



Н.І. Кібізова, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко,
М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, О.А. Рева, В.В. Давиденко,
О.П. Чоботар

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України, Київ

Ефективність і безпечність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю

Мета роботи — вивчення ефективності і безпечності лінезоліду в дозі 1,2 і 0,6 г на добу у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю.

Матеріали та методи. У контрольованому дослідженні у 46 хворих на мультирезистентний туберкульоз і у 37 хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які включали лінезолід. У хворих групи порівняння, яку сформували методом підбирання пари відповідно до випадку захворювання і профілю медикаментозної резистентності, застосовували такі ж самі індивідуалізовані режими хіміотерапії, але без лінезоліду. В кожній групі була однакова кількість хворих з різними випадками мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширеною резистентністю: нові випадки — 15 (18,1 %) хворих, після перерваного лікування — 6 (7,2 %), після невдалого I курсу хіміотерапії — 11 (13,2 %), після невдалого повторного курсу хіміотерапії — 16 (19,3 %), у разі рецидиву захворювання — 19 (22,9 %), хронічні випадки — 16 (19,3 %) хворих. Лінезолід застосовували в дозі по 0,6 г 2 рази або раз на добу протягом 3–8 міс — залежно від поширеності туберкульозного процесу. Після припинення бактеріовиділення дозу препарату зменшували до 0,6 г.

Результати та обговорення. В основній групі припинення бактеріовиділення і зникнення клінічних симптомів засвідчено у 80 хворих (96,4 %), в тому числі у 36 (97,3 %) із туберкульозом із розширеною резистентністю і у 44 (95,6 %) хворих на мультирезистентний туберкульоз ($p > 0,05$). У хворих контрольної групи припинення бактеріовиділення досягли відповідно у 71,1 і 43,2 % випадків, що вірогідно відрізнялося від наслідків лікування пацієнтів основної групи. Побічні реакції від комплексної хіміотерапії спостерігали у 41 (49,4 %) хворого з основної групи і у 31 (37,4 %) з контрольної, у тому числі тяжкі, які вимагали відміни препарату, — відповідно у 18,1 і 10,8 % хворих ($p > 0,05$). У 16,9 % хворих зареєстрували побічні реакції лінезоліду, які виявлялися гематологічними порушеннями, шкірними змінами у вигляді макульозно-папульозної екзантеми, периферичною полінейропатією та діареєю.

Висновки. Введення лінезоліду в індивідуалізовані режими хіміотерапії дає змогу досягти після інтенсивної фази хіміотерапії у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю таких самих високих наслідків лікування щодо припинення бактеріовиділення, як і у хворих на мультирезистентний туберкульоз. Схема застосування лінезоліду протягом інтенсивної фази хіміотерапії в дозі 1,2 г на початку лікування та з подальшим прийомом 0,6 г після припинення бактеріовиділення дає змогу домогтися задовільної переносності препарату з невисокою частотою побічних реакцій у 16,9 % хворих, у тому числі тяжких, що вимагали його відміни, у 10,8 %. Лінезолід найчастіше зумовлював гематологічні побічні реакції (10,8 %), що виявлялися анемією та/або лейкопенією і/або тромбоцитопенією. Після відміни препарату показники крові нормалізувалися.

Ключові слова

Лінезолід, мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз із розширеною резистентністю.

