

S.A. Cheren'ko, N.A. Marchenko, M.V. Pohrebna, A.I. Barbova

Frequency of primary drug resistance in Mycobacterium tuberculosis in patients with new cases of tuberculosis/HIV co-infection

State Institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine",

Dnipropetrovs'k State Medical Academy

Objective. To establish the frequency and nature of drug resistance in patients with new cases of TB / HIV co-infection without case history of previous treatment.

Materials and methods. According to a unified protocol of an open, prospective study during 2012 there were examined 72 patients with newly diagnosed cases of TB / HIV co-infection without case history of previous treatment, in which the MBT was identified in culture. The tests for drug susceptibility to anti-TB drugs of first line were performed on the liquid culture medium with microbiological automatic analyzer.

Results. There was determined high frequency of primary resistance of MBT to anti-tuberculosis drugs of first line – 41.7%. MBT resistance is in most cases determined as poly- and mono resistance - 33.3%, less cases are known as multi resistance, the frequency of which was 8,3% ($p < 0,05$). 31.9% of patients with new cases of tuberculosis has resistance to isoniazid. Resistance to rifampicin was detected in significantly fewer patients - in 13,9% ($p < 0,05$) of cases, including half of cases without multi resistance. This requires a more balanced tactics once they are assigned a standard mode for the 4 category.

Conclusions. In patients with new cases of TB / HIV co-infection MBT resistance in most cases is determined as poly- and mono resistance (33,4%), rarely as multi drug resistance (8,3%). High-level resistance to isoniazid (31,9%) in patients with new cases casts doubt on the effectiveness of preventive courses of isoniazid in HIV-infected individuals. Using high cost methods of screening for resistance to rifampicin at a low level of primary multidrug resistance in patients co-infected with TB/HIV and absence of multidrug resistance in half of the patients with resistance to rifampicin is economically inefficient.

Key words: new cases of tuberculosis/HIV co-infection, the frequency of primary drug resistance of MBT.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

С.О. Черенько, М.В. Погребна, Л.Я. Манів

ЧАСТОТА І ХАРАКТЕР ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ВІД ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ І АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

ДУ „Національний інститут фізіїатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”

Мета. Вивчити частоту побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ при проведенні одночасно протитуберкульозної та антиретровірусної терапії.

Матеріали та методи. У ретроспективному контрольованому дослідженні, що включало 86 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ і вірусний гепатит В і С, вивчено частоту побічних реакцій при одночасному проведенні протитуберкульозної та антиретровірусної терапії після інтенсивної фази хіміотерапії. Методом підбору пар за формою та поширеністю туберкульозного процесу та тяжкістю ВІЛ-інфекції, були поділені на групи: основну (43 особи), у хворих якої на фоні антимікобактеріальної терапії була призначена антиретровірусна терапія та контрольну (43 особи), хворих якої лікували лише протитуберкульозними препаратами.

Результати. Встановлено, що під час інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії побічні реакції виникають у 60,5 % хворих без антиретровірусної терапії та у 69,8 % хворих, які отримували антиретровірусну терапію ($p > 0,05$), переважно за рахунок гепатотоксичних та диспепсичних побічних реакцій від піразинаміду, рифампіцину і ізоніазиду. В більшості випадків побічні реакції були не тяжкими та не потребували зміни або відміни протитуберкульозної терапії або схеми антиретровірусної терапії (відповідно у 9,3 % і 6,9 % хворих, $p > 0,05$). Відсутність вірогідного впливу антиретровірусної терапії на частоту побічних реакцій під час інтенсивної фази хіміотерапії дозволяє не відкладати її призначення на підтримуючу фазу або після завершення основного курсу хіміотерапії. Висновки. У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із високою частотою виникають побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії – в 60,5 % випадках переважно за рахунок гепатотоксичних та диспепсичних побічних реакцій. Антиретровірусна терапія не суттєво збільшує частоту побічних реакцій (на 13,4 %).

Ключові слова: Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, побічні реакції, поєднання протитуберкульозної і антиретровірусної терапії.

