

## Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко ОБҐРУНТУВАННЯ СКОРОЧЕНИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ ДЛЯ ХВОРИХ НА МРТБ ЗА ВІТЧИЗНЯНИМ ДОСВІДОМ

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

Проблема наявності епідемії туберкульозу залишається актуальною у світі та Україні і понині, оскільки ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) дуже низька. Сподівання щодо поліпшення даної ситуації покладені на скорочені режими хіміотерапії (ХТ) з застосуванням нових протитуберкульозних препаратів (ПТП), що мають бактерицидну дію. Режими хіміотерапії з новими ПТП направлені на скорочення загальної тривалості лікування, зменшення кількості ПТП у режимі ХТ, зменшення токсичності та покращання ефективності лікування. Але нові режими ХТ зараз знаходяться в рамках клінічних випробувань та недоступні для широкого застосування. У той же час, за останніми рекомендаціями міжнародних експертів, основним принципом хіміотерапії для лікування МРТБ є наявність у своєму складі 3-х бактерицидних протитуберкульозних препаратів. Досягти такої рекомендації без застосування нових ПТП можливо, якщо у режимі хіміотерапії немає резистентності МБТ та досвіду застосування протягом попередніх неефективних курсів — фторхінолонів, аміноглікозидів та потужних ПТП 5-ї групи (у першу чергу лінезоліду). Окрім того, у структурі МРТБ існує достатня кількість випадків, у котрих має місце обмежений процес у легенях, немає резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів одночасно, та в процесі застосування стандартного курсу ХТ швидко припиняється бактеріовиділення. Можливо, таким хворим, навіть без застосування нових ПТП, можна скоротити загальну тривалість лікування, за умов виконання даного основного принципу ХТ.

*Мета дослідження* — проаналізувати та обґрунтувати доцільність скорочення режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ без нових ПТП.

### Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 440 хворих на МРТБ (без розширеної резистентності), котрі лікувались в ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» протягом 2006–2014 років та у котрих отримано результат лікування на момент завершення основного курсу ХТ (ОКХТ). Результати лікування, переносимість ХТ на момент завершення інтенсивної фази ХТ (проводилась на базі інституту) та на момент завершення основного курсу ХТ (ОКХТ) (підтримуюча фаза ХТ проводилась на базах протитуберкульозних диспансерів за місцем проживання) оцінювались: у 100 хворих, раніше не лікованих від туберкульозу; у 164 хворих, лікованих у минулому ПТП I ряду; у 176 хворих, лікованих ПТП I–II ряду.

### Результати та їх обговорення

Ефективність лікування хворих на МРТБ представлена у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Результат лікування хворих на МРТБ на момент завершення ІФХТ

Результат на момент завершення ІФХТ	Кількість хворих					
	раніше не ліковані (n=100)		ліковані ПТП I ряду (n=164)		ліковані ПТП I–II ряду (n=176)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МБТ(-) за мазком, посівом	88	88,0	130	79,3	111	63,1*
Перерва МБТ(+)	2	2,0	12	7,3*	18	10,2
Невдача МБТ (+)	9	9,0	16	9,8	42	23,9*
Помер	1	1,0	6	3,7	5	2,8

Примітка. \* — значення показників між хворими раніше не лікованими, лікованими ПТП I ряду або лікованими у минулому ПТП I–II ряду достовірно відрізняються ( $p < 0,05$ ).

На момент завершення ІФХТ у хворих, котрі раніше не ліковані від туберкульозу або ліковані ПТП I ряду, можливо досягти високих результатів лікування, порівняно з лікованими ПТП II ряду: бактеріовиділення припиняється у 88,0–79,3 % проти 63,1 % хворих відповідно ( $p < 0,05$ ). Із них перервало лікування протягом ІФХТ 8,0 %, 9,8 %, 9,7 % хворих, відповідно. А додатково до них ще є велика кількість хворих, котрі переривають лікування на фоні продовження бактеріовиділення — 2,0 %, 7,3 %, 10,2 % хворих, відповідно. Таким чином, у хворих, що не ліковані у минулому, або ліковані ПТП I ряду, ефективність лікування втрачається у першу чергу за рахунок перерв у лікуванні.