Лікування туберкульозу в сучасних умовах ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється, особливо у разі мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ). У хворих із цими формами важко застосувати адекватні режими хіміотерапії, які б містили не менше чотирьох дієвих препаратів, що зумовлює високі показники летальності та низькі — ефективного лікування [3]. За даними літератури, виживання у таких пацієнтів досягають значно рідше порівняно із хворими на МРТБ — відповідно у 20–30 % випадків порівняно з 60–70 % [15]. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 року [5]. Ймовірність успішного лікування зменшується з появою нових стійких штамів МБТ із тотальною резистентністю до відомих протитуберкульозних препаратів. За минулих 50 років, за винятком фторхінолонів, не було запропоновано до широкого застосування жодного нового протитуберкульозного препарату [6, 11]. У грудні 2012 р. Food and Drug Administration (FDA, США) схвалила реєстрацію та вихід на ринок нового протитуберкульозного препарату — бедаквіліну (TMC207, виробник компанія Johnson & Johnson) — за прискореною процедурою після двох фаз клінічних випробувань за участю 440 хворих на МРТБ [10]. Це перший за 40 років препарат із відмінним механізмом дії, який полягає у пригніченні АТФ-синтетази, ферменту, який бере участь у енергетичному обміні мікобактерій туберкульозу. Препарат дає змогу підвищити ефективність лікування за показником «припинення бактеріовиділення» після 2 і 6 міс лікування, що може бути підставою для скорочення основного курсу хіміотерапії [7]. Скорочення процедури клінічних випробувань (дві замість трьох фаз) спричинило низку невіршених питань щодо його переносності (гепатотоксичність), не вивчено віддалені наслідки лікування щодо загострень та рецидиву хвороби, адже курс тривав менше 9 міс. Під час одного з випробувань, коли із 79 осіб, що отримували бедаквілін і стандартні ліки, померли 10 порівняно з двома із 81, які отримували стандартне лікування, FDA висловила стурбованість у зв'язку з дисбалансом смертності та ознаками токсичності для печінки. У пацієнтів, які отримували бедаквілін, помічено також збільшення QT-інтервалу, що може бути ознакою порушення електричної провідності. Все це зумовило певні коливання в групі експертів FDA. Під час голосування 11 осіб підтримали реєстрацію бедаквіліну, а 7 були проти [9]. І все-таки у пацієнтів, що приймали новий

лікарський засіб, на 21 % знизилася кількість позитивних проб мокротиння з мікобактеріями туберкульозу, що підтверджує активність нового препарату [13]. Його випускають у формі таблеток і приймають за такою схемою: по 400 мг/добу протягом 3 тиж, а потім по 200 мг/добу тричі на тиждень протягом 22 тиж. Вартість препарату надто висока (майже 100 тис. \$ США на курс лікування), що стримуватиме його широке застосування в країнах, які розвиваються, доти, поки стече термін патенту на препарат компанії Johnson & Johnson і з'являться генерики. Така доля була у нового антибіотика з групи оксазолідинонів лінезоліду, якого запропоновано до клінічного застосування і який показав активність стосовно деяких штамів мікобактерій, зокрема стійких штамів мікобактерій туберкульозу. Мінімальні інгібуючі концентрації лінезоліду, які затримують ріст 90 % мікобактерій туберкульозу (МІК 90), коливаються в діапазоні від 1–2 мг/л [12, 16]. Проте надвисока ціна препарату (виробник «Пфайзер») загальмувала його широке застосування у хворих на МРТБ. Попри його існування на ринку вже понад 10 років, досвід клінічного застосування дуже обмежений, що не дало змоги включити препарат до протитуберкульозних із встановленою клінічною ефективністю. Через недостатню доказову базу щодо ефективності у хворих на МРТБ препарат зайняв місце в 5-й групі протитуберкульозних засобів як резервний із недостатніми клінічними даними [18]. Ситуація кардинально змінилася, коли з'явилися генерики, що дало змогу ширше застосовувати цей препарат для лікування хворих. На підставі серії клінічних повідомлень вважають, що через високу токсичність лінезолід можна застосовувати для лікування хворих на МРТБ і РРТБ у виняткових випадках [14]. Проте такі висновки зроблено на невеликому клінічному матеріалі. Через брак достатньої доказової бази та токсичність широке застосування препарату в фтизіатричній практиці обмежено.

Shen-Jie Tang та співавт. [17] застосували лінезолід у дозі 1,2 г/добу у 2 прийоми протягом 1–2 міс у 14 хворих на РРТБ. Вони досягли припинення бактеріовиділення у середньому в межах 3 міс у 100 % випадків. Побічні реакції (шлунково-кишкові, гематологічні, неврологічні) були у 12 (85,7 %) пацієнтів (анемія — у 5, кишково-шлункові розлади — у 3, неврологічні — у 4), у тому числі тяжкі — у 3 (анемія).

H.A. Anger і співавт. [4] застосували лінезолід у дозі 1,2 г/добу до 16 міс у 16 пацієнтів із МРТБ, у 10 з них був РРТБ. Унаслідок комплексного лікування успіхів досягнуто у 12 па-

цієнтів (75,0 %), 4 померли (25,0 %). Мієло-супресію автори спостерігали в 81 % хворих.

В. Екер [8] призначав лінезолід для комплексного лікування 74 хворих на МРТБ і домогся припинення бактеріовиділення у 80 %, у третини пацієнтів спостерігали побічні реакції, що стало причиною відміни препарату у 76 % хворих.

