась

давно на основі досвіду, отриманого в процесі використання примітивних та технічно недосконалих інгаляторів-пульверизаторів, невірної тактики аерозольтерапії. На жаль, поки що немає досліджень, узагальнюючих сучасний позитивний досвід використання аерозолів в клінічній фтизіатрії.

Аерозольтерапія показана поряд з основною базисною хіміотерапією головним чином хворим на інфільтративний туберкульоз та при наявності порожнин деструкції в легенях. Найбільш ефективна при наявності туберкульозу бронхів з розповсюдженим ТБ процесом. Для аерозолей застосовуються водорозчинні ПТП.

У разі наявності у відділеннях протитуберкульозних закладів інгаляторія (із дотриманням усіх санітарно-гігієнічних норм з окремими кабінами із приточно-витяжною вентиляцією) можна проводити процедури аерозольних інгаляцій за такими схемами: одному пацієнту проводиться 2 процедури, спочатку інгаляційним методом вводяться бронхолітичні препарати, потім із паузою в 8-10 хвилин вводяться аерозольним методом розчини антибактеріальних препаратів. Кожна процедура проводиться протягом 10-12 хвилин. Тривалість курсового лікування аерозольними методами – 3-4 тижні щоденно. У хворих з різними формами ТБ легень антибактеріальні препарати методом аерозоль-терапії призначає лікар-фтизіатр (табл. 1).

Таблиця 1

Дози протитуберкульозних препаратів (ПТП) для застосування в аерозоль-терапії

ПТП	Доза	Об'єм розчину
Стрептоміцин		
	200-500 тис. од.	15-20 мл
Канаміцин	200-500 тис. од.	10 мл
Ізоніазид	10 мл 6% розчину	10 мл
Тубазид	5-10 мг	10 мл
Салюзид	10 мл 5-10% розчин	10 мл фізіологічного розчину
Етіонамід	2-3 мг 10% розчину	10 мл фізіологічного розчину
ПАСК	2-3 мл 30% розчину	15-20 мл фізіологічного розчину
Рифампіцин	0,15 мг	15-20 мл фізіологічного розчину

Серед сучасних засобів доставки лікарських препаратів важливого значення набувають небулайзери (від лат. nebula – туман, тобто «туманоутворювач») – пристрої для розпилення лікарських препаратів та їх доставки у дихальні шляхи. Переваги небулайзерів над іншими способами аерозольтерапії полягають у можливості доставки безпосередньо в легені різних регульованих, в тому числі високих доз лікарських речовин; доставки в дрібні бронхи і альвеоли значної фракції (до 70 %) дрібнодисперсних частинок аерозолів (від 0,8 до 5 мкм); комбінування лікарських речовин (зокрема, бронходилататоров, муколітиків і глюкокортикоїдів); одночасної подачі хворому кисню.

При виборі антимикобактеріального препарату для інгаляційної терапії необхідно враховувати їх різний вплив на позаклітинно та внутрішньоклітинно розташовані МБТ. Оскільки на початкових стадіях ТБ інфекції більшість МБТ знаходиться позаклітинно, в перші 2 міс.

відається перевага інгаляціям стрептоміцину (2 курси по 25 інгаляцій із перервою між ними на 12 днів – 250-500 мг, розводиться в 3-5 мл ізотонічного розчину NaCl щоденно або через день, друга половина дози вводиться традиційним методом).

У міру затихання ТБ процесу більшість МБТ розташовується внутрішньоклітинно. У цей період слід надавати перевагу ізоніазиду (2 курси по 25 інгаляцій з перервою між ними на 12 днів – 5% розчин 5 мл (або 10% розчин, розчинений у фіз. розчині 1:1 по 2 мл 2-3 рази на день) – друга половина дози вводиться традиційним методом), оскільки він має більшу проникність і внутрішньоклітинну активність. Якщо ПТП погано переносяться при звичайному застосуванні, можна вводити всю добову дозу інгаляційно.

Перевагою інгаляцій рифампіцину є висока клінічна ефективність, однак погана розчинність не дозволяє ви-

користувати його в аерозолях, тому як розчинник та провідник рифампіцину може виступати «Димексид», який, в свою чергу, володіє антимікробною дією, виявляє позитивний вплив на функції Т- та В- лімфоцитів. Лікарська суміш отримується шляхом розчинення 150-300 мг рифампіцину в 3-4 мл ДМСО.

