

*N.A. Lytvynenko*

## **Appropriateness of using thioamides at the intensive phase of chemotherapy for mdr-tb patients, who were not administered ethionamid (prothionamid) during previous treatment**

**State Institution “National Institute Of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv**

**Aim.** To establish the feasibility of Ethionamid (Prothionamid) during the intensive phase of chemotherapy for MDR-TB patients, who were not administered ethionamid (prothionamid) during the previous treatment.

**Materials and methods.** The results of the treatment of 117 patients with MDR (without extensively drug-resistance), who were not administered Ethionamid (Prothionamid) during the previous treatment, were obtained. All the patients underwent treatment at the National TB Institute in 2006 - 2013. The patients were divided into two comparison groups. The patients of the 1st group (45 cases) were administered 5 effective antiphthisic agents plus Ethionamid (Prothionamid); the patients of the 2nd group (72 cases) were administered 5 effective antiphthisic agents without Ethionamid (Prothionamid).

**Results.** The high treatment efficiency was observed in the patients of the 1st group as compared to that in the patients of the 2nd group: the abacillation was observed in 88.9 % versus 70.8 % of cases, respectively ( $p < 0.05$ ), the side effects (dyspeptic and hepatotoxic) were not significant (increased by 8,6%) ( $p > 0,05$ ); due to that the cost-effectiveness of chemotherapy regimen reduced (402.4 vs. 322.6 UAH).

**Conclusions.** MDR-TB patients should receive 5 effective antiphthisic agents plus Ethionamid (Prothionamid), even though there is MTB resistance to thioamides, in order to increase the effectiveness of the treatment and save public money. The patients who did not receive Ethionamid (Prothionamid) during the previous treatment are directly affected.

**Key words:** chemotherapy, abacillation, multidrug-resistant tuberculosis, thioamides.

*Відомості про автора:*

*Литвиненко Наталія Анатоліївна* – с. н. с. відділення фтизіатрії НІФП НАМН.  
Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275-41-33.

УДК 616.24-002.5:615.015.8-078

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

*С.О. Черенько, Н.В. Гранкіна, Ю.О. Сенько*

## **ДИНАМІКА ПРИПИНЕННЯ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ МУЛЬТИРЕЗИ-СТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

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

**Мета.** Вивчити динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази хіміотерапії для визначення її оптимальної тривалості.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням було 414 хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу, які встановлені із вперше діагностованого туберкульозу. повторних випадків (рецидивів, невідале лікування першого курсу, перерване лікування) та невдалого повторного лікування). Хворих лікували індивідуалізованими режимами хіміотерапії, які включали 6 ефективних препаратів згідно тесту медикаментозної чутливості.

**Результати.** Протягом інтенсивної фази хіміотерапії у 72,7 % хворих на МРТБ припиняється бактеріовиділення, у решти – реєструють невдачу лікування. Бактеріовиділення припиняється в терміни від 1 до 4 місяців у 82 % пацієнтів, у решти 18 % – після 5 місяців інтенсивної фази хіміотерапії. Бактеріовиділення частіше не припиняється або терміни його припинення подовжуються до 5 і більше місяців у 40,4-45,5 % пацієнтів з невдачею повторних курсів хіміотерапії. Встановлений достовірний зв'язок між невдалим лікуванням та подовженими термінами припинення бактеріовиділення з резистентністю МБТ до фторхінолонів, канаміцину та амікацину.

**Висновки.** У 82 % хворих з новими випадками МРТБ бактеріовиділення припиняється до 4 місяців включно, що свідчить на користь 6-ти місячної тривалості інтенсивної фази. 8-ми місячну тривалість інтенсивної фази слід застосовувати у хворих з новими випадками МРТБ, встановлених із випадків невдачі повторних курсів хіміотерапії та при визначенні резистентності МБТ до фторхінолонів, аміноглікозидів, протіонамідів.

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз, тривалість інтенсивної фази хіміотерапії.

### ВСТУП

Хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) лікують за стандартними або індивідуалізованими режимами хіміотерапії (згідно профілю медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу) із застосуванням 5 препаратів I і II ряду в інтенсивну фазу протягом 8 місяців із подальшим переходом на 4-5 препаратів ще 12 місяців [4]. Негативним аспектом поліхіміотерапії є побічні реакції від протитуберкульозних препаратів, які володіють нейро-, ото-, гепато-, а також нефротоксичним ефектами, що також позначається на ефективності лікування пацієнтів і може бути причиною функціональних і органічних порушень [1]. Обмежена кількість протитуберкульозних (5 препаратів I ряду і 5 груп препаратів II ряду) не дозволяє здійснювати корекцію лікування при виникненні побічних реакцій і в багатьох випадках доводиться відмінити препарат або припинити лікування. Такі заходи негативно впливають на результати лікування хворих та сприяють розвитку медикаментозної резистентності [2, 3].

