

Існуючі можливості підвищення ефективності лікування туберкульозу

Фещенко Ю.І.¹, Гуменюк М.І.¹, Королюк О.Я.²

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

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

ВСТУП. За даними ВООЗ, туберкульоз залишається однією з 10 основних причин смертності у світі. Існують певні особливості збудника, терапії та індивідуальні особливості пацієнтів, які створюють перешкоди для ефективного лікування захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Ретроспективний аналіз літературних джерел – рекомендацій, наукових статей та статистичних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ. Огляд літературних даних показав особливості збудника, особливості з боку пацієнтів та можливі недоліки лікування, які є причиною недостатньої його ефективності та фактором ризику виникнення хіміорезистентності у *M.tuberculosis*. Недостатня ефективність лікування була описана у пацієнтів з низькою прихильністю до лікування пероральними протитуберкульозними препаратами, наявністю супутніх патологій, з низьким рівнем кишкової проникності пероральних препаратів та у хворих з важкими формами туберкульозу. У всіх таких хворих відмічався високий рівень смертності при лікуванні стандартними режимами з використанням пероральних препаратів.

ВИСНОВКИ. Для вирішення проблем низької ефективності лікування ТБ у вказаних категорій хворих необхідні заходи, спрямовані на максимальне усунення перерахованих в статті причин, з метою оптимізації схем лікування відповідно до особливостей і потреб пацієнта, зважаючи на особливості мікобактерії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мікобактерія, резистентність, важкі форми туберкульозу, мальабсорбція, внутрішньовенні протитуберкульозні препарати.

Existing opportunities to increase the effectiveness of tuberculosis treatment

Feshchenko Y.I.¹, Gumeniuk M.I.¹, Korolyuk O.Ya.²

1. State Enterprise "National Institute for Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

2. Lviv national Danil Galitsky Medical University.

INTRODUCTION. According to the WHO, tuberculosis remains one of the 10 leading causes of death in the world. Certain features of the pathogen, peculiarities of treatment regimens and some individual characteristics of patients create barriers to the effective treatment of the disease.

MATERIALS AND METHODS. Retrospective analysis of literary sources - recommendations, scientific articles and statistical data.

RESULTS. A review of the literature data showed features of the pathogen, patient-related problems and possible omissions in treatment regimens, that may be the cause of treatment effectiveness lack and a risk factor for the emergence of drug resistance in *M. tuberculosis*. Insufficient efficacy of treatment was described in patients with low adherence to treatment with oral anti-TB drugs, the presence of comorbidities, with a low level of intestinal permeability of oral medications and in patients with severe forms of tuberculosis. All these patients had a high mortality rate when treated within standard regimens using oral medications.

CONCLUSIONS. To solve the problems of low TB treatment efficiency in these categories of patients, the necessary measures are aimed at maximizing the elimination of causes listed in the article in order to optimize treatment regimens in accordance with the patient's characteristics and needs, taking into account the peculiarities of mycobacteria.

KEY WORDS: mycobacterium, resistance, severe tuberculosis, malabsorption, intravenous anti-tuberculosis drugs.

Существующие возможности повышения эффективности лечения туберкулеза

Фещенко Ю.И.¹, Гуменюк Н.И.¹, Королюк О.Я.²

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

2. Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого.

DOI: 10.32902/2663-0338-2018-18-1-6-12

ВВЕДЕНИЕ. По данным ВОЗ, туберкулез остается одной из 10 основных причин смертности в мире. Существуют определенные особенности возбудителя, терапии и индивидуальные особенности пациентов, которые создают препятствия для эффективного лечения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективный анализ литературных источников - рекомендаций, научных статей и статистических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обзор литературных данных показал особенности возбудителя, особенности со стороны пациентов и возможные упущения в лечении, которые являются причиной недостаточной его эффективности и фактором риска возникновения химиорезистентности в *M.tuberculosis*. Недостаточная эффективность лечения была описана у пациентов с низкой приверженностью к лечению пероральными противотуберкулезными препаратами, наличием сопутствующих патологий, с низким уровнем кишечной проницаемости пероральных препаратов и у больных с тяжелыми формами туберкулеза. У всех таких больных отмечался высокий уровень смертности при лечении стандартными режимами с использованием пероральных препаратов.

ВЫВОДЫ. Для решения проблем низкой эффективности лечения ТБ указанных категорий больных необходимы меры, направленные на максимальное устранение перечисленных в статье причин, с целью оптимизации схем лечения в соответствии с особенностями и потребностями пациента, учитывая особенности микобактерии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микобактерия, резистентность, тяжелые формы туберкулеза, мальабсорбция, внутривенные противотуберкулезные препараты.

За даними ВООЗ кожен третій житель планети інфікований мікобактеріями туберкульозу (МБТ) [1]. Не зважаючи на те, що показники захворюваності на туберкульоз (ТБ) є стабільними або дещо зменшуються, загальна кількість нових випадків хвороби у світі продовжує зростати: у 2015 році 6,1 мільйони, у 2016 – 6,3 мільйони. У 2016 від ТБ померло 1,3 мільйони людей без ВІЛ-інфекції та 345 тисяч ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Це дев'ята провідна причина смерті в усьому світі [2].