ВСТУП

Особливістю лікування хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом є необхідність одночасного призначення протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів [4]. Призначення АРТ протягом інтенсивної фази хіміотерапії підвищує ефективність лікування і збільшує виживання хворих [5, 10]. Однак на практиці АРТ в переважній більшості випадків призначають після завершення основного курсу хіміотерапії з приводу прогресування імунодефіциту, що сприяє розвитку рецидиву туберкульозу [3, 6]. Відкладання призначення АРТ хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ відбувається внаслідок низької ефективності лікування та збільшення частоти побічних реакцій через сумачію токсичної дії антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів [1, 2, 8, 9]. Відсутність АРТ сприяє прогресуванню імунодефіциту та замикає хибне коло щодо несприятливого наслідку захворювання [7].

Метою даного дослідження було вивчення частоти побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ при проведенні одночасно протитуберкульозної та антиретровірусної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений ретроспективний аналіз безпосередніх результатів лікування 86 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Всі хворі, що включені у дослідження методом підбору пар за формою та поширеністю туберкульозного процесу та тяжкістю ВІЛ-інфекції, були поділені на групи: основну (43 особи), у хворих якої на фоні інтенсивної фази хіміотерапії була призначена антиретровірусна терапія та контрольну (43 особи), хворих якої лікували лише протитуберкульозними препаратами. Хворі основної та контрольної груп були ідентичні за

віком, переважали особи від 20 до 40 років, середній вік становив відповідно ($36,7 \pm 1,5$) років та ($34,6 \pm 2,1$) років. Групи спостереження були ідентичні за статтю. Серед загальної кількості хворих переважали чоловіки в обох групах – відповідно 81,4 % та 76,7 % ($p > 0,05$). Групи порівняння були ідентичні згідно випадку туберкульозу. В обох групах переважали хворі з вперше діагнованим туберкульозом легень (ВДТБЛ) (88,4 % та 86,0 %), у решти хворих реєстрували рецидив захворювання – відповідно у 11,6 % та 14,0 %. Туберкульоз легень був у всіх хворих, туберкульоз легень у поєднанні з позалегеневою доквалізацією – відповідно у 30,2 % і 34,9 % (туберкульозний плеврит, туберкульоз лімфатичної системи). У хворих на туберкульоз легень частіше з однаковою частотою була інфільтративна і дисемінована форма захворювання – відповідно у 58,1 % та 41,9 % ($p > 0,05$) проти 60,5 % і 39,5 % хворих контрольної групи ($p > 0,05$), деструкції в легенях визначали відповідно у 28 (65,1 %) та у 25 (58,1 %) хворих ($p > 0,05$), бактеріовиділення методом мікроскопії та посіву мокротиння – відповідно 67,4 % і 74,4 %. Усі пацієнти, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях. В обох групах були пацієнти з III та IV стадіями ВІЛ-інфекції. В обох групах III стадія ВІЛ-інфекції була в 21 випадках (48,8 %), IV стадія – у 22 хворих (43,1 %), $p > 0,05$. Хворі основної та контрольної групи мали супутні вірусні гепатити В або С або В і С відповідно у 86,0 % та 83,7 % випадках ($p > 0,05$). Порівнювалась частота клініко-лабораторних проявів побічних реакцій від хіміотерапії. Серед побічних реакцій на хіміотерапію у хворих обох груп зустрічались наступні: диспепсичні (нудота, блювота, зниження апетиту, діарея); неврологічні (головний біль, запаморочення, збудження, депресія); гепатотоксичні (підвищення АЛТ понад 5 разів за контрольні значення, підвищення рівня білірубіну); алергічні (висипання на шкірі, свербіння шкіри). Інші побічні реакції протягом інтенсивної фази повторного курсу хіміотерапії ми не спостерігали. У одного хворого могло виникати декілька видів побічних реакцій. Найчастіше зустрічали комбінації наступних побічних реакцій – диспепсичні + неврологічні або диспепсичні + гепатотоксичні; гепатотоксичні + алергічні.

