

УДК 616.24-002.5.015:8-085.271.065-036.8

РАЗНАТОВСЬКА О.М.¹, ХУДЯКОВ Г.В.², МАКАРОВИЧ А.Г.³

¹Запорізький державний медичний університет

²Софіївська виправна колонія управління Державної пенітенціарної служби України в Запорізькій області (№ 55)

³Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ТЕРИЗУ І ЦИКЛОСЕРИНУ

Резюме. Актуальність. Підвищення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. **Мета дослідження** — порівняти ефективність і переносимість хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень із застосуванням у комплексному лікуванні теризу та циклосерину в інтенсивну фазу лікування. **Матеріали та методи.** Хворі на хіміорезистентний туберкульоз легень були розподілені на 3 групи. Групу 1 становили 50 хворих, яким застосовували циклосерин. До групи 2 увійшли 79 хворих, яким застосовували териз. У контрольній групі було 87 хворих, яким застосовували такі ж режими хіміотерапії без циклосерину та теризу. **Результати.** Вірогідної різниці в ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень між режимами хіміотерапії з включенням у комплексне лікування протитуберкульозних препаратів циклосерину та теризу не встановлено. Застосування у комплексному лікуванні протитуберкульозних препаратів циклосерину та теризу в інтенсивну фазу дозволило підвищити ефективність лікування на 21,6 і 16,2 % відповідно. **Висновок.** Протитуберкульозні препарати циклосерин і териз у комплексному лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень є клінічно ефективними та задовільно переносимими препаратами, що вказує на обґрунтованість їх включення у режими хіміотерапії.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легень, комплексне лікування, териз, циклосерин.

Вступ

Серед сучасних методів лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень головним і найефективнішим є комплексна антимікобактеріальна хіміотерапія [1–3] із застосуванням протитуберкульозних препаратів I, II ряду і резервних, до яких збережена чутливість мікобактерій туберкульозу (МБТ). Терапевтичний ефект терапії направлений на пригнічення розмноження МБТ та їх знищення в організмі хворого [4]. Після чого можливий запуск адаптаційних механізмів, спрямованих на активацію репаративних процесів і створення умов в організмі хворого для клінічного одужання.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [5] включення у хворих на ХРТБ легень до режиму хіміотерапії одного з протитуберкульозних препаратів II ряду — циклосерину (Cs) або теризу (Trz) є обов'язковим.

За Міжнародною анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (АТХ), Cs — це протитуберкульозний засіб, антибіотик (код J04AB01) [6]. Має бактериостатичну та бактерицидну дію. Рівень концентрації в плазмі досягається протягом години. Після прийому всередину він швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту.

Вільно розподіляється в тканинах і рідинах організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Визначається у високій концентрації в легеневій тканині та лімфатичних залозах. Виводиться нирками, визначається в сечі через 30 хвилин після прийому. Приблизно 66 % Cs виводиться у незміненому стані з сечею протягом 24 годин, а 10 % — протягом наступних 48 год. З калом виділяється незначна кількість препарату. Близько 35 % Cs метаболізується. Період напіввиведення становить 8–12 годин.

За Міжнародною АТХ, Trz — це протитуберкульозний засіб, підгрупа — інші протитуберкульозні препарати (код J04AK03) [6]. Trz — синтетичний антибіотик, що є похідним ізоксазолу, широкого спектра дії. Препарат має бактериостатичну дію. При прийомі натще Trz досягає піку плазмової концентрації протягом 2–4 годин, біодоступність становить 70–90 %. Максимальна концентрація в крові Trz досягається

Адреса для листування з авторами:
Разнатовська Олена Миколаївна
E-mail: raznatovskaya.zp@mail.ru

© Разнатовська О.М., Худяков Г.В., Макарович А.Г., 2015

© «Актуальна інфектологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

протягом 2–4 годин. Високі концентрації Tgz створюються в легенях, плевральній рідині, лімфі та ін., 60–70 % препарату виділяється нирками у незмінному вигляді, частина — з калом. Період напіввиведення становить 21 годину, цей час не змінюється при нирковій або печінковій недостатності. Має низький ступінь ниркової недостатності та легко переноситься більшістю пацієнтів, що робить препарат придатним для тривалого застосування, необхідного при лікуванні туберкульозу. Не існує перехресної резистентності з іншими протитуберкульозними препаратами.

