

С. О. Черенько, Н. І. Кібізова, М. В. Погребна

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ІЗОПАСК В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

**Мета.** Підвищити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз шляхом застосування комбінованого препарату ПАСК+ізоніазид в індивідуалізованих схемах хіміотерапії.

**Матеріали і методи.** У відкритому рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні приймали участь 80 пацієнтів на мультирезистентний туберкульоз легень. У 40 (основна група) застосовували режим хіміотерапії з включенням до нього комбінованого препарату ПАСК+ізоніазид у вигляді кишковорозчинних гранул ізоПАСК, у 40 інших (група порівняння) – моно препарат – кишковорозчинні гранули ПАСК. Добова доза ПАСК у хворих основної та контрольної груп становила 12,0 г. Призначали індивідуалізовані режими хіміотерапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ. Серед загальної кількості хворих, що увійшли у дослідження (80 осіб), більшості пацієнтам (85,0%) призначали щоденно 5 інших протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ були чутливі: піразинамід + левофлоксацин + канаміцин + протіонамід + циклосерин. Результати ефективності лікування хворих основної та контрольної груп оцінювали через 6 місяці інтенсивної фази хіміотерапії.

**Результати.** У 29 (72,5%) хворих основної групи припинилось бактеріовиділення порівняно із 26 (65,0%) пацієнтами контрольної групи, що на 7,5% більше ( $p > 0,05$ ). Застосування ізоПАСК призвело до достовірного прискорення темпів зникнення клінічних симптомів (за  $2,2 \pm 0,1$  міс проти  $2,9 \pm 0,2$  міс у хворих контрольної групи), ( $p < 0,05$ ) і припинення бактеріовиділення (за  $2,5 \pm 0,3$  міс проти  $3,3 \pm 0,2$  міс),  $p < 0,05$ , що дозволило скоротити стаціонарний етап лікування майже на 24 дні. Переносимість режимів інтенсивної фази хіміотерапії на фоні застосування загально терапевтичних доз кишковорозчинних гранул ізоПАСК була такою ж як і при прийомі кишковорозчинних гранул ПАСК – побічні реакції реєстрували відповідно у 35,0% і 30,0% хворих.

**Висновки.** Застосування ізоПАСК має переваги над ПАСК на інтенсивному етапі за рахунок прискорення темпів припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних симптомів захворювання відповідно на 24,3% та 24,2%. ІзоПАСК і ПАСК мають однакову переносимість і викликають переважно диспепсичні побічні реакції у 22,5% хворих, у тому числі тяжкі, які вимагали відміни препарату, у 2,5% і 5% хворих.

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз, лікування, ізоПАСК, ПАСК.

Лікування туберкульозу в сучасних умовах ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) постійно розширюється, особливо у випадку мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу (МРТБ) із розширеною резистентністю (РРТБ) [2]. У хворих з цими формами захворювання важко застосувати адекватні режими хіміотерапії, які б включали не менше 4-х дієвих препаратів, що обумовлює високі показники летальності та низькі – ефективного лікування. За даними літератури виживання у таких пацієнтів досягають в значно меншій кількості випадків порівняно із хворими на МРТБ – відповідно у 20–30% випадках проти 60–70% [8]. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 роки [7]. Імовірність успішного лікування у подальшому зменшується з появою нових лікарсько-стійких штамів МБТ з тотальною резистентністю до усіх відомих

протитуберкульозних препаратів. За минулі 50 років за винятком фторхінолонів ніякого нового протитуберкульозного препарату не було запропоновано до широкого застосування [3]. Тим не менш, розумне використання комбінацій доступних препаратів може поліпшити шанси на одужання в більшості випадків МРТБ і РРТБ і навіть у частини хворих з тотальною резистентністю МБТ [4, 5].

