



Н.А. Литвиненко

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

Вартість—ефективність та переносність внутрішньовенної або пероральної форми лінезоліду у складі індивідуалізованих режимів хіміотерапії на стаціонарному етапі лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю

Мета роботи — вивчити ефективність внутрішньовенного введення лінезоліду порівняно з оральним застосуванням і оцінити вартість цих двох режимів на стаціонарному етапі лікування.

Матеріали та методи. У рандомізоване контрольоване дослідження включили 70 хворих із туберкульозом розширеної резистентності, що отримували протягом інтенсивної фази хіміотерапії не менше 4 ефективних протитуберкульозних препаратів та додатково лінезолід. У всіх була централізована модель лікування: стаціонарний етап — до конверсії мазка, після цього — лікування амбулаторне. Режими хіміотерапії протягом інтенсивної фази відрізнялися тільки способом введення лінезоліду: пацієнти основної групи отримували лінезолід по 1200 мг/добу внутрішньовенно до конверсії мазка із переходом на застосування його по 600 мг/добу; пацієнти контрольної групи отримували лінезолід перорально по 600 мг/добу.

Результати та обговорення. У пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння припинилося бактеріовиділення (за методами мікроскопії та посіву) у 97,1% хворих порівняно з 94,3% відповідно ($p > 0,05$). Строк припинення бактеріовиділення в основній групі порівняно з контрольною був значно коротший: $(46 \pm 6,0)$ і $(109 \pm 9,2)$ доби відповідно ($p < 0,05$), а загальна вартість лікування одного пацієнта під час інтенсивної фази була меншою: 57 342,2 і 60 543,5 грн відповідно. Переносність лікування була однаковою в обох групах.

Висновки. Внутрішньовенне введення лінезоліду хворим на туберкульоз із розширеною резистентністю сприяло скороченню термінів припинення бактеріовиділення. Знизилася загальна вартість лікування за рахунок швидшого переходу на амбулаторне лікування.

Ключові слова

Туберкульоз із розширеною резистентністю, вартість—ефективність, лінезолід.

На сьогодні розробка способів лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю (РРТБ) дуже актуальна, бо кількість хворих із такою патологією збільшується, а ефективність лікування за основним

показником, тобто частотою припинення бактеріовиділення, низька [4, 12].

В Україні та світі хворих на РРТБ лікують за індивідуалізованими режимами протитуберкульозної хіміотерапії (ХТ) за 4-ю категорією, які передбачають щоденне застосування 6 ефективних протитуберкульозних препаратів (ПТП) I—II ряду. Ефективними ПТП вважають ті, що

відповідають таким умовам: згідно з тестом медикаментозної чутливості (ТМЧ) мікобактерій туберкульозу (МБТ), до них збережено чутливість МБТ; відсутність епізодів невдалого лікування туберкульозу в разі застосування цих препаратів; немає контакту з хворими, що мали резистентність МБТ до цих препаратів; невисока частота резистентності МБТ до цих препаратів у відповідному регіоні; немає досвіду застосування цих ПТП у регіоні [3]. Зазвичай у хворих на РРТБ, окрім резистентності до ізоніазиду, рифампіцину, одного із препаратів груп фторхінолонів та аміноглікозидів, спостерігається резистентність до усіх ПТП I ряду та/або етіонаміду (протіонаміду). З меншою частотою у таких хворих буває резистентність до парааміносаліцилової кислоти. Окрім того, більшість пацієнтів з РРТБ застосовували ПТП II ряду протягом попередніх курсів ХТ, тому навіть у разі збереженої до них чутливості МБТ такі ПТП можна вважати лише умовно ефективними. У таких випадках для призначення не менше 6 ефективних ПТП до режиму ХТ хворим на РРТБ треба додавати антибактеріальні препарати широкого спектра дії, що мають антимикобактеріальну активність та належать до резервних ПТП. Одним із таких препаратів є лінезолід.