Мета дослідження — порівняти ефективність і переносимість хіміотерапії у хворих на ХРТБ легень із застосуванням у комплексному лікуванні теризу і циклосерину в інтенсивну фазу лікування.

Матеріали та методи

Для порівняння ефективності та переносимості хіміотерапії із застосуванням у комплексному лікуванні Cs і Tgz в інтенсивну фазу лікування хворі на ХРТБ легень були розподілені на 3 групи: групу 1 становили 50 хворих, яким застосували Cs, групу 2 — 79 хворих, яким застосували Tgz, контрольну групу — 87 хворих, яким застосували такі самі режими хіміотерапії без застосування Cs і Tgz. Оскільки профілі резистентності серед усіх груп хворих на ХРТБ легень були подібними, то і режими протитуберкульозної хіміотерапії майже не відрізнялись, за винятком Cs та Tgz, що застосовувались у хворих основних груп. Групи порівняння були ідентичні між собою за віком і статтю, тяжкістю специфічного процесу.

У всіх хворих проводили індивідуалізовану хіміотерапію відповідно до УКПМД «Туберкульоз» (наказ

МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [5]. Вказані препарати були включені у режими лікування із застосуванням зареєстрованих в Україні протитуберкульозних препаратів I і II ряду, до яких МБТ були чутливими. Застосовували Cs виробництва «Донг-А Фармасьютікел Ко., Лтд» (Корея) та виробництва «Хелп С.А.» (Греція). Cs призначали одноразово щоденно з розрахунку на 1 кг маси тіла хворого: ≤ 50 кг — 0,5–0,75 мг; > 50 кг — 0,75–1,0 мг. Застосовували Tgz виробництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» (Індія). Tgz призначали одноразово щоденно з розрахунку на 1 кг маси тіла хворого: ≤ 50 кг — 0,5–0,75 мг; > 50 кг — 0,75–1,0 мг. Препарати застосовували протягом інтенсивної фази лікування. Усім хворим проводили комплексне обстеження, що включало: клініко-рентгенологічне обстеження, мікробіологічні дослідження (визначення МБТ методом мікроскопії й методом посіву, визначення чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів). Усі дослідження проводили у терміни, передбачені УКПМД «Туберкульоз» (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [5]. Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результати

При порівнянні показників ефективності хіміотерапії у хворих на ХРТБ легень в інтенсивну фазу лікування (табл. 1) вірогідної відмінності в ефективності лікування між режимами хіміотерапії з включенням Cs і Tgz майже не встановлено. Частота припинення бактеріовиділення при

Таблиця 1. Показники ефективності хіміотерапії у хворих на ХРТБ легень із застосуванням у комплексному лікуванні теризу і циклосерину в інтенсивну фазу лікування

Показник	Контрольна група (n = 87)		Група 1 (n = 50)		Група 2 (n = 79)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота припинення бактеріовиділення	63	72,4	47	94,0	70	88,6
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс.	5,3 ± 0,2		4,2 ± 0,4		4,2 ± 0,4	
Розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях	62	71,2	42	84,0*	68	86,1*
Деструктивні зміни у легенях:						
— зникнення	23	26,4	30	60,0*	45	56,9*
— регресія	39	44,9	12	24,0*	23	29,1*
— збільшення	14	16,1	5	10,0	7	8,8
— без змін	11	12,6	3	16,0*	4	5,2
Середні терміни загоєння деструкцій, міс.	5,9 ± 0,2		5,5 ± 0,4		5,9 ± 0,2	
Задовільна переносимість препарату			49	98,0	79	100,0
Зникнення клініко-лабораторних симптомів	59	67,8	41	82,0	65	82,3

Примітки: * — відмінність показника порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$);

* — відмінність показника між основними групами ($p < 0,05$).

застосуванні Cs була на 5 % вищою, ніж при застосуванні Tz. При цьому під час застосування Cs та Tz вона була вищою порівняно з контрольною групою на 21,2 та 16,2 % відповідно (94 і 88,6 % відповідно проти 72,4 %). Середні терміни припинення бактеріовиділення при застосуванні Cs і Tz між собою не відрізнялись, але були вірогідно скороченими на 1,1 місяця порівняно з контрольною групою ($4,2 \pm 0,4$ місяця проти $5,3 \pm 0,2$ місяця; $p < 0,01$).