Одним із варіантів таких комбінацій є поєднання парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) з ізоніазидом. ПАСК відрізняється декількома перевагами від інших протитуберкульозних препаратів II ряду: унікальним механізмом дії, який забезпечує відсутність перехресної медикаментозної резистентності з іншими протитуберкульозними препаратами; до препарату дуже рідко та повільно розвивається медикаментозна резистентність [6]. ПАСК є структурним аналогом пара-амінобензойної кислоти і за механізмом

конкурентного антагонізму гальмує синтез фолієвої кислоти, перешкоджаючи перетворенню амінобензойної кислоти в дигідрофолієву кислоту. При цьому порушується синтез компоненту бактеріальної стінки МБТ – мікобактину. Тому антимікробний бактеріостатичний ефект опосередковується тільки по відношенню до МБТ. Препарат гальмує розмноження позаклітинно розташованих МБТ, слабо діє на МБТ, що розташовані внутрішньоклітинно. Розмноження чутливих штамів МБТ ПАСК гальмує в концентрації 0,5–2,0 мкг/мл. Фармакокінетика протитуберкульозних препаратів значною мірою впливає на їх клінічну ефективність. ПАСК у вигляді лужної солі швидкоадсорбується у шлунку, у вигляді кишковорозчинних гранул – в кишківнику. Пік концентрації у крові після прийому 4 г препарату досягає 40–75 мкг/мл, період напіввиведення складає 1 год. Комбінований препарат ПАСК+ізоніазид в 100 г кишково-розчинних гранул містить натрію парааміносаліцилату 80,0 г і ізоніазиду 2,33 г. Метаболізуються ізоніазид і натрію аміносаліцилат переважно в печінці головним чином шляхом ацетилювання та дегідрогінації. Ці метаболіти потім виводяться нирками шляхом фільтрації та канальцевої секреції. Ацетилювання генетично обумовлено. Доцільність комбінації ПАСК+ізоніазид полягає у тому, що ПАСК конкурує з ізоніазидом за N-ацетилтрансферазу печінки, яка метаболізує ці препарати. Таким чином, у швидких ацетиляторів ПАСК сповільнює ацетилювання ізоніазиду на 20%, що, тим самим, підвищує його концентрацію в крові та навпаки. Біодоступність ПАСК після перорального прийому складає 60%, тому можна очікувати підвищення концентрації цього препарату при його поєднанні з ізоніазидом [1].

**Мета роботи** – підвищити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом застосування комбінованого препарату ПАСК+ізоніазид в індивідуалізованих схемах хіміотерапії.

#### Об'єкт і методи дослідження

У відкритому рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні приймали участь 80 пацієнтів на мультирезистентний туберкульоз легень. У 40 (основна група) застосований режим хіміотерапії з включенням до нього комбінованого препарату ПАСК+ізоніазид у вигляді кишковорозчинних гранул ПАСК, у 40 інших (група порівняння) – монопрепарат, кишковорозчинні гранули ПАСК. Хворим основної та контрольної груп в інтенсивну фазу хіміотерапії призначали індивідуалізовані режими хіміотерапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ. Серед загальної кількості хворих, що увійшли у дослідження (80 осіб), більшості пацієнтам (85,0%) призначали щоденно 5 інших протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ були чутливі: піра-

зинамід + левофлоксацин + канаміцин + протіонамід + циклосерин. У решти пацієнтів через резистентність МБТ до частини з цих препаратів застосовували інші 5-компонентні режими хіміотерапії, до складу яких входив капреоміцин, моксифлоксацин. У свою чергу, групи порівняння (основна та контрольна) виявилися ідентичні між собою за призначеними режимами хіміотерапії, оскільки група порівняння підбиралась до основної групи згідно профілю медикаментозної резистентності МБТ, давності та тяжкості туберкульозного процесу. Хворим обох груп в даному дослідженні ПАСК призначали в добовій разовій дозі 12 г, ізоніазид – 0,3 г, що становило 12,5 г кишковорозчинних гранул. Корекція дози ПАСК, або режиму хіміотерапії проводилась у зв'язку із виникненням побічних реакцій.

Групи порівняння були ідентичні згідно випадку мультирезистентного туберкульозу: кількістю хворих із невдачею попереднього лікування (відповідно 20,0% та 17,5%), перервою попереднього лікування (17,5% та 17,5%), рецидивом захворювання (30,0% та 27,5%), хронічним туберкульозом (7,5% та 10,0%) та новими випадками туберкульозу (25,0% та 27,5% у групах порівняння),  $p > 0,05$ . Отже, в досліджуваних групах значно переважали пацієнти з новими випадками мультирезистентного туберкульозу (92,5% та 90,0%).

Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (більше 1 долі при однобічному ураженні легень або двобічний процес різної поширеності). Серед загальної кількості переважали хворі з двома та більшою кількістю порожнин розпаду у легенях до 4 см у діаметрі (42,5% та 45,0%),  $p > 0,05$ . 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) зустрічались з однаковою частотою – відповідно у 7 (17,5%) проти 8 (20,0%), у 10 (25,0%) проти 11 (27,5%), у 6 (15,0%) проти 3 (7,5%) хворих, ( $p > 0,05$ ).

Більшість хворих, що увійшли у дослідження, мали резистентність МБТ до 3 та більшої кількості протитуберкульозних препаратів I та II ряду — 80 (100,0%) пацієнтів. Серед них майже половина хворих мали резистентність МБТ до 3–4 препаратів (72,5%). У свою чергу, групи порівняння (основна та контрольна) виявилися ідентичні між собою за профілем резистентності МБТ: резистентність до 3 препаратів було діагностовано у 13 пацієнтів кожної групи (32,5%), до 4 препаратів – у 16 пацієнтів кожної групи (40,0%), до 5 препаратів і більшої кількості препаратів – у 11 пацієнтів кожної групи (27,5%). Розширену резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів визначено у 3 (7,5%) хворих як основної, так і контрольної групи. Резистентність МБТ до етамбутолу була у 7 (17,5%)

хворих основної групи та у 8 (20,0%) хворих контрольної групи, ( $p > 0,05$ ), до піразинаміду – відповідно у 5 (12,5%) та 5 (12,5%) хворих. Усі пацієнти були чутливі до ПАСК.

Результати лікування оцінювали на кінець інтенсивної фази хіміотерапії через 6 місяців за наступними показниками: частота та терміни припинення бактеріовиділення методом мікроскопії (або методом засіву, якщо на момент вступу було визначено лише культуральним методом); частота та терміни визначення інфільтративних змін у легенях (зникнення), частота та терміни визначення деструктивних змін у легенях (зникнення), частота та терміни змін клініко-лабораторних показників захворювання (зникнення симптомів). Регресія каверн визначалась за зменшенням їх розмірів, кількості та витонченням стінки.

Крім того проводилась сумарна оцінка результатів лікування: значне покращання (повне зникнення клінічних проявів хвороби – кашлю, харкотиння, нормалізація температури тіла, показників крові, припинення бактеріовиділення, загоєння каверн); покращання (повне зникнення клінічних проявів хвороби, припинення бактеріовиділення при недостатній рентгенологічній динаміці, зменшення розмірів каверн, витончення їх стінок, загоєння частини каверн, повне або часткове розсмоктування інфільтрації і вогнищ дисемінації); часткове покращання (зменшення клінічних проявів хвороби, зменшення масивності бактеріовиділення, часткове розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін, часткова регресія каверн); стан без змін; погіршення.

Переносимість протитуберкульозних препаратів оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів та скарг, які доповідались пацієнтом у процесі лікування та об'єктивного спостереження за хворим (реєстрація лікарем алергічних та будь-яких проявів та змін на шкірі та слизових оболонках, відхилень в психоневрологічному стані), лабораторних показників.

Всі результати представляли у вигляді  $n$  – кількості обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення ( $M$ ), помилки середньоарифметичного значення ( $m$ ). Для оцінки статистично значимої різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовувався критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами ( $p$ ) рівні/менші 0,05.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

### Результати та їх обговорення

Результати ефективності лікування хворих основної та контрольної груп через 6 місяці інтенсивної фази хіміотерапії представлені в таблиці 1.

Як свідчать дані таблиці 1 у 29 (72,5%) хворих основної групи припинилось бактеріовиділення порівняно із 26 (65,0%) пацієнтами контрольної групи, що на 7,5% більше, хоча достовірної різниці не отримано ( $p > 0,05$ ). Застосування ізоПАСК призвело до достовірного прискорення темпів зникнення клінічних симптомів і припинення бактеріовиділення, що дозволило скоротити стаціонарний етап лікування майже на 24 дні. Така ж сама тенденція простежується за частотою та термінами зникнення клінічних проявів хвороби, що дозволяє пацієнтів виписувати на амбулаторний етап лікування.

Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях протягом інтенсивної фази хіміотерапії відбулося частіше в основній групі хворих – у 29 (72,5%) пацієнтів проти 22 (55,0%) пацієнтів контрольної групи, хоча значення показників вірогідно не відрізняються,  $p > 0,05$ . Терміни розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін в легенях в групах порівняння вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Регресію каверн протягом інтенсивної фази хіміотерапії спостерігали у більшості хворих обох груп – відповідно у 67,5% та 65,0% хворих, значення показників вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

Загоєння каверн протягом інтенсивної фази хіміотерапії спостерігали в поодиноких випадках, проте, з більшою частотою у хворих основної групи ніж контрольної – відповідно у 25,0% проти 10,0%,  $p > 0,05$ .

Сумарні результати лікування хворих основної та контрольної груп наведено в таблиці 2. Сумарні результати лікування у хворих основної групи на кінець інтенсивної фази хіміотерапії виявились достовірно кращими у хворих основної групи за показниками «стан без змін». У 25,0% хворих контрольної групи через 6 місяців інтенсивної хіміотерапії не досягли будь-яких суттєвих змін порівняно з їх початковим станом, окрім деякого зменшення клінічних симптомів та незначного рентгенологічного покращення.

У хворих основної групи не досягли позитивних результатів лише у 4,2% випадках, що вірогідно менше, ніж в контрольній групі. Ми вважаємо, що така суттєва різниця в результатах лікування виявилась за рахунок більш швидких темпів позитивних зрушень у хворих основної групи, де застосовували ПАСК у комбінації з ізоніазидом, а саме за рахунок більш швидких темпів припинення бактеріовиділення і зникнення клінічних симптомів захворювання.

В таблиці 3 наведена частота побічних реакцій у хворих на мультирезистентний туберкульоз від комплексної хіміотерапії, яка включала ізоПАСК.

Переносимість режимів інтенсивної фази хіміотерапії на фоні застосування загальнотерапевтичних доз кишковорозчинних гранул ізоПАСК була такою ж як і при прийомі киш-

Таблиця 1

**Ефективність комплексної хіміотерапії, що включала ізоПАСК у хворих на мультирезистентний туберкульоз через 6 місяців інтенсивної фази хіміотерапії**

Показники ефективності лікування	Результати лікування					
	Основна група			Контрольна група		
	Кількість хворих		Термін	Кількість хворих		Термін
	Абс.	%	міс.	Абс.	%	міс.
Припинення бактеріовиділення	29	72,5	2,5±0,3*	26	65,0	3,3±0,2
Зникнення симптомів	32	80,0	2,2±0,1*	26	65,0	2,9±0,2
Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін	29	72,5	5,6±0,3	22	55,0	6,1±0,6
Загоєння каверн	10	25,0	5,1±0,9	4	10,0	5,8±0,6
Регресія каверн	27	67,5	5,2±0,3	26	65,0	5,7±0,1

Примітка: \* – міжгрупове значення показника достовірно відрізняється,  $p < 0,05$

Таблиця 2

**Сумарні результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 6 міс)**

Сумарні результати лікування	Основна група		Контрольна група	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Значне покращення	10	25,0	4	10,0
Покращення	19	72,5	20	60,0
Часткове покращення	8	20,0	6	15,0
Стан без змін	3	4,2*	10	25,0
Погіршення	0	0,0	0	0,0

Примітка: \* – міжгрупове значення показника достовірно відрізняється,  $p < 0,05$

Таблиця 3

**Частота побічних реакцій у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень від комплексної хіміотерапії протягом інтенсивної фази, яка включала ізоПАСК**

Групи хворих	Всього хворих	Побічні реакції			
		Всього		У тому числі з тяжкими проявами	
		Абс.	%	Абс.	%
Основна	30	14	35,0	4	10,0
Контрольна	30	12	30,0	5	12,5

коворозчинних гранул ПАСК – побічні реакції реєстрували відповідно у 35,0% і 30,0% хворих. Серед побічних реакцій реєстрували тільки шлунково-кишкові (від паск, протіонаміду), гепатотоксичні, алергічні побічні реакції: в основній групі відповідно у 22,5%, 10,0%, 2,5% хворого, в контрольній групі – у 22,5%, 5%, 2,5%. Кількість тяжких реакцій, яка вимагала корекції протитуберкульозної хіміотерапії, була невисокою і однаковою в обох групах. Серед 4-х випадків тяжких реакцій у хворих основної групи в 2-х випадках були гепатотоксичні реакції від комплексної хіміотерапії, 2 випадки – блювота, діарея від ізоПАСК. Серед 5-х хворих контрольної групи тяжкі побічні реакції проявлялися у 1 пацієнта у вигляді гепатотоксичної реакції (від