Зважаючи на відсутність доказової бази щодо застосування 8-ми місячної тривалості інтенсивної фази хіміотерапії в лікуванні хворих на МРТБ, **метою** дослідження було вивчити динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази хіміотерапії для визначення її оптимальної тривалості.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

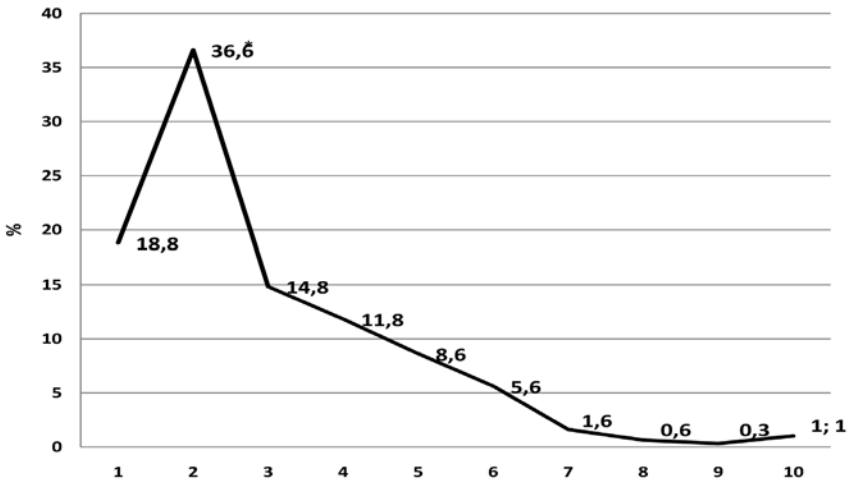
В проспективному дослідженні, яке включало 414 хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу, вивчали динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази 8-ми місячної тривалості. МРТБ був встановлений з наступних випадків туберкульозу: 90 хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ), 193 хворих з повторним лікуванням, з яких 35 хворих були з перерваним лікуванням (ЛПП), 82 хворих – з рецидивами туберкульозу (РТБ), 76 хворих – з невдачею першого курсу хіміотерапії (НЛ I) та 131 хворий з невдачею повторних курсів хіміотерапії (НЛ II, хронічні випадки). Хворі лікувались за індивідуалізованими

режимами хіміотерапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів. В режим хіміотерапії включали 6 ефективних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії. Припиненням бактеріовиділенням вважали отримання 2-х негативних результатів мазка мокротиння з інтервалом не менше 30 днів.

Оцінку наявності зв'язку між невдалим лікуванням та подовженими термінами припинення бактеріовиділення і різними чинниками (випадками захворювання згідно анамнезу попереднього лікування та резистентністю до окремих протитуберкульозних препаратів I і II ряду) проводили за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається (ті чи інші побічні реакції). Якщо значення відношення шансів дорівнює 1, це свідчило про відсутність різниці між порівнюваними групами. Якщо значення відношення шансів для небажаних наслідків менше 1, це свідчить про позитивний вплив даного фактора, направлений на зниження ризику цього наслідку. При низькій частоті події значення відношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо значення відношення шансів більше 1, це свідчило про високий ризик впливу даного фактору, на ознаку, що вивчається. Робота виконана за кошти державного бюджету.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На кінець інтенсивної фази бактеріовиділення припинилось в 301 з них, що становило 72,7 %. В нашому дослідженні бактеріовиділення припинялось в терміни від 1 до 10 міс включно (рис.).



**Рис. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з МРТБ (місяці)**

В більш пізні терміни випадків припинення бактеріовиділення не було – хворі лишались бактеріовиділювачами, реєстрували невдачу лікування. Як свідчать дані рис. бактеріовиділення припиняється переважно впродовж

## ФТИЗИАТРІЯ І ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

перших чотирьох місяців у 82,0 % хворих з достовірно максимальною кількістю пацієнтів в термін 2 міс – у 36,6 % ( $p < 0,05$ ). В терміні після 6 місяців бактеріовиділення припиняється в поодинокі випадках. Ми проаналізували випадки захворювання залежно від анамнезу попереднього лікування у хворих, в яких бактеріовиділення не припиняється та припиняється в терміні від 1 до 4 міс та після 4 (табл.1).