При аналізі рентгенологічної картини після завершення інтенсивної фази хіміотерапії встановлено такі особливості. Процес загоєння деструкцій у легенях серед хворих основних груп не відрізнявся (60 % у групі 1 та 56,9 % у групі 2), що вірогідно у 2,2 рази частіше порівняно з контрольною групою (26,4 %; $p < 0,001$). Збільшення деструктивних змін у легенях було незначним і вірогідно нижчим у хворих, яким застосовувались Cs та Tz, порівняно з контрольною групою (у 1,6 та 1,8 рази відповідно). Показник деструктивних змін у легенях без змін найнижчим був у хворих, які отримували Tz (5,2 %), що менше порівняно з хворими на ХРТБ легень, які отримували Cs, — у 3,1 рази ($p < 0,05$) та контрольною групою — у 2,4 рази. Розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях досягнуто частіше у хворих основних груп порівняно з контрольною групою (на 12,8 % у групі 1 та на 14,9 % у групі 2). Середні терміни загоєння деструкцій вірогідно не відрізнялись між групами, проте скорочені на 0,4 місяця були у хворих, які отримували Cs, порівняно з контрольною групою та групою хворих, яким застосовувався Tz.

Задовільна переносимість Tz була у 100 % випадків. У хворих, яким у режимі хіміотерапії застосовувався Cs, задовільна переносимість встановлена у 98 % випадках, а в 1 хворого (2 %) визначалась психоневрологічна реакція (психомоторне збудження, головний біль, виражена агресивність), що стало причиною відміни препарату на 4-му місяці лікування, коли у хворого припинилось бактеріовиділення. Після відміни Cs психоневрологічний стан хворого нормалізувався.

Зникнення клініко-лабораторних симптомів було найбільше досягнуто серед груп хворих, які в комплексному лікуванні отримували Cs (82 %) та Tz (82,3 %), що на 14 % вище порівняно з контрольною групою (67,8 %).

Обговорення

У хворих на ХРТБ легень, які отримували Cs, частота припинення бактеріовиділення була найвищою (94 %), що дозволило підвищити ефективність лікування на 21,2 %, а при застосуванні у комплексному лікуванні Tz частота припинення бактеріовиділення становила 88,6 %, що підвищило ефективність лікування на 16,2 %.

У хворих на ХРТБ легень, яким застосовувались у режимах протитуберкульозної хіміотерапії Cs та Tz, порівняно з контрольною групою визначалися такі зміни. У хворих, які отримували Cs, загоєння деструкцій у легенях досягнуто у 60 % випадків, що вірогідно частіше у 2 рази ($p < 0,001$); середні терміни загоєння деструкцій були скорочені на 0,4 місяця; розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях було досягнуто на 13 % частіше (84 %). При застосуванні у комплексному лікуванні Tz частота загоєння деструкцій у легенях ста-

новила 56,9 %, що вірогідно вище у 2 рази ($p < 0,001$); середні терміни загоєння деструкцій не відрізнялись від контрольної групи та дорівнювали $5,9 \pm 0,2$ місяця; розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях досягнуто на 14,9 % частіше (86,1 %).

Вірогідної різниці в ефективності лікування між режимами хіміотерапії з включенням у комплексне лікування протитуберкульозних препаратів Cs і Tz не встановлено. Частота припинення бактеріовиділення при застосуванні Cs була на 5 % вищою, ніж при застосуванні Tz. Такі показники ефективності лікування, як середні терміни припинення бактеріовиділення, частота загоєння деструкцій і зникнення клініко-лабораторних симптомів, були однаковими.

Висновки

Застосування у комплексному лікуванні хворих на ХРТБ легень протитуберкульозних препаратів циклосерину та теризу в інтенсивну фазу лікування дозволило підвищити ефективність лікування на 21,6 та 16,2 % відповідно. При цьому Tz виявив 100 % задовільну переносимість, а Cs — у 98 % випадків. Тяжка психоневрологічна реакція на Cs, що вимагала відміни препарату, встановлена лише у 2 % випадків на 4-му місяці лікування, коли у хворого припинилось бактеріовиділення, що не вплинуло на показник ефективності лікування.