комплексної хіміотерапії), у 1-го алергічна реакція на канаміцин та у 3-х пацієнтів – у вигляді вираженої нудоти, блювоти та/або діареї після прийому ПАСК. У одного хворого основної групи диспепсичні прояви від ізоПАСК вдалося зменшити за рахунок зменшення добової дози ПАСК з 12 до 8 г та призначенням патогенетичних препаратів для подолання цих побічних реакцій, у одного хворого препарат був відмінений через блювоту, що не усувалась під дією патогенетичних препаратів та зменшенням дози. В контрольній групі для подолання тяжкої диспепсичної побічної реакції шляхом зменшення дози було в 1-го пацієнта, 2-ом пацієнтам препарат відмінили.

Ми вважаємо, що підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ при застосуванні ізо-

ПАСК відбулося за рахунок синергізму цих препаратів та додатковому застосуванню ізоніазиду, який міг впливати на частину мікробної популяції в деяких хворих.

### Висновки

Проведене дослідження дозволяє заключити, що застосування ізоПАСК має переваги над ПАСК на інтенсивному етапі за рахунок прискорення темпів припинення бактеріовиділення та

зникнення клінічних симптомів захворювання відповідно на 24,3% та 24,2%. Середній термін припинення бактеріовиділення у хворих, котрим застосовували ізоПАСК, порівняно з ПАСК становив 2,5 проти 3,3 місяця, що дозволило скоротити у них на 3 тижні стаціонарний етап лікування.

ІзоПАСК і ПАСК мають однакову переносимість і викликають переважно диспепсичні побічні реакції у 22,5% хворих, у тому числі тяжкі, які вимагали відміни препарату, у 2,5% і 5% хворих.

### Список літератури

1. Рациональное застосування протитуберкульозних препаратів II ряду [Текст]: посібник для лікарів / С. О. Черенько [та ін.]. – К.: [б.в.], 2006. – 43 с.
2. Феценко, Ю. І. Фармакотерапія туберкульозу: етапи становлення, сучасна стратегія та перспективи розвитку [Текст] / Ю. І. Феценко, С. О. Черенько // Здоров'я України. – 2008. – № 9/1. – С. 30–31.
3. ANovelTargetforTuberculosisDrugDiscovery [Text] / Q. Huang [et al.] // CurrentTopicsinMedicinalChemistry. – 2007. – V. 7, № 5. – P. 527–543.
4. Bestdrugtreatmentfor multidrug-resistant andextensively drug-resistanttuberculosis [Text] / J. Caminero [et al.] // LancetInfect. Dis. – 2010 – № 10 – С. 621–629.
5. Dartois, V. Clinical pharmacology and lesion penetrating properties of second- and third-line antituberculous agents used in the management of multidrug-resistant (MDR) and extensively-drug resistant (XDR) tuberculosis [Text] / V. Dartois, C.E. Barry // Curr. Clin. Pharmacol. – 2010. – V. 5, № 2. – P. 96–114.
6. Determination of critical concentrations of second-line anti-tuberculosis drugs with clinical and microbiological relevance [Text] / K. M. Kam [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – V. 14, № 3. – P. 282–288.
7. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study [Electronic resource] / Y. Balabanova [et al.] // BMJ Open. – 2011. – № 1. – <http://bmjopen.bmj.com>.
8. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Text] / E.W. Orenstein [et al.] // Lancet. – 2009. – V. 9. – P. 153–161.

Стаття надійшла до редакції: 08.05.2014 р.

**С. А. Черенько, Н. И. Кибизова, М. В. Погребная**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗОПАСК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Цель.** Повысить эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом путем применения комбинированного препарата ПАСК+изониазид в индивидуализированных схемах химиотерапии.