Таблиця 1

**Частота та терміни припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ залежно від випадку туберкульозу на кінець інтенсивної фази хіміотерапії**

Випадки ТБ	Бактеріовиділення припинилось, n = 301				Бактеріовиділення продовжується, n = 113	
	Від 1 до 4 (включно) міс., n = 249		Від 5 до 10 (включно) міс., n = 52		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
ВДТБ	67	26,9	10	19,2	12	10,9*
Повторне лікування	120	48,2	21	40,4	48	43,6
Невдача повторного лікування	62	24,9	21	40,4*	50	45,5*

Примітка: \* показник достовірно відрізняється від такого у хворих, в котрих бактеріовиділення припинилось в терміні до 4 міс,  $p < 0,05$ .

Бактеріовиділення частіше не припиняється або терміни його припинення подовжуються до 5 і більше місяців майже у половини пацієнтів з невдачею повторних курсів, що достовірно відрізняється від показника у хворих з припиненням бактеріовиділення в терміні до 4-х місяців.

Ми вивчили зв'язок між резистентністю до окремих протитуберкульозних препаратів і припиненням бактеріовиділення (табл. 2)

Таблиця 2

**Вплив резистентності МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів на ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення**

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ	Бактеріовиділення не припинилось, n = 110	Бактеріовиділення припинилось, n = 301	ВШ (відношення шансів)	ДІ (довірчий інтервал)
E	90	246	1,0	0,57-1,77
Z	36	137	0,58	0,37-0,92
Ofi	45	36	5,1	3,04-8,53
Km	37	79	1,42	0,89-2,28
Et	68	156	1,72	1,1-2,7

Бактеріовиділення частіше не припиняється або терміни його припинення подовжуються до 5 і більше місяців майже у половини пацієнтів з невдачею повторних курсів, що достовірно відрізняється від показника у хворих з припиненням бактеріовиділення в терміни до 4-х місяців. Серед хворих, в яких бактеріовиділення припинилось в терміни до 4 міс в 75,1 % випадку були особи з новими та повторними випадками туберкульозу.

Ми вивчили вплив резистентності МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів на ефективність лікування за частотою та динамікою припинення бактеріовиділення (табл. 2-3).

Як свідчать дані табл. 2 встановлений сильний зв'язок (ВШ більше 1) з невдалим лікуванням (бактеріовиділення не припинилось) для фторхінолонів, менш сильний для протіонаміду та канаміцину. Невстановлено зв'язку між невдалим лікуванням і резистентністю до етамбутолу та піразинаміду.

Таблиця 3

**Вплив резистентності МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів на ефективність лікування за динамікою припиненням**

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ до	Бактеріовиділення припинилось після 4-х міс., n= 52	Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс (включно), n = 294	ВШ (відношення шансів)	ДІ (довірчий інтервал)
E	21	225	0,07	0,04-0,14
Z	18	119	0,58	0,31-1,08
Ofl	8	28	1,44	0,61-3,34
Km	16	63	1,31	0,68-2,52
Et	35	121	2,18	1,16-4,09

**бактеріовиділення**

Як свідчать дані табл. 3 така ж сама закономірність простежується за зв'язком між резистентністю МБТ до окремих препаратів та термінами припинення бактеріовиділення. Припинення бактеріовиділення в більш пізні терміни (після 5 міс) достовірно пов'язано з резистентністю до цих самих препаратів – фторхінолонів, канаміцину та протіонаміду.

Зважаючи на отримані результати проведеного дослідження, можна заключити, що переважну більшість хворих з новими випадками МРТБ (82 %) можна застосовувати 6 місячну тривалість інтенсивної фази, оскільки в них бактеріовиділення припиняється в терміни до 4 місяців. Подовжувати інтенсивну фазу хіміотерапії до 8 міс слід у пацієнтів з невдачею повторних курсів хіміотерапії та резистентністю МБТ до фторхінолонів, канаміцину та протіонаміду.

**ВИСНОВКИ**

В результаті застосування 6 компонентних індивідуалізованих режимів хіміотерапії у 72,7 % хворих з новими випадками МРТБ припиняється бактеріовиділення, у решти – реєструють невдачу лікування.

Бактеріови-ділення припиняється в терміни від 1 до 4 місяців у 82 % пацієнтів, у решти 18 % – після 5 місяця інтенсивної фази хіміотерапії. Бактеріовиділення частіше не припиняється або терміни його припинення подовжуються до 5 і більше місяців у 40,4-45,5 % пацієнтів з невдачею повторних курсівхімо-терапії. Встановлений достовірний зв'язок між невдалим лікуванням та подовженими термінами припинення бактеріовиділення з резистентністю МБТ до фторхінолонів, канаміцину та протіонаміду. 8-ми місячну тривалість інтенсивної фази хіміотерапії слід застосовувати у хворих з новими випадками МРТБ, що встановлені з випадків невдачі повторних курсів хіміотерапії або при визначенні резистентності до фторхінолонів і аміноглікозидів, протіонаміду.