Таблиця 2

Результат лікування хворих на МРТБ на момент завершення ОКХТ

Загальний результат на момент завершення ОКХТ	Кількість хворих					
	раніше не ліковані (n=100)		ліковані ПТП I ряду (n=164)		ліковані ПТП I–II ряду (n=176)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вилікування	55	55,0	79	48,2	59	33,5*
Лікування завершено	7	7,0	9	5,5	8	4,5
Ефективне лікування загалом	62	62,0	88	53,7	67	38,1*
Невдача лікування	14	14,0	22	13,4	56	31,8*
Перерване лікування	18	18,0	47	28,7*	41	23,3
Помер	6	6,0	7	4,3	12	6,8
Строк МБТ(-), діб	75,9 ± 6,0		88,0 ± 6,3		105,5 ± 3,1*	

Примітка. \* — значення показників між хворими раніше не лікованими, лікованими ПТП I ряду або лікованими у минулому ПТП I–II ряду достовірно відрізняються ( $p < 0,05$ ).

Швидке припинення бактеріовиділення (до 3-х міс) отримано лише у хворих, не лікованих у минулому від туберкульозу, або лікованих ПТП I ряду, та «ефективного лікування» можна досягти у більшості половини з них. Низький показник «ефективного лікування» (38,1 %) отримано саме серед лікованих у минулому ПТП I-II ряду. Встановлено, що втрата ефективності лікування загалом за ОКХТ, серед хворих, не лікованих у минулому, або лікованих ПТП I ряду, у більшості випадків обумовлена саме перервами у лікуванні; серед хворих, раніше лікованих ПТП I-II ряду — невдачами лікування. Середній термін перерв протягом ОКХТ становив  $(238,4 \pm 35,0)$  діб,  $(189,4 \pm 15,6)$  діб,  $(235,8 \pm 24,7)$  діб, відповідно та припадав на кінець ІФХТ. Деяка частина хворих, що мали припинення бактеріовиділення під час ІФХТ, протягом ПФХТ також перервали лікування. Строк лікування таких хворих був:  $(356,1 \pm 49,4)$  діб,  $(388,7 \pm 31,5)$  діб,  $(379 \pm 42,0)$  діб, відповідно. Однією із причин перерваного лікування є велика кількість побічних реакцій, у тому числі тих, що потребують відміни ПТП. Серед загальної кількості хворих, було встановлено наступні види побічних реакцій: гепатотоксичні — у 8,3 %, психічні — у 1,3 %, неврологічні — у 3,1 %, вестибуло-ототоксичні — у 16,0 %, алергічні — у 3,1 %, кардіо-васкулярні — у 1,2 %, артралгії — у 4,9 %, інші — у 1,8 % хворих, відповідно. Кількість хворих хоча б із однією побічною реакцією, становила 56,2 % хворих; із вираженими побічними реакціями — 26,5 % хворих, відповідно.

Середній термін першої реєстрації даних побічних реакцій становив  $(2,6 \pm 0,1)$  місяці, тобто протягом ІФХТ.

### Висновки

Отримана висока ефективність лікування протягом ІФХТ та достатня ефективність на момент завершення ОКХТ у хворих на МРТБ, раніше не лікованих від туберкульозу або лікованих ПТП I ряду, як за строками та частотою припинення бактеріовиділення, так і за частотою отримання «ефективного лікування».

Основна причина втрати ефективності лікування у хворих на МРТБ, раніше не лікованих від туберкульозу або лікованих ПТП I ряду — перерване лікування, котре у середньому відбувається на 6–8 місяцях ХТ.

Однією з причин перерваного лікування у хворих на МРТБ є велика кількість різноманітних побічних реакцій, котрі були виявлені у 56,2 % хворих; виражені — у 26,5 % хворих, відповідно.

У зв'язку із швидким припиненням бактеріовиділення хворих на МРТБ, раніше не лікованих від туберкульозу або лікованих ПТП I ряду, та можливістю досягати достатніх результатів лікування навіть без нових ПТП на кінець ІФХТ та ОКХТ, а також за причини високої токсичності даного лікування, доцільно застосовувати протягом ІФХТ у режимі ХТ як мінімум 3-и бактерицидних ПТП (у тому числі ПТП 5-ї групи) та за рахунок цього скорочувати загальну тривалість лікування.