Амікацин – напівсинтетичний антибіотик із групи аміноглікозидів, що має широкий спектр дії. Найбільш активний відносно грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі штамів, резистентних до гентаміцину. Для аерозольтерапії амікацин застосовується двічі на добу по 250 мг (100 мг – 2мл), попередньо розведеного в 2-3 мл ізотонічного розчину NaCl, канаміцином – 1 раз на день по 0,5 г, розведеного в 5 мл ізотонічного розчину NaCl.

На початку аерозольтерапії антибактеріальними препаратами проводиться інгаляція пробної дози, яка дорівнює половині разової дози, щоб упевнитись у відсутності бронхоспазму та алергічної реакції. На наступний день пробна доза повторюється. При добрій переносимості повторної пробної дози призначається повна доза препарату, зазвичай більш низька, ніж при парентеральному застосуванні.

Застосування коротких (до 4-х тижнів) курсів аерозольтерапії підвищує ефективність лікування хворих на ТБ, в тому числі хіміорезистентний, зменшуючи розвиток склеротичних процесів у паренхімі, а більш тривалі курси (більше 30 днів) чинять негативний вплив на елементи аерогематичного бар'єру. За необхідності тривалого застосування аерозольтерапії в комплексному лікуванні необхідно робити перерви між курсами інгаляцій на 2 тижні з метою відновлення мукоциліарного кліренсу слизової дихальних шляхів.

Таким чином, застосування коротких курсів інгаляцій ПТП у комплексному лікуванні хворих на ТБ сприяє: ліквідації симптомів інтоксикації; розсмоктуванню запальних змін в легенях; використанню їх в передопераційному періоді разом із бронхолітиками та іншими патогенетичними засобами підвищує синтез сурфактанту, а в післяопераційному періоді зменшує частоту таких ускладнень, як ателектаз або нерозправлення легені, пневмонія.

ПТП повинні застосовуватись в аерозолях після попередньої підготовки у вигляді очистки дихальних шляхів від в'язкого гнійного харкотиння та відкриття бронхіол і альвеол у вогнищах ураження, інакше їх ефективність сумнівна і збільшується ризик алергізації та непереносимості хіміопрепаратів. При виборі лікарських препаратів необхідно оцінити співвідношення ризику і користі від них. Слід враховувати, що ефективність аерозольтерапії залежить не тільки від оптимального дозування ПТП, періодичності їх застосування, але і від технічних характеристик небулайзерів, тобто розпилювачів аерозолів та компресорних інгаляторів. При призначенні ПТП найкраща депозиція аерозолів досягається небулайзерами, що виробляють дрібнодисперсні частинки. Оскільки розчини антибіотиків мають високу в'язкість, слід використовувати потужні компресори і небулайзери, що активуються вдихом пацієнта.

Антибіотики, ПТП, імуномодулятори та антисептики у вигляді аерозолів вводяться через небулайзер локально, безпосередньо в легені, тому дози препаратів можуть

бути знижені або уведені за допомогою декількох сеансів аерозоль-терапії. Однак уведення вказаних препаратів інгаляційним методом може призвести до попадання їх у запалені, набряклі альвеоли, заповнені бронхіальним секретом, тоді всмоктування препаратів буде недостатнім. Тільки після відновлення прохідності дихальних шляхів, особливо дрібних бронхів, слід починати базисну терапію інгаляційним способом.

Для попередньої санації дихальних шляхів використовуються детерженти, антисептики, бронходилататори, муколітики, а в деяких випадках – кортикостероїди та інші протизапальні препарати. Так, з метою глибокого надходження лікарського розчину у зону ураження, хворим із першого дня можна проводити бронходилататорію шляхом призначення протягом 2-3 днів аерозолей бронхолітичної суміші, яка може складатись із наступних препаратів: 5 мл 2,4 % розчину еуфіліну, 0,5 мл 2 % розчину папаверину гідрохлориду, 0,25 мл 1 % розчину дімедролу, 2 мл 5 % розчину глюкози. Для створення бронхолітичної суміші можуть використовуватись такі лікарські препарати, як еуфілін, діафілін, папаверин, платифілін, димедрол, супрастин, преднізолон та подібні їм засоби. Необхідно мати на увазі, що ці препарати не оказують прямого впливу на слизову бронхів.