**Перспектива подальшого розвитку** полягає у вивченні динаміки припинення бактеріовиділення у хворих з розширеною резистентністю для визначення оптимальної тривалості інтенсивної фази хіміотерапії у цієї категорії хворих.

### Література

1. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз / Ю. І. Фещенко [и др.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 8–13].

2. Chang, K. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis : Update 2012 / K. Chang, W. Yew // *Respirology*. – 2013. – Vol. 18. – P. 8–21].

3. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / Evan W. Orenstein [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 153–161.

4. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. – WHO: Geneva, 2011. – 91 p.

**С.А. Черенько, Н.В. Гранкина, Ю.А. Сенько**

## Динамика прекращения бактериовыделения у больных с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

**Цель.** Изучить динамику прекращения бактериовыделения в течении интенсивной фазы химиотерапии для определения ее оптимальной продолжительности.

**Материалы и методы.** Под наблюдением было 414 больных с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза, которые установлены из случаев впервые диагностированного туберкулеза, повторных случаев (рецидив, неудачное лечение первого курса, прерванное лечение) и неудачного повторного лечения. Больных лечили индивидуализированными режимами химиотерапии, включающих 6 эффективных препаратов согласно тесту медикаментозной чувствительности.

**Результаты.** В течение интенсивной фазы химиотерапии у 72,7 % больных МРТБ прекращается бактериовыделение, у остальных – регистрируют неудачу лечения. Бактериовыделение прекращается в сроки от 1 до 4 месяцев у 82 % пациентов, у остальных 18 % – после 5 месяца интенсивной фазы химиотерапии. Бактериовыделение чаще не прекращается или сроки его прекращения удлинняются до 5 и более месяцев у 40,4-45,5 % пациентов с неудачей повторных курсов химиотерапии. Установлена достоверная связь между неудачным лечением и

удлиненними строками прекращения бактериовыделения с резистентностью МБТ к фторхинолонам, канамицину и амикацину.

**Выводы.** У 82 % больных с новыми случаями МРТБ бактериовыделение прекращается до 4 месяцев включительно, что свидетельствует в пользу 6-ти месячной продолжительности интенсивной фазы. 8-ми месячную продолжительность интенсивной фазы следует применять у больных с МРТБ, установленным из случаев неудачи повторных курсов химиотерапии и при определении резистентности МБТ к фторхинолонам, аминогликозидам, протионамиду.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, длительность интенсивной фазы химиотерапии.

*S.A. Cherenko, N.V. Grankina, Y.A. Senko*

## **Abacillation Progression in Patients with New Cases of Multidrug-Resistant Tuberculosis**

**State Institution “National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine”**

**Purpose.** To study abacillation progression in the intensive phase of chemotherapy for determining its optimal duration.

**Materials and methods.** There were examined 414 patients with new cases of multidrug-resistant tuberculosis, included newly diagnosed tuberculosis, recurrent cases (relapse, treatment injury after the first course, treatment discontinued) and recure injury. The patients underwent individualized chemotherapy, which included 6 effective drugs according to the test of drug sensitivity.

**Results.** During the intensive phase of chemotherapy 72,7 % of patients were recorded to have abacillation, all the rest were recorded to have treatment injury. The abacillation was observed in the period from 1 to 4 months in 82 % of patients, and five months later the intensive phase of chemotherapy in the rest (18 %). The absence of abacillation or the terms of abacillation lasted until 5 months and more in 40,4-45,5 % of patients with the refresher courses of chemotherapy. There has been detected a significant correlation between the treatment injury and prolongation of abacillation with MTB resistance to fluoroquinolones, kanamycin and amikacin.

**Conclusions.** The abacillation in 82 % of patients with new cases of MRTB was observed to last within 4 months, that counts in favor of the 6-month duration of the intensive phase. The 8-month duration of the intensive phase should be used in patients with new cases of MRTB who had recure chemotherapy injuries, and the MBT resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides, prothionamide.

**Key words:** MDR TB, term of intensive phase of chemotherapy.

### **Відомості про авторів:**

**Черенько Світлана Олександрівна** – д.мед. н., професор, зав. відділення фтизіатрії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 274-41-33.

**Сенько Юлія Олександрівна** – к. мед. н., с. наук. с. відділення фтизіатрії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 274-41-33.

**Гранкіна Наталія Вячеславівна** – заочний аспірант ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 274-41-33.