За результатами наукових досліджень, цей препарат ефективний у хворих на РРТБ у разі застосування його двічі на добу по 600 мг протягом 2 міс у складі комплексних режимів ХТ. У 14 хворих на РРТБ досягли припинення бактеріовиділення методом засіву в середньому протягом 60 дб. Виразні та середнього ступеня виразності побічні ефекти виникли у 21,4 та у 54,3% хворих відповідно [7].

У іншому дослідженні 18 хворим на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), у 14 із яких був РРТБ, застосовували лінезолід у середньому протягом 6 міс із початковою дозою 1200 мг, потім із переходом на 900–600 мг щоденно. Усіх хворих раніше лікували, і вони мали резистентність до 5–7 ПТП. На момент завершення прийому лінезоліду бактеріовиділення за методом засіву припинилося в усіх хворих протягом 7 тиж лікування. На момент завершення основного курсу ХТ (ОКХТ) «ефективного лікування» досягли у 9, продовжують лікування 3 хворих, погані результати мали 6 хворих (один перервав лікування, у 2 зафіксували невдале лікування, у 3 виникли рецидиви). У 17 хворих виявлено побічні ефекти (міелосупресії, нейротоксичні та диспепсичні прояви). Для лікування їх призначали симптоматичну терапію та корекцію дози препарату [11].

За результатами метааналізу, проведеного на основі 11 клінічних досліджень, у 121 хворого на

МРТБ або РРТБ на момент завершення прийому лінезоліду у складі комплексних режимів ХТ припинення бактеріовиділення методом мікроскопії досягли у 92,5% випадків протягом 43,5 дб, методом засіву — у 93,5% протягом 61 доби відповідно. На момент завершення ОКХТ результат «ефективне лікування» зафіксовано у 81,8% хворих. Ефективність лікування була однаковою у разі застосування 600 мг/добу порівняно з 1200 мг/добу. Окрім цього, встановили високу частоту побічних реакцій у разі застосування лінезоліду у 58,9% хворих, причому виразні ефекти виникли у більшості (68,4%) хворих у вигляді анемії (38,1%), периферичної нейропатії (47,1%), диспепсичних розладів (16,7%), неврити зорового нерва (13,2%) та тромбоцитопенії (11,8%) [8]. Через високу частоту побічних реакцій від лінезоліду, зокрема тяжких, препарат зараховано до групи резервних і рекомендований до застосування у виняткових випадках [1].

У іншому дослідженні під час лікування хворих на РРТБ додатково до застосування у середніх добових дозах за один прийом 5 ефективних ПТП I–II ряду додавали лінезолід *per os* по 600 мг/добу протягом інтенсивної фази ХТ (ІФХТ) [6]. У результаті було зафіксовано високу частоту побічних ефектів — у 61,8% хворих, через що довелося у частини хворих відмінити лінезолід до завершення ІФХТ та у 68,0% пацієнтів — до досягнення «ефективного лікування» на момент завершення ОКХТ.

Тому поліпшення результатів лікування хворих на РРТБ на тлі невисокої частоти побічних ефектів є дуже актуальною проблемою в Україні, де з року в рік спостерігається вірогідне збільшення кількості таких хворих, а серед хворих на МРТБ, за даними ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», їх 26,0% [5].

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

Матеріали та методи

Дослідження проводили в клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМН) — Акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 011939, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України — 01 квітня 2014 р., реєстраційний номер 8334. Термін дії сертифікату — від 23 березня 2014 р. до 26 березня 2017 р. Дослідження проведено як рандомізоване контрольоване.

У ньому взяли участь 70 хворих на РРТБ, що лікувалися на базі НІФП НАМН від січня 2013 року до червня 2014 року.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- бактеріовиділення, підтверджене за методом мазка та посіву на початку ІФХТ;
- РРТБ легень, підтверджений тестом ТМЧ МБТ від посіву на початку ІФХТ;
- отримання результату лікування на момент завершення ІФХТ (виписки зі стаціонару або за даними протитуберкульозного диспансеру (ПТД), якщо хворого виписано до завершення ІФХТ).