Однією з найважливіших причин недостатньої ефективності лікування ТБ є ускладнення його бронхообструктивним синдромом. Важливою ланкою у патогенезі формування епідемічного ТБ легень є дифузне ураження бронхів туберкульозним процесом з розвитком генералізованої обструкції дихальних шляхів. У пацієнтів, яким проводилась хірургічна операція з приводу ТБ легень, не тільки загострюються явища обструкції, але і є вірогідність наступного розвитку хронічного обструктивного бронхіту внаслідок зміни архітектоніки структурних елементів легеневої тканини та деформації бронхів внаслідок оперативного втручання.

Найбільш простою схемою небулайзерної аерозольтерапії обструктивного бронхіту є застосування бронходилататору беродуалу – 1 мл на 4 мл фізіологічного розчину за 1 процедуру. Можливий ряд самих різноманітних комбінацій лікарських речовин в аерозолях в якості базисної терапії бронхообструкції в залежності від переважання бронхіолоспазму чи недостатньої експекторативності в'язкого харкотиння. Як при базисній, так і при інтенсивній терапії чергування атровенту або беродуалу із муколітиком лазолваном, а також в комплексі із кортикостероїдними гормонами може визначатись конкретними показаннями до їх застосування та характером легеневої патології, зокрема у хворих на ТБ в післяопераційному періоді, оперованих на легені. Їх застосування повинно визначатись лікуючим лікарем в кожній конкретній ситуації з інформацією та інструкцією для пацієнта. Слід притримуватись принципу послідовності використання протягом доби медичних препаратів з різною фармакологічною активністю та направленістю. При цьому зручно використовувати декілька небулайзерів, кожен із своїм препаратом. Допускається поєднання в одному небулайзері: беродуалу – 1-2 мл, лазолвану – 2-3 мл, клюкокортикоїду пульмікорт (будесонід) – 2 мл (0,5 або 0,25 мл).

У хворих на ТБ варто відмовитись від застосування в аерозолях протеолітичних ферментів: трипсину, хі-



молтрипсину, хімопсину, стрептокінази, рибонуклеази, дезоксирибонуклеази та ін. через негативні властивості та підсилена гіперсекреція. Муколітики не слід застосовувати при трахеїтах та сухих бронхітах із скудним виділенням з бронхів.

Як свідчать дані літератури і наш досвід, аерозоль-терапія бронхіальної обструкції найбільш ефективна головним чином при зворотніх факторах, коли превають бронхіолоспазм, запальний набряк, інфільтрація слизової та підслизової бронхів, обтурація дихальних шляхів слизом внаслідок порушення його експекторатції. Аерозоль-терапія менш ефективна при незворотніх морфологічних факторах, коли наявні стеноз та облітерація бронхів через виражену дискінезію.

Для небулайзерної терапії в пульмо-фтизіатричній практиці можуть використовуватись розчини сучасних бронхолітиків та стабілізаторів мембран тучних клітин (сальбутамол-небутамол, фенотерол, іпратропія бромід, тербуталін), протизапальні препарати / топічні глюкокортикостероїди (будесонід, флутиказон – небуфлюзон, мометазон-небутозон), муколітики (амброксола гідрохлорид, сода-буфер, N-ацетилцистеїн, дорназа альфа та ін.), регідрататори слизової оболонки органів дихання (натрію гідрокарбонат, натрію хлорид, мінеральні лужні води: «Лужанська», «Поляна квасова», «Боржомі» та ін.), антисептики (декасан, діоксидин, фурацилін), імуномодулятори (амінокапронова кислота – АКК, рибавирин, інтерферон людський, лаферон) та різноманітні антибактеріальні засоби.

Цілеспрямоване та поєднане застосування декількох груп засобів для небулайзерної аерозоль-терапії полягає в основі респіраторної терапії ТБ легень. На сьогодні існує можливість вибору лікарських засобів для небулайзерної аерозоль-терапії. Однак можна обмежитись рядом препаратів, включаючи основні засоби із групи бронходилататорів, муколітиків, глюкокортикостероїдів, антисептиків та протитуберкульозних засобів. Як свідчить наш досвід, в схему алгоритма лікування слід включати атровент або беродуал, лазолван або флуімуцил, пульмикорт, мірамістин, діоксидин, ізоніазид або амікацин та інші ПТП. Кратність (періодичність) сеансів небулайзерної аерозоль-терапії, а також дозування, вказані у вищевикладеному матеріалі можуть бути змінені. Аерозоль-терапія може бути використана в режимі «за потребою», однак не слід перевищувати добові дози препаратів.