І.А. Васильєв та співавт. [1] довели високу ефективність лінезоліду у комплексному лікуванні хворих на РРТБ: через 12 міс терапії у хворих, котрим застосовували лінезолід (44 пацієнти), порівняно з тими, у кого режим хіміотерапії не включав згаданого препарату, припинення бактеріовиділення, підтверджене методом посіву, спостерігалось у 77,3 % випадків порівняно з 35,3 % ($p < 0,05$). Отримані дані збігаються і з результатами дослідженнями Т.Н. Іванушкіна та співавт. [2], котрі також констатують припинення бактеріовиділення через 6 міс лікування у 61,5 % із 13 хворих на РРТБ та у 94,4 % із 18 пацієнтів з МРТБ. Причому встановлено, що частота припинення бактеріовиділення значущо корелювала з тривалістю прийому лінезоліду — понад 8 тиж.

Таким чином, результати лікування хворих із застосуванням згаданого препарату коливаються, що значною мірою пов'язано з різним контингентом хворих на МРТБ і РРТБ, у яких були різні профілі медикаментозної резистентності, різна давність та тяжкість хвороби, різний ВІЛ-статус і різні режими хіміотерапії за кількістю та переліком протитуберкульозних препаратів. Велика кількість побічних реакцій спричинила відміну препарату, що також вплинуло на наслідки лікування цих пацієнтів.

З огляду на обмежений досвід застосування лінезоліду у хворих на МРТБ і РРТБ, брак визначеної схеми його призначення щодо добової дози та тривалості застосування метою нашого дослідження стало вивчення ефективності і безпечності лінезоліду в дозі 1,2 і 0,6 г/добу у хворих на МРТБ та РРТБ.

Матеріали та методи

У контрольованому дослідженні у 83 хворих на МРТБ і РРТБ вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які включали лінезолід. У хворих із групи порівняння, яку сформували методом підбирання пари відповідно до випадку захворювання і профілю медикаментозної резистентності, застосовували такі ж самі індивідуалізовані режими хіміотерапії, але без лінезоліду. В групах чоловіків було відповідно 35 і 48, жінок — 45 і 38 ($p > 0,05$). Середній вік хворих становив ($34,5 \pm 1,3$) і

($33,8 \pm 1,6$) року ($p > 0,05$). У кожній групі було по 37 (44,4 %) хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю та однакова кількість хворих з різними випадками МРТБ і РРТБ: нові випадки — 15 (18,1 %), після перерваного лікування — 6 (7,2 %), після невдалого I курсу хіміотерапії — 11 (13,2 %), після невдалого повторного курсу хіміотерапії — 16 (19,3 %), з рецидивом захворювання — 19 (22,9 %), хронічні випадки — 16 (19,3 %). Отже, серед згаданого контингенту вірогідно переважали особи з повторним лікуванням (перерване лікування, рецидив, невдалі перший та повторний курси, хронічно хворі) — по 68 (55,4 %) у кожній групі. У всіх хворих був деструктивний туберкульоз, по одній каверні виявили у 30 осіб (36,1 %) з основної групи і у 24 (28,9 %) з контрольної ($p > 0,05$), у решти 64,9 і 71,1 % було по 2 та більше каверн. Поширений туберкульозний процес діагностовано у 71 (85,5 %) пацієнта з основної групи і у 68 (81,9 %) з контрольної ($p > 0,05$). У всіх випадках резистентність до протитуберкульозних препаратів поєднувалася з резистентністю до протитуберкульозних препаратів II ряду, тому сумарно визначали резистентність МБТ до 5 і більше протитуберкульозних препаратів. Резистентність із будь-яких комбінацій вивчали в кожній групі: до стрептоміцину — у 80 (96,4 %) пацієнтів, до етамбутолу — у 62 (74,7 %), до піразинамиду — у 30 (36,1 %), до фторхінолонів — у 52 (62,6 %), у тому числі до фторхінолонів без аміноглікозидів — у 15 (18,1 %), до канаміцину — у 49 (59,1 %), до капреоміцину — у 25 (30,1 %), зокрема до аміноглікозидів без фторхінолонів — у 12 (14,5 %), до етіонамиду — у 55 (66,3 %), до ПАСК — у 16 (19,2 %). Таким чином, пацієнти в групах порівняння не відрізнялися на характером туберкульозного процесу.

