



Н.І. Кібізова, С.О. Черенько, О.П. Чоботар

ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології  
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Ефективність клофазиміну в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю

**Мета роботи** — вивчення ефективності і безпечності клофазиміну у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю.

**Матеріали та методи.** У контрольованому дослідженні вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які містили клофазимін, у 45 хворих із новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ). У хворих групи порівняння, яку сформували за методом підбору пари відповідно до випадку захворювання і профілю медикаментозної резистентності, застосовували такі ж самі індивідуалізовані режими хіміотерапії, але без клофазиміну. У кожній групі переважали пацієнти, в яких РРТБ реєстрували з повторних випадків туберкульозу, — по 36 (80,8 %).

**Результати та обговорення.** У 26 (57,8 %) хворих основної групи припинилося бактеріовиділення і зникли клінічні симптоми. У контрольній групі домоглися припинення бактеріовиділення у 55,6 % пацієнтів, що вірогідно не відрізнялося від результатів лікування пацієнтів основної групи. Побічні реакції від комплексної хіміотерапії, зокрема з боку травного каналу, спостерігали відповідно у 40,0 та 13,3 % хворих основної групи і у 42,2 та 17,8 % контрольної ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Додавання клофазиміну до режимів хіміотерапії не підвищує ефективності лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю, проте вірогідно не збільшує частоту побічних реакцій, зокрема шлунково-кишкових.

### Ключові слова

Туберкульоз із розширеною резистентністю, клофазимін.

Лікування туберкульозу нині ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється, особливо за мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ). У хворих з цими формами тяжко застосувати адекватні режими хіміотерапії, які б містили не менше чотирьох дієвих препаратів, що зумовлює високу летальність та низьку ефективність лікування [1, 3]. За даними літератури, виліковуються значно менше таких пацієнтів порівняно із хворими на МРТБ — відповідно 20–30 % і 60–70 %. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 року [2, 6]. Ймовірність успішного лікування

зменшується з появою нових стійких штамів МБТ із тотальною резистентністю до всіх відомих протитуберкульозних препаратів. За минулих 50 років, за винятком фторхінолонів, жодного нового протитуберкульозного препарату не було запропоновано для широкого використання.

Для лікування хворих із РРТБ застосовують резервні препарати 5-ї групи (до її складу входить також клофазимін), клінічну ефективність яких не доведено.

Клофазимін — протилепрозний препарат (*M. Leprae*), що діє також на *M. avium-intracellulare*, має бактеріостатичну активність щодо *M. tuberculosis*. Володіє протизапальними властивостями, які використовують для лікування інфекційних хвороб, для яких характерне утворення гранулом. Його МІК у відношенні МБТ  $> 2$  мкг/мл [9].

Ефективність клофазиміну проти мікобактерій зумовлена його фармакокінетичними властивостями з повільним метаболізмом (період напіввиведення 65–70 діб), здатністю створювати високі концентрації в макрофагах [8, 9]. Останні дослідження *in vitro* та *in vivo* на мишах довели хорошу ефективність і низьку токсичність проти резистентних штамів МБТ [7]. Проте на приматах та здорових добровольцях отримали не такі обнадійливі результати. Однак, спираючись на високу активність клофазиміну *in vitro*, його широко включають у схеми лікування у пацієнтів з РРТБ. Крім того, в низці недавніх клінічних досліджень домоглися успішних наслідків застосування при МРТБ укорочених схем, які містять клофазимін. У одному дослідженні в Бангладеш повідомили про виліковування понад 84,2 % пацієнтів із МРТБ у разі застосування 9-місячного курсу, який містить клофазимін [10]. Тепер планують провести рандомізоване багатоцентрове контрольоване дослідження STREAM для визначення можливості скорочення курсу, який міститиме клофазимін, при МРТБ [4]. На сьогодні проаналізовано результати 12 досліджень ефективності схем хіміотерапії із клофазиміном, у яких взяли участь 3489 пацієнтів із 10 країн світу. Успішним вважатимуть лікування в діапазоні від 16,5 % (95 % ДІ 2,7–38,7 %) до 87,8 % (95 % ДІ 76,8–95,6 %) із загальною ефективністю за показником «успішне лікування» — 61,96 % (95 % ДІ 52,79–71,12 %). Найчастішими побічними ефектами були шлунково-кишкові розлади і пігментація шкіри [5]. Суттєвим недоліком і обмеженням цих досліджень є те, що вони були спостережними (неконтрольованими) і ефективність клофазиміну неможливо виокремити із загальної схеми лікування, в яку входили також інші протитуберкульозні препарати I і II ряду.

З огляду на обмежений досвід застосування клофазиміну для терапії хворих на РРТБ та брак результатів контрольованих досліджень, **метою дослідження** було вивчення його ефективності і безпеки в комплексному лікуванні хворих на РРТБ.

