



О.Є. Бєгоулев

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ефективність кларитроміцину в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю

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

Матеріали та методи. У контрольованому дослідженні вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які передбачали призначення кларитроміцину, у 37 хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ). Хворим з групи порівняння, яку сформували за методом підбору пари відповідно до випадку захворювання і профілю медикаментозної резистентності, призначали такі ж самі індивідуалізовані режими хіміотерапії без кларитроміцину. В кожній групі переважали пацієнти з повторними випадками захворювання — по 30 (81,1 %).

Результати та обговорення. Припинилося бактеріовиділення і зникли клінічні симптоми у 16 (43,2 %) хворих з основної групи та 15 (40,5 %) з контрольної. Гепатотоксичні та шлунково-кишкові побічні реакції від комплексної хіміотерапії спостерігали відповідно у 21,6 та 40,5 % хворих основної групи і у 5,4 та 18,9 % контрольної ($p < 0,05$).

Висновки. Додавання кларитроміцину до режимів хіміотерапії не підвищує ефективності лікування хворих на РРТБ, але вірогідно збільшує частоту гепатотоксичних та шлунково-кишкових побічних реакцій. Кларитроміцин не доцільно вводити в режими хіміотерапії хворих з РРТБ.

Ключові слова

Туберкульоз із розширеною резистентністю, кларитроміцин.

Лікування туберкульозу ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється, особливо у разі мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ). У хворих з цими формами тяжко застосовувати адекватні режими хіміотерапії, які б включали не менше чотирьох дієвих препаратів. Це зумовлює високу летальність та низьку ефективність лікування [1, 3]. За даними літератури, виживання у таких пацієнтів досягають значно рідше порівняно із хворими на МРТБ — відповідно 20–30 і 60–70 % випадків. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 року [2, 4]. Ймовірність успішного лікування зменшується з появою нових стійких штамів МБТ із тотальною резистентністю до всіх протитуберкульозних препаратів. За 50 ро-

ків жодного нового протитуберкульозного препарату не запропоновано до широкого застосування, за винятком фторхінолонів.

Для лікування хворих із РРТБ застосовують резервні препарати 5-ї групи, клінічну ефективність яких не доведено. До них належить і кларитроміцин, який виявив активність *in vitro* щодо *Mycobacterium tuberculosis* [5].

З огляду на обмежений досвід застосування кларитроміцину в терапії хворих із РРТБ, **метою роботи** стало вивчення ефективності і безпеки його застосування в комплексному лікуванні таких хворих.

Роботу виконано за кошти держбюджету.

Матеріали та методи

У 37 хворих із РРТБ (основна група) вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які передбачали призначення кларитроміцину. Хворим з групи порівняння (контрольна

група), яку сформували методом підбору пари відповідно до випадку захворювання і профілю медикаментозної резистентності МБТ, призначали такі ж самі індивідуалізовані режими хіміотерапії, але без кларитроміцину.

Середній вік хворих основної групи становив $(34,5 \pm 1,3)$ року, контрольної — $(33,8 \pm 1,3)$ року. В обох групах було по 15 чоловіків та 22 жінки. З новими випадками захворювання — 7 (18,9 %) хворих; після перерваного лікування — 2 (5,4 %), після невдачі I курсу хіміотерапії — 11 (29,8 %), після невдачі повторного курсу хіміотерапії — 4 (10,8 %), з рецидивом захворювання — 8 (21,6 %), із хронічним процесом — 5 (13,5 %). Отже, серед обстежуваного контингенту вірогідно переважали хворі з повторним лікуванням (перерване лікування, рецидив, невдача першого та повторного курсів, хронічні процеси) — по 30 (81,1 %) у кожній групі. В усіх хворих був деструктивний туберкульоз: по одній каверні у 13 (35,1 %) основної групи і у 15 (40,5 %) — з контрольної ($p > 0,05$), у решти хворих виявлено по дві та більше каверн. Поширений туберкульозний процес був у 31 (83,8 %) хворого основної групи і у 30 (81,1 %) — контрольної ($p > 0,05$). Таким чином, групи порівняння не відрізнялися за характером туберкульозного процесу.

У кожній групі пацієнтів визначили резистентність МБТ до 5 і більше ПТП I та II ряду: до стрептоміцину — у 36 (97,3 %) хворих, до етамбутолу — у 28 (75,6 %), до піразинаміду — у 18 (48,6 %), до фторхінолонів — у 37 (100,0 %), до канаміцину або капреоміцину — у 37 (100,0 %), до етіонаміду — у 25 (67,6 %), до ПАСК — у 8 (21,1 %).

Індивідуалізовані режими хіміотерапії приймали ПТП 5 груп відповідно до результатів 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 кларитроміцин приєднували до індивідуалізованого режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу і застосовували в дозі 1,0 г/добу протягом інтенсивної фази (8 міс). Усі результати представляли у вигляді $n -$ кількості обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m). Для оцінки статистично значущої різниці між середніми значення-

ми показників у вибірках використовували критерій Уїлкоксона—Манна—Уїтні. За рівень вірогідності приймали значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Результати та обговорення

Ефективність та переносність лікування за основними показниками наведено у таблиці.