Критерії виведення об'єктів із дослідження:

- відсутність бактеріовиділення у хворих на початку та протягом ІФХТ;
- туберкульоз легень, чутливий до усіх ПТП, підтверджений ТМЧ МБТ;
- моно- або полірезистентний туберкульоз легень, підтверджений ТМЧ МБТ;
- неповні дані про наслідки лікування на момент завершення ІФХТ;
- перерва лікування до завершення ІФХТ.

Протягом стандартного терміну ІФХТ (240 діб) усі хворі отримували 5 ефективних ПТП у режимі хіміотерапії та додатково до них лінезолід. Наслідки лікування враховували на момент завершення ІФХТ.

Хворих було розділено на дві групи.

Перша (35 хворих) група перебувала на індивідуалізованому режимі хіміотерапії. Щоденно застосовували в середніх дозах за один прийом 4 ефективних ПТП I–II ряду та додатково до них – ступінчасту терапію лінезолідом для внутрішньовенного введення: від початку ІФХТ до припинення бактеріовиділення за методом мікроскопії мазка – по 600 мг двічі на добу внутрішньовенно, після припинення бактеріовиділення та до завершення ІФХТ – по 600 мг раз на добу *per os* (загалом 240 доз ІФХТ).

Другій (35 хворих) групі призначали індивідуалізований режим ХТ. Щоденно застосовували середні добові дози за один прийом 4 ефективних ПТП I–II ряду та додатково до них – лінезолід 600 мг/добу *per os* (загалом 240 доз ІФХТ).

У всіх хворих на початку лікування було масивне бактеріовиділення (визначали за методом мікроскопії мазка), тому розпочинали інтенсивну фазу в стаціонарі НІФП НАМН до припинення бактеріовиділення (за методом мікроскопії), після чого продовжували лікування амбулаторно в ПТД за місцем проживання. Хворих, у яких бактеріовиділення не припинилося, лікували стаціонарно протягом усього стандартного терміну ІФХТ (240 доз).

Групи порівняння були ідентичні за віком та статтю: серед хворих 1-ї та 2-ї груп чоловіків було відповідно 74,3 і 71,4%, середній вік становив $(39,1 \pm 0,2)$ і $(38,5 \pm 0,3)$ року ($p > 0,05$). За класифікацією випадку МРТБ/РРТБ визначили: відповідно 11,4 і 14,2% хворих із «новими випадками», 42,9 і 45,7% з «невдачами першого курсу або повторних курсів протитуберкульозного лікування», 28,6 і 25,7% з «перервами протитуберкульозного лікування», 17,1 і 14,3% з «рецидивами туберкульозу ($p > 0,05$). Отже, в групах дослідження значно переважали пацієнти з повторними випадками туберкульозу. У всіх хворих засвідчено поширені інфільтративно-осередкові зміни в легенях (понад одна частка за одностороннього ураження легень або двобічного процесу різного поширення). Переважали хворі з двома та більше порожнин розпаду в легенях до 4 см у діаметрі (57,1 та 60,0%; $p > 0,05$). ВІЛ-інфекцію виявлено у 8,6 і 5,7% хворих відповідно ($p > 0,05$). Таким чином, хворі обох груп були порівнювані за віком, статтю, випадком МРТБ, ВІЛ-статусом, поширеністю туберкульозного процесу в легенях.