### Матеріали та методи

У контрольованому дослідженні вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які містили клофазимін, у 45 хворих із новими випадками РРТБ (основна група). Хворим групи порівняння (контрольна група), яку сформували за методом підбору пари відповідно до випадку захворювання і профілю медикаментозної резистентності МБТ, призначали такі ж

самі індивідуалізовані режими хіміотерапії, за винятком клофазиміну.

Середній вік хворих основної групи становив  $(34,5 \pm 1,3)$  року, контрольної —  $(33,8 \pm 1,3)$ . В обох групах було по 23 чоловіки та 22 жінки, РРТБ діагностовано із нових випадків туберкульозу у 9 (20,0 %) хворих; після перерваного лікування — у 3 (6,7 %), після невдачі першого курсу хіміотерапії — у 14 (31,1 %), після невдачі повторного курсу хіміотерапії — у 11 (24,4 %), і з рецидивом захворювання — у 8 (17,8 %). Отже, серед згаданого контингенту вірогідно переважали хворі з повторним лікуванням (перерване лікування, рецидив, невдача першого та повторного курсів) — по 36 (80,8 %) у кожній групі. В усіх хворих був деструктивний туберкульоз: одну каверну виявлено у 16 (35,6 %) хворих основної групи і у 15 (33,3 %) — контрольної ( $p > 0,05$ ), у решти хворих — по дві та більше каверн. Поширений туберкульозний процес був у 39 (86,7 %) хворих основної групи і 36 (80,8 %) — контрольної ( $p > 0,05$ ). Таким чином, групи порівняння не відрізнялися за характером туберкульозного процесу.

У кожній групі визначили резистентність МБТ до 5 і більше ПТП I та II ряду: до стрептоміцину — у 44 (97,8 %) хворих, до етамбутолу — у 33 (73,3 %), до піразинаміду — у 22 (48,9 %), до фторхінолонів — у 45 (100,0 %), до канаміцину або капреоміцину — у 45 (100,0 %), до етіонаміду — у 31 (68,9 %), до ПАСК — у 9 (20,0 %).

Відповідно до індивідуалізованих режимів хіміотерапії приймали ПТП 5 груп (за результатами тесту медикаментозної чутливості МБТ). Хворим призначали щоденно по 6 протитуберкульозних препаратів: піразинамід (незалежно від чутливості МБТ) + моксифлоксацин + капреоміцин/канаміцин (у разі чутливості до нього) + протіонамід (незалежно від чутливості МБТ) + циклосерин + ПАСК.

Пацієнтам основної групи клофазимін призначали додатково до індивідуалізованого режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу в дозі 0,2 г/добу протягом інтенсивної фази (8 міс). Всі результати представляли у вигляді  $n$  — кількості обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення ( $M$ ), помилки середньоарифметичного значення ( $m$ ). Для оцінки статистично значущої різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовували критерій Уїлкоксона—Манна—Уїтні. За рівень вірогідності приймали показник вірогідності різниці між групами ( $p$ ) рівні/менші 0,05.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

Таблиця. Ефективність клофазиміну в разі комплексного лікування хворих на РРТБ після інтенсивної фази хіміотерапії

| Показник                                      | Основна група (n = 45) |      | Контрольна група (n = 45) |      |
|---|------------------------|------|---------------------------|------|
|   | Абс.                   | %    | Абс.                      | %    |
| Припинення бактеріовиділення                  | 26                     | 57,8 | 25                        | 55,6 |
| Зникнення клінічних симптомів хвороби         | 31                     | 68,9 | 30                        | 68,7 |
| Розсмоктування інфільтративних змін у легенях | 23                     | 51,1 | 21                        | 46,7 |
| Побічні реакції                               | 18                     | 40,0 | 19                        | 42,2 |
| Кишково-шлункові побічні реакції              | 6                      | 13,3 | 8                         | 17,8 |

### Результати та обговорення

Ефективність та переносимість лікування за основними показниками наведено в таблиці.

Отже, додавання клофазиміну до режимів хіміотерапії не підвищує ефективності лікування хворих на РРТБ. Припинення бактеріовиділення після інтенсивної фази хіміотерапії досягли відповідно у 57,8 і 55,6 % хворих ( $p > 0,05$ ).

Побічні реакції, зокрема шлунково-кишкові розлади, невірогідно частіше спостерігали в групі пацієнтів, які отримували клофазимін.

### Висновки

Додавання клофазиміну до режимів хіміотерапії не підвищує ефективності лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю. Припинення бактеріовиділення після інтенсивної фази хіміотерапії досягли відповідно у 55,8 і 55,6 % хворих ( $p > 0,05$ ).