#### Висновки:

1. Частота виникнення побічних реакцій протитуберкульозних препаратів (ПТП) у хворих на хіміорезистентний ТБ в Чернівецькій області становить 15,2% від загальної кількості пацієнтів. Порушення з боку гепато-панкреато-біліарної системи зустрічаються у 41% хворих із монорезистентністю, у 72% – із мультирезистентністю, майже у 90% – з полірезистентністю та у всіх пацієнтів із розширеною стійкістю МБТ.

2. Проведення аерозоль-терапії забезпечує біодоступність препаратів та знижує токсичний вплив з потенціюванням дії первинного препарату, сприяє підвищенню ефективності та скороченню термінів лікування, а також має фармакоекономічний ефект при лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

3. Небулайзерная терапія забезпечує: поліпшення дренажної функції дихальних шляхів і виведенню мокрот; зниження активності запального процесу в легенях; стимуляцію місцевих імунних реакцій респіраторного тракту; можливість введення більш високої дози лікарського препарату безпосередньо в альвеоли і дрібні бронхи, більш швидкий початок дії засобу; можливість застосування бронходилататорів і муколітиків в так званому режимі на вимогу; знижує ризик розвитку побічних ефектів.

#### Література:

1. Бабаджан В.Д. Небулайзерная терапия: стандарты применения и современные возможности в Украине / В.Д. Бабаджан // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 5 (64). – С. 71–74.
2. Бекетова Г.В. Современные возможности лечения бронхообструктивного синдрома у детей / Г.В. Бекетова // Здоров'я України. – 2012. – октябрь. – 47 с.
3. Бойчук Т.М. Медико-соціальні проблеми, досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії на сучасному етапі / [Бойчук Т.М., Тодоріко Л.Д., Бойко А.В., Сем'янів І.О.] // Укр. терапевт. журн. – 2013. – № 2. – С. 109–115.
4. Бухтияров Э.В. Небулайзерная терапия заболеваний органов дыхания у детей / [Бухтияров Э.В., Коринева Л.С., Подоляка В.Л., Самойленко И.Г., Максимова С.М.] // Дитячий лікар – 2011. – № 4 (11). – С. 1–4.
5. Коваленко С.В. Досвід застосування небулайзерної терапії Декасаном хворих із інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень в умовах пульмонологічного відділення / С.В. Коваленко // Укр. хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 65–66.
6. Лапшин В.Ф. Небулайзерна терапія в педіатричній практиці / [Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Дзись О.П.] // Педіатрія. Акушерство. Гінекологія. – 2007. – № 18/1. – С. 21–23.
7. Москаленко В.Ф. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії / В.Ф. Москаленко, В.І. Петренко, Г.В. Радиш // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1. – С. 5–13.
8. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної медичної допомоги. Туберкульоз».

#### Бойко А. В., Якобчук И. О. Повышение эффективности лечения больных химиорезистентным туберкулезом легких путем применения аэрозольной терапии

**Аннотация.** Представлены результаты исследований наиболее распространенных побочных реакций, вызванных теми или другими противотуберкулезными препаратами в Черновицкой области. Показаны методы комбинированной аэрозоль-терапии больных химиорезистентным туберкулезом легких, доказана их эффективность.

**Ключевые слова:** туберкулез, химиорезистентность, аэрозоль-терапия, противотуберкулезные препараты.

#### Boiko A. Yakobchuk I. Improved treatment of patients with pulmonary tuberculosis chemoresistance by applying aerosol therapy

**Summary.** The results of studies the most common side effects caused by these or other anti-TB drugs in the Chernivtsi region. Disclosed are methods of combined aerosol therapy chemoresistant patients with pulmonary tuberculosis, proved their effectiveness.

**Key words:** tuberculosis, chemoresistance, aerosol therapy, anti-TB drugs.