Індивідуалізовані режими хіміотерапії будували із 5 груп протитуберкульозних препаратів відповідно до тесту медикаментозної чутливості. Серед загальної кількості хворих, що увійшли у дослідження (83 особи), 40,9 % призначали щоденно по 6 інших протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ були чутливі: піразинамід + левофлоксацин + канаміцин + протіонамід + циклосерин + ПАСК. У решти пацієнтів через резистентність МБТ до частини з цих препаратів застосовували інші 6-компонентні режими хіміотерапії, до складу яких замість канаміцину та левофлоксацину входили капреоміцин і моксифлоксацин. Лінезолід приєднували до індивідуалізованого режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу і застосовували в дозі по 0,6 г 2 рази або раз на добу протягом 3—8 міс залежно від поширеності туберкульозного процесу. Після припи-

Таблиця 1. Ефективність лінезоліду в комплексі лікування хворих на МРТБ і РРТБ після інтенсивної фази хіміотерапії

Група	Кількість хворих	Припинення бактеріовиділення			Загоєння каверн		
		Абс.	%	Термін, міс	Абс.	%	Термін, міс
Основна МРТБ	46	44	95,6*	2,7 ± 0,2*	10	21,7	6,2 ± 0,4
Контрольна МРТБ	46	32	71,1	3,6 ± 0,1	8	17,4	6,0 ± 0,0
Основна РРТБ	37	36	97,3*	3,2 ± 0,3	6	16,2	6,0 ± 0,2
Контрольна РРТБ	37	14	43,3	3,7 ± 0,3	5	13,5	6,1 ± 0,3

Примітка. * Міжгрупове значення показника вірогідно розрізняється ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Частота побічних реакцій у хворих на МРТБ і РРТБ від комплексної хіміотерапії протягом інтенсивної фази, яка містила лінезолід

Група	Загалом хворих	Побічні реакції			
		Разом		У тому числі з тяжкими виявами	
		Абс.	%	Абс.	%
Основна	83	41	49,4	15	18,1
Контрольна	83	31	37,4	9	10,8

нення бактеріовиділення дозу препарату зменшували до 0,6 г. Корекція дози та тривалості курсу відбувалася також у разі появи побічних реакцій на препарат.

Статистичну обробку даних проводили за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховували й визначали середню арифметичну показника, середньоквадратичне відхилення. Порівнювали середні групові значення та оцінювали вірогідність різниці за параметричними й непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента—Фішера, U-критерію Уїлкоксона—Манна—Уїтні. За рівень вірогідності приймали значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

Результати лікування оцінювали наприкінці інтенсивної фази через 8 міс лікування (табл. 1).

У основній групі досягли надзвичайно високої ефективності лікування: припинення бактеріовиділення і зникнення клінічних симптомів — у 80 хворих (96,4 %), у тому числі у 36 (97,3 %) із РРТБ і у 44 (95,6 %) з МРТБ без РРТБ ($p > 0,05$). Результати лікування у хворих контрольної групи з МРТБ вірогідно нижчі — припинення бактеріовиділення досягають у меншій на 25,7 % кількості хворих. У хворих із РРТБ наслідки лікування між групами за показником «припинення бактеріовиділення» відрізняються вдвічі. Таким чином, уведення лінезолі-

ду в режими хіміотерапії хворих на РРТБ дає змогу досягти таких самих наслідків лікування, як і у хворих на МРТБ. У хворих з основної групи з МРТБ вірогідно зменшилися терміни припинення бактеріовиділення порівняно із контрольною, у хворих із РРТБ міжгрупової різниці за цим показником не виявлено. Загоєння каверн після інтенсивної фази лікування відбулося в поодиноких випадках у хворих як основної, так і контрольної групи, що з найбільшою вірогідністю пов'язано з тим, що в обох групах переважали пацієнти з повторним лікуванням, у яких каверни в легенях були тривалий час.

Побічні реакції спостерігали у 41 (49,4 %) хворого з основної групи і у 31 (37,4 %) з контрольної, у тому числі тяжкі, які вимагали відміни препарату, — відповідно у 18,1 та 10,8 %, що вірогідно не відрізнялося ($p > 0,05$; табл. 2).

У одного хворого могло бути кілька побічних реакцій. Найчастіше у хворих обох груп виявляли диспепсичні побічні реакції від протіонаміду, ПАСК, кларитроміцину (табл. 3).