**Материалы и методы.** В открытом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании принимали участие 80 пациентов мультирезистентным туберкулезом легких. У 40 (основная группа) применяли режим химиотерапии с включением в него комбинированного препарата ПАСК+изониазид в виде кишечнорастворимых гранул – изоПАСК, у 40 других (группа сравнения) – монопрепарат – кишечнорастворимые гранулы ПАСК. Суточная доза ПАСК у больных основной и контрольной групп составляла 12,0 г. Назначали индивидуализированные режимы химиотерапии согласно тесту медикаментозной чувствительности МБТ. Среди общего количества больных большинству пациентов (85,0%) назначали ежедневно 5 других противотуберкулезных препаратов, к которым МБТ были чувствительны: пиперазид + левофлоксацин + канамицин + протионамид + циклосерин. Результаты эффективности лечения больных основной и контрольной групп оценивали через 6 месяцев интенсивной фазы химиотерапии.

**Результаты.** У 29 (72,5%) больных основной группы прекратилось бактериовыделение по сравнению с 26 (65,0%) пациентами контрольной группы, что на 10% больше ( $p > 0,05$ ). Применение изоПАСК привело к достоверному ускорению темпов исчезновения клинических симптомов (за  $2,2 \pm 0,1$  мес против  $2,9 \pm 0,2$  мес у больных контрольной группы),  $p < 0,05$  и прекращения бактериовыделения (за  $2,5 \pm 0,3$  мес против  $3,3 \pm 0,2$  мес),  $p < 0,05$ , что позволило сократить стационарный этап

лечения почти на 24 дня. Переносимость режимов интенсивной фазы химиотерапии на фоне применения общих терапевтических доз кишечнорастворимых гранул изоПАСК была такой же, как и при приеме кишечнорастворимых гранул ПАСК – побочные реакции регистрировали соответственно у 35,0% и 30,0% больных.

**Выводы.** Применение изоПАСК имеет преимущество над ПАСК на интенсивном этапе за счет ускорения темпов прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических симптомов заболевания соответственно на 24,3% и 24,2%. ИзоПАСК и ПАСК имеют одинаковую переносимость и вызывают преимущественно диспепсические побочные реакции у 22,5% больных, в том числе тяжелые, которые требовали отмены препарата, у 2,5% и 5% больных.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, лечение, изоПАСК, ПАСК.

*S. A. Cherenko, N. I. Kibizova, M. V. Pogrebnaya*

*SO "National Institute of Phthisiology and Pulmonology*

*named by F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine"*

## EFFICACY OF ISOPAS IN THE PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

**Purpose.** Improve the efficiency of MDR TB treatment through the use of combined drug isoniazid PAS individualized chemotherapy regimens.

**Materials and methods.** In an open, randomized, controlled clinical study enrolled 80 patients with pulmonary MDR tuberculosis. In 40 (study group) were used chemotherapy regimen with the inclusion of a combined preparation of isoniazid + PAS in the form of enteric pellets – isoPAS, and 40 others (control group) – monotherapy – enteric granules of PAS. Daily dose of PAS in patients and control group was 12,0 g. The individualized chemotherapy regimens applied according to the test of drug sensitivity. Among the total number of patients, most patients (85,0%) was administered daily 5 other anti-TB drugs to which the MBT were sensitive: levofloxacin, pyrazinamide, kanamycin protionamid, cycloserine. The treatment results were evaluated after 6 months of intensive phase of chemotherapy.

**Results.** Sputum conversion were in 29 (72,5%) patients of the study group compared with 26 (65,0%) patients of the control group ( $p > 0,05$ ). Application isoPASK led to a significant acceleration of sputum conversion and disappearance of clinical symptoms (for  $(2,2 \pm 0,1)$  months against  $(2,9 \pm 0,2)$  months for patients in the control group),  $p < 0,05$  and sputum conversion (for  $(2,5 \pm 0,3)$  months against  $(3,3 \pm 0,2)$  months),  $p < 0,05$ , reduced the inpatient period for 24 days. Tolerability regimes with therapeutic doses of enteric granules isoPASK was the same as when taking enteric granules PAS – adverse reactions were recorded respectively in 35,0% and 30,0% of patients.

**Conclusions.** Application isoPAS has an advantage over PAS in intensive phase by accelerating the disappearance of clinical symptoms and sputum conversion, respectively on 24,3% and 24,2%. IsoPAS and PAS have the same tolerance and induce mostly dyspeptic adverse reactions in 22,5% of patients, including serious, which required discontinuation of the drug, in 2,5% and 5% of patients.

**Keywords:** MDR tuberculosis, isoPAS, PAS.