У хворих із ВДТБЛ лікування розпочинали за стандартною схемою для I клінічної категорії, як правило, комбінацію 5 протитуберкульозних препаратів для щоденного прийому: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та стрептоміцин. Інтенсивну фазу завершували після припинення бактеріовиділення, але не раніш ніж через 3 міс. В дослідження включили тільки тих пацієнтів, які лікувались не менше 3-х місяців в режимі інтенсивної хіміотерапії. Підтримувальну фазу лікування проводили до повного розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, але не менше 5 міс. Оцінку ефективності лікування туберкульозу проводили після завершення інтенсивної фази хіміотерапії через 3 місяці лікування. Антиретровірусну терапію призначали під час проведення інтенсивної фази хіміотерапії, переважно наприкінці першого місяця лікування (у 31 хворих), у решти хворих – протягом 2-го місяця лікування. У переважній більшості хворих схема лікування включала 1 ННІЗТ (ефавіренз) + 2 НІЗТ (ламівудин + зидовудин) – у 27 (62,8 %) осіб, у решти пацієнтів – 1 посилений ІП (лопіновір/ритоновір) + 2 НІЗТ (ламівудин + зидовудин).

Оцінка достовірності відмінностей вивчалась за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Робота виконана за кошти державного бюджету. Робота виконана за кошти державного бюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Побічні реакції від протитуберкульозної та антиретровірусної терапії виникали у перші 4-8 тижнів лікування. Побічні реакції виникали переважно від протитуберкульозної хіміотерапії, оскільки розвивались ще до призначення АРТ (в у 15 хворих основної групи, що складало 68,2 % від числа хворих, в яких розвинулись побічні реакції). Після приєднання АРТ побічні реакції зареєстрували ще 7 хворих. Причину побічних реакцій, які виникали на фоні прийому протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів, було важко встановити, оскільки вони не були важкими та не призводили до відміни призначеного лікування (переважно диспепсичні та гепатотоксичні). В контрольній групі побічні реакції виникали в такі ж терміни лікування, що і у хворих основної групи, які крім протитуберкульозного лікування отримували ще й антиретровірусну терапію. В більшості випадків побічні реакції були помірні і не призводили до відміни або зміни терапії в обох групах хворих (табл. 1) В обох групах хворих із високою частотою реєстрували побічні реакції – відповідно в 69,8 % та 60,5 % випадках ($p > 0,05$). У хворих основної групи кількість побічних реакцій була на 13,4 % більшою, проте, ця різниця не була вірогідною, $p > 0,05$.

Таблиця 1

Переносимість хіміотерапії хворими на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, які отримували АРТ

Групи хворих	Всього хворих	Побічні реакції			
		Всього		у тому числі з тяжкими проявами	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Основна	43	30	69,8*	3	6,9*
Контрольна	43	26	60,5	4	9,3

Примітка: * міжгрупове значення показників достовірно не відрізняється, $p > 0,05$.

Не виявлено вірогідної міжгрупової відмінності за характером побічних реакцій (табл. 2).

Найчастіше у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ виникали гепатотоксичні реакції – в основній групі у 34,8 % хворих, в контрольній – у 34,8 % хворих ($p > 0,05$). Висока частота гепатотоксичних реакцій, на нашу думку, була пов'язана з супутніми вірусними гепатитами та застосуванням в схемах лікування піразинаміду, що також підтверджується даними літератури [1, 2]. На другому місці за частотою були диспепсичні побічні реакції, які проявлялися нудотою і не призводили до зміни режиму хіміотерапії або схеми антиретровірусної терапії – відповідно у 27,9 % та 23,3 % хворих ($p > 0,05$). У хворих основної групи дещо частіше реєстрували алергічні побічні реакції, проте, вони були пов'язані з прийомом піразинаміду, а не антиретровірусних препаратів.