Гепатотоксичні, вестибуло-ототоксичні, неврологічні, нефротоксичні, алергійні побічні реакції та артропатії зафіксовано з однаковою частотою в обох групах. Вірогідна різниця спостерігалася лише за частотою гематологічних побічних реакцій у хворих із основної групи, які зумовив лінезолід у 9 (10,8 %) хворих. Виявлялися вони анемією, лейкопенією та тромбоцитопенією. Після відміни препарату показники крові нормалізувалися в усіх випадках через 2—3 тиж. У 4 хворих прийом препарату відновили, зменшивши дозу до 0,6 г/добу, під контролем

Таблиця 3. Частота та вид побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів у хворих на МРТБ і РРТБ в інтенсивну фазу хіміотерапії

Реакція	Кількість хворих із побічними реакціями				p
	Основна група		Контрольна група		
	Абс.	%	Абс.	%	
Диспепсична	32	38,5	26	33,7	> 0,05
Гепатотоксична	9	10,8	12	14,5	> 0,05
Вестибуло-ототоксична	13	15,7	12	14,5	> 0,05
Неврологічна	14	16,9	10	12,0	> 0,05
Алергійна	4	4,8	2	2,4	> 0,05
Артропатична	10	12,0	12	14,5	> 0,05
Нефротоксична	5	6,0	6	7,2	> 0,05
Гематологічна	9	10,8	0	0,0	< 0,05

Таблиця 4. Побічні реакції від лінезоліду, який застосовували в режимах хіміотерапії в інтенсивну фазу

Реакція	Хворі з побічними реакціями	
	Абс.	%
Гематологічна	9	10,8
Диспепсична	1	1,2
Нашкірні вияви	2	2,4
Периферична полінейропатія	2	2,4
Загалом	14	16,9

показників крові, які трималися на контрольному рівні. У решти 5 пацієнтів показники крові погіршувалися у разі відновлення прийому препарату, що стало підставою для його повної відміни. Загалом ми спостерігали побічні реакції від лінезоліду у 16,9 % хворих, які виявлялися гематологічними порушеннями, нашкірними змінами у вигляді макульозно-папульозної екзантеми, периферичною полінейропатією та діареєю (табл. 4).

Ми спостерігали невелику кількість побічних реакцій від лінезоліду порівняно з іншими авторами, які застосовували цей препарат для лікування хворих на МРТБ. Зменшення кількості побічних реакцій пояснюємо тим, що знижували дозу до 0,6 г/добу після припинення бактеріовиділення, яке відбувалося у середньому через 2,7 міс у хворих з МРТБ та через 3,2 міс із РРТБ. При цьому у 25 хворих із МРТБ і у 20 із РРТБ припинилося бактеріовиділення

через 1–2 міс (відповідно у 54,4 і 54,1 % хворих). Тобто у більшості хворих лінезолід у дозі 1,2 г/добу застосовували лише 1–2 міс. У дозі 0,6 г/добу він зумовлював побічні реакції у 7 (8,4 %) хворих. Препарат відміняли без подальшого відновлення у хворих із периферичною полінейропатією, нашкірними виявами та у частини пацієнтів із гематологічними побічними реакціями.

Висновки

Уведення лінезоліду в індивідуалізовані режими хіміотерапії дає змогу досягти високих наслідків лікування після інтенсивної фази хіміотерапії за припиненням бактеріовиділення у хворих на МРТБ із резистентністю до 5 і більше препаратів (зокрема до офлоксацину та аміноглікозиду) і у хворих на РРТБ — відповідно у 95,6 і 97,2 %. У разі застосування лінезоліду наслідки лікування хворих із РРТБ вірогідно не відрізняються від показників терапії у хворих із МРТБ без розширеної резистентності. Схема застосування лінезоліду протягом інтенсивної фази хіміотерапії в дозі 1,2 г на початку лікування та з подальшим прийомом 0,6 г після припинення бактеріовиділення дає змогу досягти задовільної переносності препарату з невисокою частотою побічних реакцій у 16,9 % випадків, у тому числі у 10,8 % тяжко хворих, що потребували його відміни. Лінезолід найчастіше (10,8 %) зумовлював гематологічні побічні реакції, що виявлялися анемією та/або лейкопенією й/або тромбоцитопенією. Після відміни препарату показники крові нормалізувалися.

Список літератури

1. Васильєва І.А. и др. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких.— 2011.— № 3.— С. 17–20.