Використано клінічні, лабораторні, функціональні та статистичні методи дослідження. Засоби виміральної техніки, що використовували в дослідженні, пройшли державну перевірку та експертизу. Досліджували харкотиння на МБТ за методом мікроскопії мазка і посіву із визначенням чутливості МБТ до ПТП I–II ряду за стандартною панеллю. Посів харкотиння на туберкульоз із метою виділення резистентних штамів МБТ проводили на рідке живильне середовище (бульйон Middlebrook 7H9) за автоматизованою системою ВАСТЕК MGIT 960 із пересіванням на щільне ячне середовище Левенштейна–Єнсена за методикою, регламентованою наказом МОЗ України № 45 від 6 лютого 2002 р. [2]. Дослідження проводили в лабораторії мікробіології НІФП НАМН – Свідоцтво про атестацію № ПТ – 474/13, видане ДП «Укрметр-тестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29.12.2018 р. Лабораторію атестовано на проведення вимірювань показників об'єктів згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною. Лабораторію мікробіології атестовано Супранациональною референс-лабораторією (Латвія, Рига) за результатами проходження раунду зовнішньої оцінки якості для ТМЧ туберкульозу з загальною ефективністю 99,0%. Сертифікат № 1 від 23 вересня 2013 р. Усім хворим моніторинг лікування проводили відповідно до Національного Протоколу надання медичної допомоги [9].

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігали, оброблювали та

Таблиця 1. Ефективність лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до ПТП на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії

Ефективність	1-ша група (n = 35)		2-га група (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Припинення бактеріовиділення та загоєння каверн	11	31,4	7	20,0
Припинення бактеріовиділення та збереження каверн	23	65,7	26	74,3
Припинення бактеріовиділення загалом	34	97,1	33	94,3
Продовження бактеріовиділення	1	2,9	2	5,7
Середній термін припинення бактеріовиділення, доба	46 ± 6,0*		109 ± 9,2	

Примітка. * Показник вірогідно відрізняється у хворих 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,05$).

обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять до пакета Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистичну обробку проводили за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховували й визначали частоту наявності ознак, середньоквадратичне відхилення. Для порівняння відносних значень (частот ознак) застосовували t-критерій Стьюдента—Фішера для відносних величин та критерій χ^2 . Ці методи статистичної обробки даних застосовують тоді, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця. Встановлювали зв'язок шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. Якщо розрахункове значення було більше за критичне, гіпотезу про рівність відкидали та приймали гіпотезу про наявність суттєвого зв'язку між частотами наявності ознак ($p < 0,05$). Два порівнювані режими ХТ вважали клінічно еквівалентними, якщо 95,0% довірчий інтервал був у межах $\pm 5,0\%$ ($p < 0,05$) різниці відношення ефективного лікування/невдача на момент завершення ІФХТ [10].

Роботу виконано за кошти Держбюджету.

Результати та обговорення

Ефективність лікування хворих груп порівняння на момент завершення ІФХТ наведено в табл. 1.

Припинилося бактеріовиділення протягом ІФХТ у 97,1% хворих 1-ї та у 94,3% 2-ї груп. Але це спостерігалось на 63 доби швидше у хворих, котрим призначали щоденно у середніх добових

дозах за один прийом 5 ефективних ПТП I—II ряду та додатково до них — ступінчасту терапію лінезолідом: від початку ІФХТ до припинення бактеріовиділення — 600 мг двічі на добу внутрішньовенно, після його припинення та до завершення ІФХТ — по 600 мг/добу *per os* (загалом 240 доз ІФХТ). У хворих основної групи порівняння, у котрих бактеріовиділення не припинилося (неефективне лікування), лінезолід у внутрішньовенній формі в дозі 1200 мг застосовували протягом 4 міс (120 доз), потім до кінця ІФХТ (240 доз) призначали внутрішньо по 600 мг/добу.