Протитуберкульозні препарати циклосерин і териз у комплексному лікуванні хворих на ХРТБ легень є клінічно ефективними, задовільно переносимими препаратами, ефективність лікування підвищено на 21,6 та 16,2 % відповідно, що вказує на обґрунтованість їх включення у режими хіміотерапії хворих на ХРТБ легень, до яких чутливі МБТ.

Список літератури

1. Бялик Й.Б. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним мультирезистентним туберкульозом легень / Й.Б. Бялик, С.О. Черенько, В.М. Петренко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2010. — № 1. — С. 43-46.
2. Феценко Ю.І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. Виробниче видання / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник. — К.: Здоров'я, 2013. — 704 с.
3. Черенько С.О. Проблема хіміорезистентного туберкульозу / С.О. Черенько. — Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>
4. Мишин В.Ю. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам / В.Ю. Мишин, О.Г. Комисарова, В.И. Чуканов, А.С. Кононец // Проблемы туберкулеза. — 2009. — № 2. — С. 50-52.
5. Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз». Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. — 139 с.
6. Скакун М.Н. Фармакологія: підручник / М.Н. Скакун, К.А. Посохова. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 740 с.

Отримано 20.09.15 ■

Разнатовская Е.Н.¹, Худяков Г.В.², Макарович А.Г.³

¹Запорожский государственный медицинский университет

²Софиевская исправительная колония управления

Государственной пенитенциарной службы Украины в Запорожской области (№ 55)

³Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЕРИЗА И ЦИКЛОСЕРИНА

Резюме. Актуальность. Повышение эффективности лечения больных химиорезистентным туберкулезом легких. **Цель исследования** — сравнить эффективность и переносимость химиотерапии у больных химиорезистентным туберкулезом легких с применением в комплексном лечении териза и цикloserина в интенсивную фазу лечения. **Материалы и методы.** Больные химиорезистентным туберкулезом легких были разделены на 3 группы. Группу 1 составили 50 больных, которым применяли цикloserин. В группу 2 вошли 79 больных, которым применяли териз. В контрольной группе были 87 больных, которым применяли такие же режимы химиотерапии без цикloserина и териза. **Результаты.** Достоверной разницы в эффективности лечения больных химиорезистентным туберкулезом легких между режимами химиотерапии с включением в комплексное лечение противотуберкулезных препаратов цикloserина и териза не установлено. Применение в комплексном лечении противотуберкулезных препаратов цикloserина и териза в интенсивную фазу позволило повысить эффективность лечения на 21,6 и 16,2 % соответственно. **Вывод.** Противотуберкулезные препараты цикloserин и териз в комплексном лечении больных химиорезистентным туберкулезом легких являются клинически эффективными и удовлетворительно переносимыми препаратами, что указывает на обоснованность их включения в режимы химиотерапии.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез легких, комплексное лечение, териз, цикloserин.

Raznatovska O.M.¹, Khudiakov H.V.², Makarovych A.H.³

¹Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia

²Sofiiivska Penal Colony of the Administration of the State Penitentiary Service of Ukraine in Zaporizhzhia Region (№ 55), Vilniansk

³Zaporizhzhia Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Zaporizhzhia, Ukraine

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS USING TERIZIDONE AND CYCLOSERINE IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT

Summary. Introduction. Improving the efficiency of treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. **Objective** — to compare the efficacy and tolerability of chemotherapy in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis using terizidone and cycloserine in the intensive phase of comprehensive treatment. **Materials and methods.** Patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis were divided into 3 groups. The first group consisted of 50 patients who received cycloserine. The second group included 79 patients who were treated with terizidone. The control group consisted of 87 patients in whom we applied the same chemotherapy regimens without the use of cycloserine and terizidone. **Results.** There was no significant difference in the effectiveness of treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis between the chemotherapy regimens with inclusion in the combined treatment of tuberculosis drugs cycloserine and terizidone. Application of tuberculosis drugs cycloserine and terizidone in the intensive phase of comprehensive treatment increased the efficiency by 21.6 and 16.2 %, respectively. **Conclusion.** Tuberculosis drugs cycloserine and terizidone in the combination therapy of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis are clinically effective and well-tolerable, indicating the validity of their inclusion in chemotherapy regimens.

Key words: drug-resistant pulmonary tuberculosis, comprehensive treatment, terizidone, cycloserine.