2. Иванушкина Т.Н. и др. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез и болезни легких.— 2011.— № 6.— С. 34–41.

3. Фещенко Ю.І., Черенко С.О. Фармакотерапія туберкульозу

- зу: етапи становлення, сучасна стратегія та перспективи розвитку // Здоров'я України.— 2008.— № 9/1.— С. 30—31.
4. Anger H.A. et al. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000–06 // J. Antimicrob. Chemother.— 2010.— N 65.— P. 775–783.
 5. Balabanova Y. et al. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study [Electronic resource] // BMJ Open.— 2011.— N 1.— <http://bmjopen.bmj.com>.
 6. Caminero J. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // Lancet Infect. Dis.— 2010.— N 10.— С. 621–629.
 7. Diacon A.H. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // Antimicrob. Agents Chemother.— 2012.— Vol. 56, N 6.— P. 3271–3276.
 8. Eker B. et al. Multidrug- and extensively drug resistant tuberculosis, Germany // Emer. Infect. Dis.— 2008.— Vol. 14, N 11.— P. 1700–1706.
 9. Food and Drug Administration (U.S.). Anti-infective drugs advisory committee meeting briefing document TMC207 (bedaquiline) [Electronic resource] / <http://www.fda.gov/NewsEvents>.
 10. Food and Drug Administration (U.S.). FDA News Release [Electronic resource] / 31 December 2012. <http://www.fda.gov/NewsEvents>.
 11. Huang Q. et al. A Novel Target for Tuberculosis Drug Discovery // Current Topics in Medicinal Chemistry.— 2007.— Vol. 7, N 5.— P. 527–543.
 12. Huang T.S. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis complex isolated in Taiwan over 10 years // Antimicrob. Agents Chemother.— 2008.— Vol. 52.— P. 2226–2227.
 13. Janssen Pharmaceutical Companies. Anti-infective drugs advisory committee meeting briefing document TMC207 (bedaquiline). Treatment of patients with MDR-TB [Electronic resource] /— 2012 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs>.
 14. Migliori G.B. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J.— 2009.— Vol. 34.— P. 387–393.
 15. Orenstein E.W. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Lancet.— 2009.— Vol. 9.— P. 153–161.
 16. Prammananan T. et al. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant (XDR)-TB isolates // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2009.— Vol. 33.— P. 190–191.
 17. Shen-Jie Tang et al. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis // Jpn. J. Infect. Dis.— 2011.— Vol. 64.— P. 509–512.
 18. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update [Text] / WHO, 2011.— 33 p.

Н.И. Кибизова, С.А. Черенько, Н.А. Литвиненко, М.В. Погребная, Ю.А. Сенько, А.А. Рева, В.В. Давыденко, О.П. Чоботар

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Эффективность и безопасность линезолида в комплексном лечении больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с расширенной резистентностью

Цель работы — изучение эффективности и безопасности линезолида в дозе 1,2 и 0,6 г/сут у больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с расширенной резистентностью.

Материалы и методы. В контролируемом исследовании у 46 больных мультирезистентным туберкулезом и 37 пациентов с туберкулезом с расширенной резистентностью изучали эффективность индивидуализированных режимов химиотерапии, которые включали линезолид. У больных группы сравнения, которую сформировали методом подбора пары согласно случая заболевания и профиля медикаментозной резистентности, применяли такие же индивидуализированные режимы химиотерапии, но без линезолида. В каждой группе было одинаковое количество больных с различными случаями мультирезистентного туберкулеза и туберкулеза с расширенной резистентностью: новые случаи — 15 (18,1 %) больных, после прерванного лечения — 6 (7,2 %), после неудачи I курса химиотерапии — 11 (13,2 %), после неудачи повторного курса химиотерапии — 16 (19,3 %), при рецидиве заболевания — 19 (22,9 %), хронические случаи — 16 (19,3 %). Линезолид применяли в дозе 0,6 г 2 раза или один раз в сутки в течение 3–8 мес — в зависимости от распространенности туберкулезного процесса. После прекращения бактериовыделения дозу препарата уменьшали до 0,6 г.