Найчастіше у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ виникали гепатотоксичні реакції – в основній групі у 34,8 % хворих, в контрольній – у 34,8 % хворих ($p > 0,05$). Висока частота гепатотоксичних реакцій, на нашу думку, була пов'язана з супутніми вірусними гепатитами та застосуванням в схемах лікування піразинаміду, що також підтверджується

даними літератури [1, 2]. На другому місці за частотою були диспепсичні побічні реакції, які проявлялися нудотою і не призводили до зміни режиму хіміотерапії або схеми антиретровірусної терапії – відповідно у 27,9% та 23,3% хворих ($p > 0,05$). У хворих основної групи дещо частіше реєстрували алергічні побічні реакції, проте, вони були пов'язані з прийомом піразинаміду, а не антиретровірусних препаратів. Алергічні реакції усувались призначенням антигістамінних препаратів, в двох випадках – відміною піразинаміду. Гепатотоксичні реакції усувались призначенням гепатотропної та дезінтоксикаційної терапії, в 6- випадках відміною піразинаміду. Найчастіше побічні реакції реєстрували від піразинаміду – гепатотоксичні, диспепсичні, алергічні – у 19 хворих основної групи, що складало 63,3% від числа пацієнтів, в яких розвинулись побічні реакції. В контрольній групі хворих піразинамід викликав побічні реакції у 17 хворих (65,4%). На другому місці за частотою реєстрували побічні реакції від рифампіцину і ізоніазиду – диспепсичні, гепатотоксичні, алергічні та неврологічні побічні реакції – відповідно у 10 (33,3%) та 8 (30,8%) хворих із числа пацієнтів, в яких виникли побічні реакції.

Таблиця 2

Частота та вид побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ протягом інтенсивної фази хіміотерапії

Вид побічних реакцій	Групи хворих				p
	Основна		Контрольна		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Диспепсичні	12	27,9	10	23,3	>0,05
Неврологічні	2	4,6	6	13,9	>0,05
Гепатотоксичні	15	34,8	15	34,8	>0,05
Алергічні	10	23,3	5	11,6	>0,05

Отже, підсумовуючи вищенаведене, можна заключити, що АРТ вірогідно не вплинула на переносимість протитуберкульозної терапії та не призвела до збільшення частоти побічних реакцій. Різниця за більш високою частотою побічних реакцій у хворих основної групи (на 13,4%) не була вірогідною. Значна кількість побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ була обумовлена в даному дослідженні контингентом хворих із супутніми вірусними гепатитами В або С та В і С (відповідно у 88,2% хворих основної групи та у 85,3% хворих контрольної групи), що відповідає даним літератури [10-12].

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження дозволяють заключити, що у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із високою частотою виникають побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії – в 60,5% випадках переважно за рахунок гепатотоксичних та диспепсичних побічних реакцій. Антиретровірусна терапія не суттєво збільшує частоту побічних реакцій (на 13,4%). В більшості випадків побічні реакції були не тяжкими та не потребували зміни або відміни протитуберкульозної терапії або схеми антиретровірусної терапії (у 6,9% і 9,3% хворих).

Література

1. Subbaraman R. et al. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. Clin. Infect. Dis. 2007, 45 (8): 1093-1101.
2. Kim A.A. et al. Adverse Events in HIV-Infected Persons Receiving Antiretroviral Drug Regimens in a Large Urban Slum in Nairobi, Kenya, 2003-2005. J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care. 2007, 6 (3): 206-209.
3. Worodria W. et al. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-Infected patients starting ART. Clin. Develop. Immunol. 2011, 201: 1-9.
4. API TB Consensus Guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. API Consensus Expert Committee. J. Assoc. Physicians India. 2006, 54 (3): 219-234.
5. Burman, W.J., Jones B. E. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001, 164 (16): 7-12.
6. Girardi E. et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. AIDS. 2000, 14: 1985-1991.
7. Sardar P. et al. Intensive phase non-compliance to anti tubercular treatment in patients with HIV-TB co-infection: a hospital-based cross-sectional study. J. Com. Health. 2010, 35 (5): 471-478.
8. Boule A. et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. JAMA. 2008, 6 (5): 530-539.
9. Kesselring A.M. et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS. 2009, 23: 1689-1699.
10. Waisman J.L., Palmero D.J., Alberti F.A. Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy. Medicina. 2001, 61 (6): 810-814.