Таблиця. Ефективність кларитроміцину в комплексному лікуванні хворих з РРТБ після інтенсивної фази хіміотерапії

Показник	Кількість хворих			
	Основна група (n = 37)		Контрольна група (n = 37)	
	Абс.	%	Абс.	%
Припинення бактеріовиділення	16	43,2	15	40,5
Зникнення клінічних симптомів хвороби	24	64,8	21	56,8
Розсмоктування інфільтративних змін у легенях	16	43,2	15	40,5
Гепатотоксичні побічні реакції	8	21,6*	2	5,4
Ототоксичні побічні реакції	6	16,2	2	5,4
Шлунково-кишкovo-побічні реакції	15	40,5	7	18,9

Примітка. *Міжгрупове значення показників вірогідно відрізняється ($p < 0,05$).

Отже, додавання кларитроміцину до режимів хіміотерапії не підвищує ефективності лікування хворих з РРТБ. Припинення бактеріовиділення після інтенсивної фази хіміотерапії досягли відповідно у 43,2 і 40,5 % хворих ($p > 0,05$).

Гепатотоксичні та шлунково-кишкові побічні реакції, зокрема тяжкі, які вимагали відміни препарату, вірогідно частіше спостерігали у пацієнтів, які отримували кларитроміцин. З огляду на незадовільний профіль безпечності та брак додаткового ефекту від комплексного лікування кларитроміцин не доцільно включати в режими хіміотерапії хворих із РРТБ.

Висновки

Додавання кларитроміцину до режимів хіміотерапії не підвищує ефективності лікування хворих із РРТБ. Припинення бактеріовиділення після інтенсивної фази хіміотерапії досягли відповідно у 43,7 і 43,6 % хворих ($p > 0,05$). Кларитроміцин вірогідно збільшує частоту гепатотоксичних та шлунково-кишкових побічних реакцій.

Список літератури

1. Черенько С.О. та ін. Частота та профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберку-

льоз 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.

2. 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>.
3. Chang K., Yew W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis : Update 2012 // Respirology.— 2013.— Vol. 18.— P. 8–21.
4. Evan W. Orenstein et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis.— 2009.— Vol. 9.— P. 153–161.
5. Sato K. et al. MICs and MBCs of levofloxacin, clarithromycin, and KRM-1648 for Mycobacterium tuberculosis and M. avium complex residing in MONO-MAC-6 human macrophage-like cell and A-549 human type II alveolar epithelial cell lines // Kekkaku.— 1999.— Vol. 74, N 7.— P. 571–577.

О.Е. Бегоулев

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Эффективность кларитромицина в комплексном лечении больных туберкулезом с расширенной резистентностью

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

Материалы и методы. В контролируемом исследовании изучали эффективность индивидуализированных режимов химиотерапии, которые включали назначение кларитромицина, у 37 больных туберкулезом с расширенной резистентностью (РРТБ). Больные с группы сравнения, которую сформировали методом подбора пары согласно случая заболевания и профиля медикаментозной резистентности, применяли такие же индивидуализированные режимы химиотерапии без кларитромицина. В каждой группе преобладали пациенты с повторными случаями заболевания — по 30 (81,1 %).

Результаты и обсуждение. Прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических симптомов достигли у 16 (43,2 %) больных основной группы и у 15 (40,5 %) контрольной. Гепатотоксические и желудочно-кишечные побочные реакции от комплексной химиотерапии наблюдали соответственно у 21,6 и 40,5 % больных основной группы и у 5,4 и 18,9 % контрольной ($p < 0,05$).

Выводы. Добавление кларитромицина к режимам химиотерапии не повышает эффективности лечения больных РРТБ, но достоверно увеличивает частоту гепатотоксичных и желудочно-кишечных побочных реакций. Кларитромицин нецелесообразно включать в режимы химиотерапии больных с РРТБ.

Ключевые слова: туберкулез с расширенной резистентностью, кларитромицин.

O.E. Begoulev

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Administration of clarithromycin in complex treatment of patients with extended drug resistant tuberculosis

Objective — to study of the efficiency and safety of clarithromycin of patients with extended drug resistant tuberculosis (XDR TB).

Materials and methods. The control study was to investigate the efficiency of individualized chemotherapy regimens that included clarithromycin for 37 patients with XDR TB. In the group of comparison, which was formed according to the method of selecting a pair of cases and drug resistance profile MBT, were used the same individualized chemotherapy regimens without clarithromycin. In each group the patients with repeated cases prevailed — 30 (81.1 %). Clarithromycin was used at a dose of 1.0 g/day for 8 months.

Results and discussion. Results showed that the abacillation and subsidence of clinical signs was in 16 (43.2 %) of patients of the main group and in 40.5% of cases in control group. Hepatotoxic and gastrointestinal adverse reactions of complex chemotherapy was observed in 21.6 and 40.5 % patients of the study group and in 5.4 and 18.9 % patients of the control group.

Conclusions. Adding clarithromycin to chemotherapy regimens does not increase the effectiveness of treatment XDR TB, but significantly increases the incidence of hepatotoxicity and gastrointestinal adverse reactions. Clarithromycin is not appropriate to include in the chemotherapy regimens of the patients with XDR TB.

Key words: extended drug resistant tuberculosis, clarithromycin.

Контактна інформація:

Бегоулев Олег Євгенович, к. мед. н., доц. кафедри фізіотрії та пульмонології
04114, м. Київ, вул. Автозаводська, 68. Тел. (044) 430-46-20. E-mail: blackhac7@gmail.com
Стаття надійшла до редакції 13 липня 2015 р.