Відповідно до Клінічного протоколу надання медичної допомоги, хворим після припинення бактеріовиділення мазка рекомендовано продовжувати лікування в амбулаторних умовах, де вартість надання медичної допомоги як мінімум на 50,0% менша (табл. 2). Вартість однієї доби лікування хворих на РРТБ у разі використання лінезоліду по 600 мг двічі на добу внутрішньовенно у понад 2 рази більша, ніж за призначення *per os* цього препарату по 600 мг/добу, але бактеріовиділення у них припиняється у середньому на 2 міс швидше. Тобто такі хворі вже не становлять епідеміологічної загрози для оточення і можуть бути виписані одразу після припинення бактеріовиділення (за мазком) для продовження лікування амбулаторно, що дає змогу заощадити державні кошти: 112 051,8 грн коштує лікування 35 хворих та 3201,5 грн одного хворого.

Усім хворим проводили повний моніторинг лікування (для запобігання побічним реакціям на ПТП): щоденний клінічний огляд та збирання скарг, щомісячний лабораторний моніторинг загального аналізу крові (лейкоцити, еритроцити, гемоглобін, тромбоцити, формула крові, швидкість осідання еритроцитів), загального аналізу сечі (відносна щільність, білок, глюкоза, циліндри, еритроцити), розгорнутого біохімічного аналізу крові (білірубін, трансамінази, сечовина, креатинін, сечова кислота, гамма-глутаміл-трансфераза, фосфатаза лужна, загальний білок, глюкоза), консультації ЛОРа, невропатолога, окуліста (за клінічних показань). У разі виникнення відхилень, характерних для побічних дій ПТП, приєднували симптоматичну та дезінтоксикаційну терапію. Частоту та вид побічних реакцій від ПТП під час лікування хворих на РРТБ протягом ІФХТ наведено в табл. 3. У хворих обох груп встановлено однакову частоту побічних реакцій, що виникли протягом ІФХТ на тлі застосування режимів ХТ із введенням лінезоліду, зокрема таких, що вимагали відміни лінезоліду. Однакова частота побічних реакцій навіть у хворих 1-ї групи, котрі отримували вищі

Таблиця 2. Вартість стаціонарного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень під час ІФХТ, грн

Режим	Вартість 1-ї доби на 1-го хворого: вартість од. випуску препарату · на добу + кількість од. препарату	Вартість 1-ї доби лікування в стаціонарі 1-го хворого: вартість режиму · вартість 1-го ліжко-дня	Вартість стаціонарного лікування ефективно лікованих хворих: кількість хворих · середній строк перебування у стаціонарі · вартість режиму ХТ	Вартість стаціонарного лікування неефективно лікованих хворих: кількість хворих · середній строк перебування у стаціонарі · вартість режиму ХТ	Загальна вартість лікування 35 хворих у стаціонарі: вартість стац. лікування ефективно + неефективно лікованих хворих	Середня вартість лікування хворого протягом інтенсивної фази: загальна вартість лікування усіх хворих / загальна кількість хворих
ZCmMfxCsPtPASLzd (Lzd 1,2 в/в до припинення бактеріовиділення, потім 0,6 <i>per os</i> до завершення ІФХТ)	0,3 грн · 4 табл. + + 120,0 грн · 1 фл. + + 28,5 · 1 табл. + + 8,6 грн · 3 табл. + + 1,33 грн · 3 табл. + + 3,23 грн · 12 г + + 330 грн · 2 фл. = = 828,25 грн	828,25 грн + + 276,6 грн = = 1154,75 грн	34 осіб · · 46 діб · · 1154,75 грн = = 1 806 029 грн	1 особа · (120 діб (тривалість режиму з в/в введенням Lzd) · · 1154,75 грн + 120 діб (тривалість режиму з <i>per os</i> введенням Lzd) · · 243,25 грн) = = 200 940 грн	2006969 грн	57 342,2 грн
ZCmMfxCsPtPASLzd (Lzd 0,6 <i>per os</i> протягом ІФХТ)	0,3 грн · 4 табл. + + 120,0 грн · 1 фл. + + 28,5 · 1 табл. + + 8,6 · 3 табл. + + 1,33 грн · 3 табл. + + 3,23 грн · 12 г + + 25 грн · 1 табл. = = 243,25 грн	243,25 грн + + 276,6 грн = = 519,75 грн	33 осіб · · 109 діб · · 519,75 = = 1 869 540,8 грн	2 особи · 240 діб · · 243,25 грн = = 249 480 грн	2 119 020,7* грн	60 543,5* грн

Примітка. * Різниця у вартості лікування 35 хворих 112051,8 грн; *різниця у вартості лікування одного хворого становить 3201,5 грн.

