

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ФТОРХІНОЛОНОВИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЗАВЕРШЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет
Української асоціації народної медицини»,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Вступ. Туберкульоз залишається однією із найстрашніших бід для людини.

Мета. Порівняти ефективність офлоксацину (Ofx) і гатіфлоксацину (Gfx) та без їх використання в інтенсивній фазі хіміотерапії туберкульозу легень із хіміорезистентними мікобактеріями.

Матеріали і методи. Обстежено і проліковано під час інтенсивної фази 78 хворих на туберкульоз легень із деструкцією, який був викликаний монорезистентними (в 12,0% випадків), полірезистентними (в 17,0%) і мультирезистентними (в 71,0%) *Mycobacterium tuberculosis*. Сформовано ідентичні три групи (по 26 хворих в кожній). Хворі I і II групи отримували хіміотерапію з включенням відповідно Gfx і Ofx, хворі III групи отримували також індивідуальні режими без названих фторхінолонів.

Результати. На кінець інтенсивної фази хіміотерапії інтоксикаційний синдром зник у 92,0% хворих I групи, у 65,0% - II групи і у 42,0% - III групи; бактеріовиділення припинилося відповідно у 85%, 58,0% і 35,0%. Обидва показники I групи хворих вірогідно відрізняються порівняно з аналогічними показниками у хворих II і III групи.

Висновки. Етіотропна терапія хіміорезистентного туберкульозу легень з включенням офлоксацину недостатньо ефективна у порівнянні з режимами без включення фторхінолонового препарату. В аналогічних випадках, коли включають гатіфлоксацин, то його ефективність суттєво вища від офлоксацину. Переносимість гатіфлоксацину і офлоксацину була задовільною.

Ключові слова: туберкульоз легень, хіміорезистентність, фторхінолони.

ВСТУП

Резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) залишається однією із актуальних проблем у всьому світі. В Україні частота первинної резистентності МБТ до ПТП складає від 0,7 % до 20,0 % у різних регіонах, а вторинна - 75,0 % [7].

Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) та туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ) представляє великі труднощі і відрізняється від лікування хворих, які виділяють мікобактерії туберкульозу чутливі до ПТП за режимами хіміотерапії, препаратами, які до них включені, тривалістю лікування, великою частотою небажаних побічних ефектів.

Однією з причин низької ефективності лікування хворих на МРТБ та РРТБ є недостатня ефективність ПТП II ряду у порівнянні з ізоніазидом (H) та рифампіцином (R), що діють бактеріцидно на МБТ. Одним з основних принципів хіміотерапії хворих на МРТБ та РРТБ

є застосування не менше 5-6 ПТП (I, II ряду та резервних), до яких МБТ чутливі, у разі їх задовільної переносимості, із обов'язковим включенням у режим хіміотерапії під час інтенсивної фази фторхінолонів та аміноглікозидів. Усі ПТП II ряду, крім фторхінолонів, діють на МБТ бактеріостатично, їх мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) у відношенні МБТ у 10-20 разів нижча, ніж H і R [5, 6, 7].

В останні роки в Україні серед ПТП II ряду групи фторхінолонів найбільш часто застосовували препарати 2-го покоління – офлоксацин (Ofx) та ципрофлоксацин (Cfx). Протитуберкульозна активність фторхінолонів 3-го та 4-го покоління (левофлоксацину (Lfx), гатіфлоксацину (Gfx), моксифлоксацину (Mfx)) висвітлена у літературі недостатньо. За даними окремих досліджень встановлено, що ці препарати мають вищу активність у відношенні МБТ та кращу переносимість, ніж Ofx та Cfx [4, 9, 10].

У зв'язку з тим, що серед хворих на МРТБ та РРТБ у складі режимів хіміотерапії фторхінолони є єдиною групою ПТП II ряду, що мають бактерицидну дію на МБТ, один із них обов'язково має бути включений у режим лікування упродовж усього основного курсу хіміотерапії. Отже, лікування хворих на МРТБ та РРТБ є тривалим та комплексним, що обумовлює відбір у складі режиму хіміотерапії не тільки високоефективних ПТП, але й таких, що мають добру переносимість [6].

Для досягнення успіху в цьому напрямку необхідно вести пошуки нових методів лікування із застосуванням хіміопрепаратів II ряду (фторхінолонів тощо), що дозволить як на початковому етапі, так і в процесі лікування підвищити його ефективність, а також запобігти множинну резистентність.