Побічні реакції від комплексної хіміотерапії, зокрема з боку травного каналу, спостерігали відповідно у 40,0 та 13,3 % хворих основної групи і у 42,2 та 17,8 % контрольної ( $p > 0,05$ ).

### Список літератури

- Черненко С.О. та ін. Частота та профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2013.— № 2 (13).— С. 19—25.
- Balabanova Y. et al. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retro spectiven ational cohort study [Electronic resource] // BMJ.— 2011.— N 1.— <http://bmjopen.bmj.com>.
- Chang, K., Yew W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 // Respirology.— 2013.— Vol. 18.— P. 8—21.
- Cholo M. et al. Clofazimine: current status and future prospects // J. Antimicrob. Chemother.— 2010.— Vol. 67.— P. 290—298.
- Dey T. et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // J. Antimicrob. Chemother.— 2012.— Vol. 1093.— P. 389—399.
- Evan W. Orenstein et al. Treatment outcomes among patient with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis.— 2009.— Vol. 9.— P. 153—161.
- Jagannath C. et al. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against Mycobacterium tuberculosis. In vitro, intracellular, and in vivo studies // Am. J. Resp. Crit. Care Med.— 1995.— Vol. 151.— P. 1083—1086.
- Reddy V., O'Sullivan J., Gangadharam P. Antimycobacterial activities of riminophenazines // J. Antimicrob. Chemother.— 1999.— Vol. 43.— P. 615—623.
- Shen G. et al. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2010.— Vol. 35.— P. 400—404.
- Van Deun A. et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Am. J. Resp. Crit. Care Med.— 2010.— Vol. 182.— P. 684—692.

Н.И. Кибизова, С.А. Черненко, О.П. Чеботар

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

## Эффективность клофазимина в комплексном лечении больных туберкулезом с расширенной резистентностью

**Цель работы** — изучение эффективности и безопасности клофазимина у больных туберкулезом с расширенной резистентностью.

**Материалы и методы.** В контролируемом исследовании изучали эффективность индивидуализированных режимов химиотерапии, которые включали клофазимин, у 45 больных туберкулезом с расширенной резистентностью (РРТБ). У больных группы сравнения, которую формировали по методу подбора пары согласно случая заболевания и профиля медикаментозной резистентности,

применяли такие же индивидуализированные режимы химиотерапии, но без клофазимина. В каждой группе преобладали пациенты, у которых РРТБ регистрировали с повторными случаями туберкулеза, — по 36 (80,0 %).

**Результаты и обсуждение.** У 26 (57,8 %) пациентов основной группы прекратилось бактериовыделение и исчезли клинические симптомы. В контрольной группе достигли прекращения бактериовыделения в 55,6 % случаев, что достоверно не отличалось от результатов лечения пациентов основной группы. Побочные реакции от комплексной химиотерапии, в том числе со стороны пищевого канала, наблюдали соответственно у 40,0 и 13,3 % больных основной группы и у 42,2 и 17,8 % контрольной ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Добавление клофазимина к режимам химиотерапии не повышает эффективности лечения больных туберкулезом с расширенной резистентностью, однако достоверно не увеличивает частоту побочных реакций, в том числе желудочно-кишечных.

**Ключевые слова:** туберкулез с расширенной резистентностью, клофазимин.

N.I. Kibizova, S.O. Cherenko, O.P. Chobotar

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

## Effectiveness of clofazimine in complex treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis

**Objective** — study the efficacy and safety of clofazimine in patients with extensively drug-resistant tuberculosis (XDRTB).

**Materials and methods.** The efficacy and tolerability of individualized anti-tuberculosis treatment regimens that included clofazimine in 45 patients with XDR TB were investigated in a controlled study. In the comparison group, which was formed according to the method of selecting a pair of cases and drug resistance profile, underwent the same individualized anti-tuberculosis treatment regimens without clarithromycin. The most patients in each group were with retreatment cases — 36 (80.0 %).

**Results and discussion.** In the study group smear conversion was observed in 26 (57.8 %) of patients with XDR TB. In control group smear conversion was reached in 55.6 % of cases, that significantly differed from treatment results in the study group. Adverse reactions of complex anti-tuberculosis treatment including gastrointestinal adverse reactions were observed in 40.0 % and 13.3 % patients respectively of the study group and in 42.2 % and 17.8 % patients of the control group.

**Conclusions.** Adding clofazimine to anti-tuberculosis treatment regimens does not increase the effectiveness of treatment of XDR-TB, but significantly doesn't increase the incidence of adverse actions including gastrointestinal.

**Key words:** extensively drug resistant tuberculosis, clofazimine.

---

### Контактна інформація:

Кібізова Ніна Ігорівна, мол. наук. співр. відділу фтизіатрії  
03680, м. Київ, вул. Амосова, 10  
Тел. (044) 275-41-33  
E-mail: phtyasio5@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 20 червня 2014 р.