дозі лінезоліду на початку лікування (до припинення бактеріовиділення), пояснюється прискіпливим клініко-лабораторним моніторингом та своєчасною й адекватною симптоматичною й дезінтоксикаційною терапією.

Висновки

Індивідуалізований режим ХТ, що передбачає щоденне застосування в середніх добових дозах за один прийом 5 ефективних ПТП I–II ряду та додатково до них — ступінчасту терапію лінезолідом, дає змогу досягти:

- підвищення ефективності терапії за рахунок скорочення строків припинення бактеріовиділення на 63 доби, що зменшує ризик подальшої передачі інфекції та епідеміологічної загрози для оточення, а також дає змогу заощадити державні кошти на лікування таких хворих за рахунок зменшення витрат на перебування в стаціонарі;
- майже однакової частоти побічних ефектів на тлі застосування ступінчастої терапії лінезолідом у складі протитуберкульозної ХТ в максимальній терапевтичній концентрації внутрішньовенно від початку лікування до припинення бактеріовиділення, потім із перехо-

Конфлікту інтересів немає.

Таблиця 3. Частота та вид побічних реакцій від ПТП у разі лікування хворих на РРТБ у інтенсивну фазу ХТ

Вид побічних реакцій	Кількість хворих із побічними реакціями			
	1-ша група (n = 35)		2-га група (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Диспепсичні	14	40,0	11	31,4
Гепатотоксичні	4	11,4	5	14,3
Вестибуло-ототоксичні	5	14,3	5	14,3
Неврологічні	10	28,6	9	25,7
Алергійні	2	5,7	3	8,6
Артропатія	4	11,4	3	8,6
Нефротоксичні	3	8,6	5	14,3
Гематологічні	6	17,1	4	11,4
Виразні побічні реакції, що потребували відміни лінезоліду	3	8,6	2	5,7

Примітка. $p > 0,05$

дом до його застосування в середній терапевтичній концентрації *per os* до завершення ІФХТ за рахунок своєчасної та адекватної симптоматичної й дезінтоксикаційної терапії з приводу побічних реакцій.

Список літератури

1. Барбова А.І. та ін. Застосування автоматизованої системи МГІТ для діагностики туберкульозу легень і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій: метод. реком. — К.: ІФП, 2007. — 24 с.
2. Єщенко О.Г. та ін. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз». — К., 2014. — 87 с.
3. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
4. Литвиненко Н.А. Ефективність лікування хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від застосування різних схем протягом інтенсивної фази хіміотерапії // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2013. — Вип. 22., кн. 2. — С. 394–399.
5. Черенько С.О., Литвиненко Н.А., Барбова А.І. 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.
6. Caminero J.A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // Lancet Infect. Dis. — 2010. — Vol. 10. — P. 621–629.
7. Chang K., Yew W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 // Respirology. — 2013. — Vol. 18. — P. 8–21.
8. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2012. — Vol. 16. — P. 447–454.
9. 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.
10. Sotgiu G. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. — 2012. — Vol. 40. — P. 1430–1442.
11. Tang S.J. et al. Efficacy and Safety of Linezolid in the Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // Japan. J. Inf. Dis. — 2011. — Vol. 64, N 6. — P. 509–512.
12. Xu H.B., Jiang R.H., Li L., Xiao H.P. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2012. — Vol. 16. — P. 358–363.