Мета роботи: вивчити і порівняти ефективність деяких фторхінолонів 2-го і 4-го покоління в інтенсивну фазу лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень (ХРДТБЛ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено відкрите контрольоване порівняльне клінічне дослідження по вивченню клінічної ефективності та переносимості режимів лікування із застосуванням гатіфлоксацину і офлоксацину та без використання фторхінолонового препарату в інтенсивній фазі лікування 78 хворих на ХРДТБЛ.

Лікування 26 хворих, які увійшли до I групи, проводилось за індивідуалізованими схемами антимікобактеріальної терапії (АМБТ) з урахуванням результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до ПТП I ряду з включенням гатіфлоксацину per os 1 раз на добу 400 мг. У 26 хворих, які увійшли до II групи, лікування проводилось теж індивідуалізованими схемами АМБТ з включенням офлоксацину per os 1 раз на добу 600 мг з масою тіла ≤ 50 кг або 800 мг з масою тіла > 50 кг. Лікування 26 хворих III групи проводили за тими ж принципами та схемами, проте їх режими АМБТ не містили фторхінолонового препарату.

Усі пацієнти відповідали критеріям включення: чоловіки та жінки, віком від 18 до 69 років. I група, II група і III група були представлені чоловіками – 21 (81,0 %), 22 (85,0 %) та 22 (85,0 %) і жінками – 5 (19,0 %), 4 (15,0 %) та 4 (15,0 %), відповідно ($p > 0,05$). У віковій структурі переважали особи молодого віку (18-40 років) – 21 (80,0 %), 13 (50,0 %), 14 (54,0 %) відповідно ($p > 0,05$). Отже, за віком та статтю хворі трьох груп співставні між собою.

Хворі I, II і III груп за формою туберкульозного процесу практично не відрізнялись. Інфільтративна форма туберкульозу відповідно була у 13 (50,0 %), 10 (38,0 %) та у 15 (58,0 %) хворих, дисемінована у 6 (23,0 %), 12 (46,0 %), 6 (23,0 %) і фіброзно-кавернозна у 7 (27,0 %), 4 (16,0 %), 5 (19,0 %) відповідно.

За типом туберкульозного процесу хворі I, II, III груп співставні. Вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) був відповідно у 2 (8,0 %), 3 (12,0 %) і 3 (12,0 %) хворих, рецидив туберкульозу (РТБ) у 2 (8,0 %), 2 (8,0 %), 2 (8,0 %) хворих, хронічний туберкульоз (ХТБ) у 2 (8,0 %), 3 (12,0 %), 2 (8,0 %), МРТБ у 20 (77,0 %), 18 (69,0 %), 19 (73,0 %), $p > 0,05$.

Серед хворих I, II і III груп не було достовірної відмінності ($p > 0,05$) за медикаментозною чутливістю МБТ до ПТП. Монорезистентність визначалась у 3 (12,0 %) хворих I групи, у 3 (12,0 %) хворих II групи та у 3 (12,0 %) хворих III групи; відповідно полірезистентність - у 4 (15,0 %), у 5 (19,0 %), у 4 (15,0 %), мультирезистентність - у 19 (73,0 %), 18 (69,0 %) та у 19 (73,0 %) хворих відповідно.

У I, II і III групах значно переважали хворі з резистентністю МБТ до Н – 23 (88,0%), 25 (96,0%), 22 (85,0%), R – 19 (73,0%), 20 (77,0%), 19 (73,0%), етамбутолу (Е) – 20 (77,0%), 22 (85,0%), 19 (73,0%), стрептоміцину (S) – 21 (81,0%), 24 (92,0%), 20 (77,0%), до піразинаміду (Z) резистентність була у 3 (12,0 %), 2 (8,0 %) та 3 (12,0%) відповідно. В I, II і III групах переважали хворі з резистентністю до комбінації HRES – у 14 (54,0 %), 14 (54,0 %), 12 (46,0 %), резистентність до інших комбінацій виявлялась рідше – до комбінації HRESZ - у 3 (12,0 %), 2 (8,0 %), 3 (12,0 %); до HRS - у 2 (8,0 %), 1 (4,0 %), 2 (8,0 %); до комбінації HS - у 2 (8,0 %), 5 (19,0 %), 2 (8,0 %), до HR, HE та HRE - у 1 (4,0 %) та 1 (4,0 %), до Е – у 3 (12,0 %), 3 (12,0 %), 2 (8,0 %), до Н – у 1 (4,0 %).