С.А. Черенько, М.В. Погребная, Л.Я. Манив

Частота и характер побочных реакций от противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ

ГУ „Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины”

Цель. Изучить частоту побочных реакций у больных ко-инфекцией туберкулез / ВИЧ при проведении одновременно противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

Материалы и методы. В ретроспективном контролируемом исследовании, включавшем 86 больных на ко-инфекцией туберкулез / ВИЧ и вирусный гепатит В и С, изучены частоту побочных реакций при одновременном проведении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии после интенсивной фазы химиотерапии. Методом подбора пар по форме и распространенности туберкулезного процесса и тяжестью ВИЧ-инфекции, были разделены на группы: основную (43 человека), при которой на фоне антимикобактериальной терапии была назначена антиретровирусная терапия и контрольную (43 человека), больных которой лечили только противотуберкулезными препаратами.

Результаты. Установлено, что во время интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии побочные реакции возникают у 60,5% больных без антиретровирусной терапии и в 69,8% больных, получавших антиретровирусную терапию ($p > 0,05$),

преимущественно за счет гепатотоксических и диспепсических побочных реакций от пиразинамида, рифампицина и изониазида. В большинстве случаев побочные реакции были не тяжелыми и не нуждались изменения или отмены противотуберкулезной терапии или схемы антиретровирусной терапии (соответственно в 9,3% и 6,9% больных, $p > 0,05$). Отсутствие достоверного влияния антиретровирусной терапии на частоту побочных реакций во время интенсивной фазы химиотерапии позволяет не откладывать ее назначения на поддерживающую фазу или после основного курса химиотерапии.

Выводы. У больных ко-инфекцией туберкулез / ВИЧ с высокой частотой возникают побочные реакции от противотуберкулезной химиотерапии - в 60,5% случаях преимущественно за счет гепатотоксических и диспепсических побочных реакций. Антиретровирусная терапия не существенно увеличивает частоту побочных реакций (на 13,4%).

Ключевые слова: ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, побочные реакции, комбинация противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

S.A. Cheren'ko, M.V. Pohrebna, L.Ya. Maniv

Adverse events during antituberculosis and antiretroviral therapy in patients with tb/hiv co-infection

State Institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Objective. To study the incidence of adverse events in patients with TB/HIV co-infection during both anti-tuberculosis and antiretroviral therapy.

Materials and methods. There was carried out a retrospective controlled investigation involving 86 patients with TB/HIV co-infection and hepatitis B and C to study, the incidence of adverse events, while conducting anti-tuberculosis and antiretroviral therapy after the intensive phase of chemotherapy. Using the method of selection according to the form and extent of tuberculosis and the severity of HIV infection, patients were divided into two groups: main group (43 persons), which included patients who were ordered antiretroviral therapy on the background of antimycobacterial therapy and the control group (43 persons), the patients who were treated only with anti-TB drugs.

Results. There was determined that during the intensive phase of anti-TB chemotherapy adverse events occur in 60.5% of patients without antiretroviral therapy and in 69.8% of patients receiving antiretroviral therapy ($p > 0,05$). It occurs mainly due to the hepatotoxic and dyspeptic adverse events caused by pyrazinamide, rifampicin and isoniazid. In most cases, adverse events were not severe and did not need the anti-TB therapy or antiretroviral therapy (respectively 9.3% and 6.9% of patients, $p > 0,05$) to be changed or discontinued. The absence of significant effects of antiretroviral therapy on the incidence of adverse events during the intensive phase of chemotherapy makes it possible not to postpone its appointment during maintenance phase or after the main course of chemotherapy.

Conclusions. In patients with TB/HIV co-infection there are highly frequent adverse events to TB treatment - in 60.5% of cases, mainly due to the hepatotoxic and dyspeptic adverse events. Antiretroviral therapy does not significantly increase the frequency of adverse events (to 13.4%).

Key words: TB/HIV co-infection, adverse events, combination of anti-tuberculosis and antiretroviral therapy.