Результаты и обсуждение. В основной группе прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических симптомов достигли у 80 больных (96,4 %), в том числе у 36 (97,3 %) с туберкулезом с расширенной резистентностью и у 44 (95,6 %) больных с мультирезистентным туберкулезом ($p > 0,05$). У больных контрольной группы прекращения бактериовыделения достигли соответственно в 71,1 и 43,2 % случаев, что достоверно отличалось от результатов лечения пациентов основной группы. Побочные реакции от комплексной химиотерапии наблюдали у 41 (49,4 %) больного основной группы и у 31 (37,4 %) контрольной, в том числе тяжелые, которые требовали отмены препарата, — соответственно у 18,1 и 10,8 % больных ($p > 0,05$). У 16,9 % больных зарегистрировали побочные реакции линезолида, которые проявлялись гематологическими нарушениями, кожными проявлениями в виде макулезно-папулезной экзантемы, периферической полинейропатии и диареи.

Висновки. Включення лінезолида в індивідуалізовані режими хіміотерапії дозволяє досягти після інтенсивної фази хіміотерапії у больних туберкульозом з розширеною резистентністю таких же високих результатів лікування відносно припинення бактеріовиділення, як і у больних мультирезистентним туберкульозом. Схема застосування лінезолида в період інтенсивної фази хіміотерапії в дозі 1,2 г внаслідок лікування і з наступним прийомом 0,6 г після припинення бактеріовиділення дозволяє досягти задовільної переносимості препарату з низькою частотою побічних реакцій у 16,9 % больних, в тому числі тяжелих, які вимагали його скасування, у 10,8 %. Лінезолід частіше викликав гематологічні побічні реакції (10,8 %), які проявлялись анемією і/або лейкопенією і/або тромбоцитопенією. Після скасування препарату показники крові нормалізувалися.

Ключові слова: лінезолід, туберкульоз з множинною і широкою резистентністю.

N.I. Kibizova, S.O. Cherenko, N.A. Litvinenko, M.V. Pogrebna, Yu.O. Senko, O.A. Reva,
V.V. Davydenko, O.P. Chobotar

SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Efficacy and safety of linezolid in complex treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis

Objective – to study of the efficacy and safety of linezolid in a dose of 1.2 and 0.6 g per day in patients with MDR TB and XDR TB.

Materials and methods. The controlled study presents data on the analysis of the efficacy and tolerability of individualized treatment regimens that included linezolid in 46 patients with MDR-TB and 37 with XDR-TB. The comparison group, which is formed according to the method of selecting a pair of cases and drug resistance profile, was administered the same individualized treatment regimens without linezolid. Each group contained the same number of patients with various cases of MDR/XDR-TB: new cases in 15 (18.1 %) patients, discontinued treatment – 6 (7.2 %), failure of the first course – 11 (13.2 %), retreatment failure – 16 (19.3 %), relapse – 19 (22.9 %), chronic cases – 16 (19.3 %) patients. Linezolid was used at a dose of 0.6 g 2 times or once per day for 3–8 months, depending on the severity of tuberculosis. Dose was reduced to 0.6 g after smear conversion.

Results and discussion. Smear conversion and clinical symptoms improvement in the study group was achieved in 80 patients (96.4 %), including 36 (97.3 %) of patients with XDR-TB and 44 (95.6 %) patients with MDR-TB, $p > 0.05$. Smear conversion in the control group was reached in 71.1 % and 43.2 % of cases respectively, that significantly differed from treatment results in the study group. Adverse reactions of complex treatment was observed in 41 (49.4 %) patients of the study group and in 31 (37.4 %) patients of the control group, including serious ones, which required discontinuation of the drug, – in 18.1 % and 10.8 % of patients respectively, $p > 0.05$. Adverse reactions of linezolid were recorded in 16.9 % patients and manifested with hematologic disorders, maculopapular exanthem, peripheral polyneuropathy and diarrhea.

Conclusions. The inclusion of linezolid in individualized treatment regimens during initial phase enables to achieve the same treatment results in patients with XDR and MDR-TB. The scheme of linezolid in a dose of 1.2 g at the start of the treatment and 0.6 g after smear conversion achieves good tolerability with a low incidence of adverse reactions – 16.9 %, including serious ones – in 10.8 % of patients. Linezolid is more likely to cause hematologic adverse reactions (10.8 %) – anemia and/or leukopenia and/or plateletpenia. Blood count indices return to normal after discontinuation of drug.

Key words: linezolid, multidrug-resistant tuberculosis, extensively drug-resistant tuberculosis.

Контактна інформація:

Кібізова Ніна Ігорівна, мол. наук співр., аспірант
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел. (044) 275-41-33
E-mail: phthysio@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 14 жовтня 2013 р.