В кінці інтенсивної фази АМБТ дана оцінка проведеного лікування:

- зникнення інтоксикаційного синдрому (лихоманки, слабкості, пітливості, зниженого апетиту і маси тіла), клінічних проявів (кашлю, харкотиння, кровохаркання, задишки, болю в грудній клітці) і нормалізації показників крові;

- припинення бактеріовиділення (мікроскопічно, бактеріологічно);

- регресія порожнин розпаду (розсмоктування і ущільнення тінеутворень – вогнищ та інфільтратів; рубцювання порожнин розпаду, санація каверн).

- без ефекту (продовжується бактеріовиділення).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка клінічних, бактеріологічних та рентгенологічних змін внаслідок лікування під кінець інтенсивної фази АМБТ із застосуванням гатіфлоксацину (I група), офлоксацину (II група) та без застосування фторхінолонового препарату (III група) представлена в табл. 1.

Аналіз даних табл. 1 свідчить про позитивний вплив гатіфлоксацину на перебіг захворювання: припинилося бактеріовиділення у 22 (85,0 \pm 7,0) % проти 15 (58,0 \pm 10,0) % хворих, які використовували офлоксацин, та із використанням ПТП 1-го та 2-го ряду без фторхінолону (III група) – у 9 (35,0 \pm 10,0) % відповідно; регресія порожнин розпаду і вогнищево-інфільтративних змін відповідно - у 20 (77,0 \pm 8,0) % у хворих I групи, 13 (50,0 \pm 10,0) % у хворих II групи, 6 (23,0 \pm 8,0) % у хворих III групи.

Зникнення інтоксикаційного синдрому спостерігається у 24 (92,0 \pm 5,0)%, 17 (65,0 \pm 10,0) %, 11 (42,0 \pm 10,0) % хворих I, II і III груп відповідно.

З часом були отримані результати тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до ПТП II ряду (табл. 2).

Таблиця 1

Порівняльні результати застосування гатіфлоксацину (I група хворих), офлоксацину (II група хворих) та без застосування фторхінолону (III група хворих) після завершення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії

№ п/п	Показники лікування	Група і кількість хворих					
		I (n = 26)		II (n = 26)		III (n = 26)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
		n	M+m	n	M+m	n	M+m
1.	Зникнення інтоксикаційного синдрому	24*	92,0 \pm 5,0	17	65,0 \pm 10,0	11	42,0 \pm 10,0
2.	Припинення бактеріовиділення	22*	85,0 \pm 7,0	15	58,0 \pm 10,0	9	35,0 \pm 10,0
3.	Регресія порожнин розпаду	20*	77,0 \pm 8,0	13**	50,0 \pm 10,0	6	23,0 \pm 8,0
4.	Без ефекту (продовжується бактеріовиділення)	4*	15,0 \pm 7,0	11	42,0 \pm 10,0	17	65,0 \pm 10,0

Примітки: * – показник вірогідно відрізняється порівняно з таким показником у хворих II та III групи (p<0,05), ** – показник вірогідно відрізняється порівняно з таким показником у хворих III групи (p<0,05).

Таблиця 2

Показники профілю медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів II ряду

№ п/п	ПТП II ряду*	Група і кількість хворих					
		I (n = 26)		II (n = 26)		III (n = 26)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
		n	M + m**	n	M + m	n	M + m
1.	Km(Am)	13	50,0 \pm 10,0	7	27,0 \pm 9,0	7	27,0 \pm 9,0
2.	Et(Pt)	15	58,0 \pm 10,0	16	62,0 \pm 10,0	14	54,0 \pm 10,0
3.	Ofx	5	19,0 \pm 8,0	7	27,0 \pm 9,0	5	19,0 \pm 8,0
4.	Lfx	1	4,0 \pm 4,0	0	0	1	4,0 \pm 4,0
5.	PAS	8	31,0 \pm 9,0	4	15,0 \pm 7,0	6	23,0 \pm 8,0
6.	Sm	1	4,0 \pm 4,0	0	0	1	4,0 \pm 4,0

Примітки: *Km (Am) – канаміцин (амікацин), Et (Pt) – етіонамід (протіонамід), Ofx – офлоксацин, Lfx – левофлоксацин, PAS – парааміносаліцилова кислота, Sm – капреоміцин; ** - показник вірогідно не відрізняється порівняно з таким у хворих II і III групи (p> 0,05).

В таблиці 3 представлені показники видів резистентності МБТ до ПТП.

Побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді діареї та нудоти у хворих I, II і III групи зустрічались – у 5 (20,0 %), у 4 (16,0 %) та у 10 (38,0 %) відповідно, гепатотоксичні прояви (підвищення рівня АЛТ, білірубіну) були у 2 (8,0 %), у 3 (12,0 %) та у 10 (39,0 %) хворих відповідно, шкірні прояви – у 3 (12,0 %), 3 (12,0 %) та у 1 (4,0 %) хворих, ототоксичні прояви були – у 2 (8,0 %), 2 (8,0 %) та у 9 (39,0 %) хворих відповідно. Отже, режими АМБТ для хворих I і II групи мають задовільну переносимість і викликають переважно нестійкі (усувані) побічні реакції у 4,0% – 12,0% хворих ($p > 0,05$). Серед побічних реакцій при застосуванні АМБТ без включення фторхінолонового препарату суттєво переважали шлунково-кишкові та гепатотоксичні побічні реакції – у 10 (38,0 %) та 10 (38,0 %), $p < 0,05$.

Таблиця 3

Порівняльні показники видів резистентності МБТ за результатами тесту їх медикаментозної чутливості на кінець інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії

Група і кількість хворих	Види медикаментозної резистентності МБТ							
	Монорезистентність		Полірезистентність		Мультирезистентність		Розширена резистентність	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=26)	2	8,0 \pm 5,0	4	15,0 \pm 7,0	14	54,0 \pm 10,0	6	23,0 \pm 8,0
II (n=26)	3	12,0 \pm 6,0	5	19,0 \pm 8,0	11	42,0 \pm 9,0	7	27,0 \pm 8,0
III (n=26)	3	12,0 \pm 6,0	4	15,0 \pm 7,0	13	50,0 \pm 10,0	6	23,0 \pm 8,0
Разом (n=78)	8	10,0 \pm 6,0	13	17,0 \pm 4,0	38	48,0 \pm 10,0	19	24,0 \pm 8,0

Примітка: показники вірогідно не відрізняються порівняно з такими у хворих у усіх трьох групах, $p > 0,05$.

Таким чином, в результаті проведених режимів хіміотерапії з включенням гатіфлоксацину у хворих I групи, вдалося досягти достовірно кращих результатів за основними показниками ефективності лікування, зокрема за частотою зникнення інтоксикаційного синдрому, припинення бактеріовиділення та регресією порожнин розпаду.

ВИСНОВКИ

- У переважній більшості хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень (ХРДТБЛ) визначають мультирезистентність мікобактерій (у хворих I, II, III групи – відповідно 73,0 %, 69,0 %, 73,0 %, в тому числі з розширеною резистентністю мікобактерій – відповідно 23,0 %, 27,0 %, 23,0 % ($p > 0,05$). Монорезистентність мікобактерій визначають відповідно – 8,0 %, 12,0 %, 12,0 %; полірезистентність мікобактерій відповідно – 15,0 %, 19,0 %, 15,0 %.

- Найвищий рівень резистентності мікобактерій визначають до більшості протитуберкульозних препаратів (ПТП) 1-го ряду – ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, етамбутолу, а також до окремих препаратів 2-го ряду – етіонаміду, з коливаннями від 85,0 % до 96,0 % для ізоніазиду, від 73,0 % до 77,0 % для рифампіцину, від 77,0 % до 92,0 % для стрептоміцину, від 73,0 % до 85,0 % для етамбутолу, від 54,0 % до 62,0 % для етіонаміду. Рівень резистентності мікобактерій до канаміцину, офлоксацину, піразинаміду, парааміносаліцилової кислоти, левофлоксацину, капреоміцину є відносно невисокими, або досить низькими.

- Індивідуальні режими антимікобактеріальної терапії (АМБТ) з включенням офлоксацину, у порівнянні з режимами без включення фторхінолонового препарату,

недостатньо ефективні, коли лікування хворих на ХРДТБЛ проводилось лише за даними тесту медикаментозної чутливості до ПТП 1-го ряду. В аналогічних випадках, коли в індивідуалізованій режимі АМБТ включають гатифлоксацин, то його клінічна ефективність суттєво вища від офлоксацину.

- Режими АМБТ з включенням гатифлоксацину і офлоксацину мають задовільну переносимість і викликають переважно тимчасові побічні реакції. При застосуванні АМБТ без включення фторхінолонового препарату серед побічних реакцій суттєво переважали шлунково-кишкові та гепатотоксичні.

- Доцільно вивчити в указаних групах хворих ефективність і переносимість гатифлоксацину і офлоксацину на кінець основного курсу АМБТ ХРДТБЛ.

Література

1. Бялик Й. Б., Петренко В. М., Давиденко В. В. Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Укр. пульмонол. журн. 2008, 3: 16-17.

2. Наказ МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. "Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз". МОЗ України. Київ. 2008.