Н.А. Литвиненко

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

Стоимость—эффективность и переносимость внутривенной или пероральной формы линезолида в составе индивидуализированных режимов химиотерапии на стационарном этапе лечения у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью

Цель работы — изучить эффективность внутривенного введения линезолида по сравнению с его оральной формой и оценить стоимость обоих режимов на стационарном этапе лечения.

Материалы и методы. В рандомизированное контролируемое исследование включили 70 больных с расширенной резистентностью туберкулеза, получавших в интенсивную фазу химиотерапии не менее 4 эффективных противотуберкулезных препаратов и дополнительно линезолид. Всех пациентов лечили согласно централизованным моделям: стационарный этап — до конверсии мазка, после этого — лечение амбулаторно. Режимы химиотерапии в течение интенсивной фазы отличались только способом введения линезолида: пациенты основной группы получали линезолид по 1200 мг/сут внутривенно до конверсии мазка с переходом на применение его по 600 мг/сут; пациенты контрольной группы получали линезолид внутрь по 600 мг/сут.

Результаты и обсуждение. У пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения прекратилось бактериовыделение (по методам микроскопии и посева) у 97,1 % больных по сравнению с 94,3 % соответственно ($p > 0,05$). Срок прекращения бактериовыделения в основной группе по сравнению с контрольной был значительно короче: $(46 \pm 6,0)$ и $(109 \pm 9,2)$ сут соответственно ($p < 0,05$), а общая стоимость лечения одного пациента во время интенсивной фазы была меньше: 57 342,2 и 60 543,5 грн соответственно. Переносимость лечения была одинаковой в обеих группах.

Выводы. При внутривенном применении линезолида у больных с широкой лекарственной устойчивостью сократились сроки прекращения бактериовыделения. Снизилась общая стоимость терапии за счет быстрого перехода на амбулаторное лечение.

Ключевые слова: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, стоимость—эффективность, линезолид.

N.A. Lytvynenko

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

Cost–effectiveness and tolerability of linezolid intravenous administration in patients with extensively drug resistant tuberculosis

Objectives — to evaluate the efficacy of intravenous until the smear conversion versus oral administration of linezolid and to compare the main cost of these two regimens.

Materials and methods. In the randomized controlled research participated 70 individuals with extensively drug-resistant tuberculosis who received chemotherapy regimens included not less than 4 effectiveness antituberculosis drugs, including linezolid during intensive phase of treatment (240 doses ATDs). All patients had central-ized model of treatment: hospitalized phase — until the smear conversion, after this — ambulatory phase. These regimens differed only of method of administration of linezolid: the patients of the main group re-ceived linezolid 1200 mg daily intravenous until the smear conversion, turning after this the oral linezolid 600 mg daily before the end of the intensive phase; the patients of the control group received oral linezolid 600 mg daily throughout the all intensive phase.

Results and discussion. In patients of main group sputum conversion achieved in 97.1 vs. 94.3 % of control ($p > 0.05$). The time to sputum conversion in the main group was significantly shorter vs. control: (46 ± 6.0) vs (109 ± 9.2) days, respectively ($p < 0.05$), and total treatment cost for 1th patient during intensive phase was the less: 57 342.2 vs 60 543.5 UAH, respectively. Tolerability of the treatment was the same in patients comparison groups.

Conclusions. Intravenous administration of linezolid in XDRTB patients resulted in a reduction of terms of smear conversion, which is a indicator of the reducing of the risk for further transmission of infection and epidemiological threat for others. It is possible to start of ambulatory phase on the 63 days earlier and that in turn helped to decrease the overall cost of treatment.

Key words: extensively drug-resistant tuberculosis, cost–effectiveness, linezolid.

Контактна інформація:

Литвиненко Наталія Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу хіміорезистентного туберкульозу
03680, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел. (044) 275-41-33
E-mail: dr.n.lytvynenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 27 серпня 2016 р.