3. Панасюк О. В., Мельник В. П., Панасюк В. О. та інш. Результати вивчення *in vitro* антимікобактеріальної активності препаратів фторхінолонового ряду та деяких інших груп. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2007, 16 (2): 426-431.

4. Петренко В. М., Черенько С. О., Литвиненко Н. А., Іванкова О. В., Тарасенко О. Р. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні. Укр. пульмонол. журн. 2007, 3: 35-39.

5. Туберкульоз в Україні: аналітико-статистичний довідник за 2000-2010 роки. Міністерство охорони здоров'я України, Комітет з протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам, Центр медичної статистики МОЗ України, Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом. Київ, 2011.

6. Cox H., McDermid C. XDR tuberculosis can be cured with aggressive treatment. The Lancet. 2008, 372 (9647): 1363 – 1365.

7. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization (WHO): Geneva, Switzerland. 2008.

8. Implementing the Stop-TB strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. World Health Organization (WHO): Geneva, Switzerland. 2008.

А.В. Панасюк, В.П. Мельник, Т.П. Дашиєва,
А.А. Петренко, А.В. Радьш

Сравнительная эффективность некоторых фторхинолоновых препаратов при окончании интенсивной фазы антимикобактериальной терапии химиорезистентного туберкулеза легких

Київський медичний університет Української асоціації народної медицини,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
Вступление. Туберкулез остается одной из страшных бед для человека.

Цель. Сравнить эффективность офлоксацина (Ofx) и гатифлоксацина (Gfx), а также без их

включения в интенсивной фазе химиотерапии туберкулеза легких с химиорезистентными микобактериями.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено во время интенсивной фазы 78 больных туберкулезом легких с деструкцией, который был вызван монорезистентными (в 12,0% случаях), полирезистентными (в 17,0%) и мультирезистентными (в 71,0%) *Mycobacterium tuberculosis*. Сформировано три идентичные группы (по 26 больных в каждой). Больные I и II группы получали химиотерапию с включением соответственно Gfx и Ofx, больные III группы получали аналогичную химиотерапию без указанных фторхинолонов.

Результаты. На конец интенсивной фазы этиотропной терапии туберкулеза легких с химиорезистентными микобактериями интоксикационный синдром ликвидирован у 92,0% больных I группы, у 65,0% - II группы и у 42,0% - III группы; бактериовыделение прекратилось соответственно у 85%, 58,0% и 35,0%. Различие было достоверным не только между I и III группами, но и между I и II группами.

Выводы. Этиотропная терапия химиорезистентного туберкулеза легких с включением офлоксацина недостаточно эффективная при сравнении с аналогичными режимами без включения фторхинолонового препарата. Вместо офлоксацина включение гатифлоксацина существенно повышает эффективность лечения таких больных.

Ключевые слова: туберкулез легких, химиорезистентность, фторхинолоны.

O.V. Panasiuk, V.P. Melnyk, T.P. Dashyieva,
O.O. Petrenko, H.V. Radysh

Comparative efficacy of some fluoroquinolones at the completion of initial phase of antituberculosis therapy of drug resistant tuberculosis

Kyiv Medical University of Ukrainian Association of Folk Medicine, Bogomolets
National Medical University

Introduction. Tuberculosis remains one of the dreadful troubles for a mankind.

Objectives. To compare efficiency of ofloxacin (Ofx), gatifloxacin (Gfx) and no added fluoroquinolones regimen during the initial phase of chemotherapy of pulmonary tuberculosis to chemoresistant *Mykobacterium*.

Materials and methods. 78 patients with destructive pulmonary tuberculosis were examined and underwent treatment during the initial phase. All cases were drug resistant – monodrug resistant (12,0% cases), polydrug resistant (17,0%) and multidrug resistant (71,0%). Three identical groups (26 patients in each) were formed. Patients of the I and the II group underwent therapy with including Gfx or Ofx, the III group underwent analogical treatment without indication of fluoroquinolones.

Results. By the end of initial phase of therapy intoxication syndrome diminished in 92,0% cases of the I group, in 65,0% of the II group and in 42,0% of the III group; bacterial excretion was terminated in 85%, 58,0% and 35,0% respectively. The mentioned indicators for the I group were of significant difference in comparison to the II and the III groups.

Conclusions. Etiotropic therapy of drug resistant pulmonary tuberculosis with including of ofloxacin is insufficiently effective in comparison to the analogical regimen without including of fluoroquinolones. However, including gatifloxacin substantially promotes efficiency of treatment of such patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, drug resistance, fluoroquinolones.