Такі дані вказують, що ТБ залишається актуальною проблемою у світі, незважаючи на його тривале вивчення та статус потенційно виліковного захворювання.

Підвищення вірулентності збудника та резистентності до лікування, поява пацієнтів із швидким прогресуванням ТБ, зменшення матеріально-технічного забезпечення протитуберкульозних закладів у країнах з нижчим економічним статусом призводять до зниження ефективності лікування. Це зумовлює потребу перегляду існуючої тактики лікування хворих на ТБ. Складність лікування ТБ може бути обумовлена трьома групами чинників: особливостями збудника, особливостями пацієнта та особливостями терапії, висвітленню яких буде присвячений цей огляд.

Особливості збудника

- Повільний ріст та внутрішньоклітинна локалізація;
- Здатність переходити в дормантні нереплікативні форми з тривалою відсутністю росту;
- Активізація за сприятливих умов, наприклад при розпаді легеневої тканини з формуванням порожнини. Достатня кількість кисню та поживних речовин, нейтральне чи лужне значення рН, оптимальна температура дозволяє МБТ ділитися приблизно кожні 20 годин, що значно збільшує кількість МБТ в ураженому органі за короткий час;
- Здатність гематолімфогенного проникнення у будь-який орган;
- Природна резистентність до протитуберкульозних препаратів (ПТП);
- Швидкий розвиток набутої резистентності до ПТП.

Значна товщина клітинної стінки МБТ та велика кількість ліпідів у її мембрані та цитоплазмі з одного боку забезпечують стійкість до хімічних впливів, а з іншого – легке проникнення всередину клітин, насамперед макрофагів, де збудник міститься у фагосомах. Перебуваючи у фагосомі, мікроорганізм здатний уникнути антимікробного впливу лізосоми макрофага [3].

Внутрішньоклітинна локалізація не лише захищає МБТ від дії антитіл та імунокомпетентних клітин, а й суттєво знижує ефективність ПТП, оскільки необхідність подолання кількох мембранних бар'єрів зумовлює низьку концентрацію препаратів у місці контакту з бактерією. Недостатній парціальний тиск кисню та кисле середовище у цитоплазмі макрофагів порушує обмінні процеси МБТ та сповільнює їх поділ. У гранульомах, де недостатньо кисню, збудник також переходить у нереплікативну форму [4]. Тому при гіпоксії МБТ стають стійкими до дії антиметаболітів, насамперед інгібіторів синтезу клітинної стінки.

Збудник ТБ має ряд унікальних особливостей, не притаманних іншим видам бактерій. Зокрема, в геномі МБТ гени рибосомальної 16S РНК і 23S РНК однокопійні. З одного боку, це зумовлює повільний ріст МБТ, але з іншого боку для формування резистентного фенотипу достатньо однієї мутації у відповідному гені. У мікроорганізмів з множинними копіями рибосомальних генів для формування такого фенотипу необхідна мутація у кожній копії [5]. Натомість у МБТ виявлено багато генів, відповідальних за утворення білків, що забезпечують її проникнення всередину клітин господаря та внутрішньоклітинне існування, а також багаторазове дублювання ключових ферментних систем. Внаслідок генних мутацій обмінні процеси МБТ переходять на дублюючий шлях. При цьому біохімічна реакція, що є мішенню для конкретного препарату втрачає важливість для життєдіяльності бактерій [6]. Такі властивості МБТ є передумовами виникнення резистентності до лікування.

Для накопичення енергії, необхідної для розмноження, МБТ повинна активізуватися. У зв'язку з аеробним метаболізмом, найбільш сприятливими умовами для цього є розпад легеневої тканини. Процес поділу завжди проходить

на піку метаболізму. Саме тоді бацила найбільш вразлива до дії антиметаболітів – антибіотиків та хіміопрепаратів, що вбудовуються у ферментні системи МБТ та порушують обмін речовин. Руйнівний ефект залежить також від дози та тривалості дії антиметаболіту. Якщо рівень метаболізму МБТ низький або кількість препарату незначна, то мікроорганізм не гине, а переходить у персистоючу форму. За цих умов навіть комбінація кількох ПТП не вбиває бактерію, але може бути потенційно небезпечною як для пацієнта внаслідок токсичних впливів, так і для суспільства через виникнення резистентності та надмірні витрати на малоефективне лікування.

Імовірність виникнення спонтанних мутацій у природних штамів МБТ, які ніколи не контактували з ПТП, дуже низька [7]. Більш небезпечною є набута резистентність, пов'язана із спонтанними мутаціями, що виникають внаслідок нераціональної терапії [8]. Так, монотерапія знищує чутливі до даного препарату МБТ, але резистентні мікроорганізми накопичуються; за декілька тижнів вони зможуть викликати клінічні прояви резистентного ТБ. Зміна препарату викличе селекцію бацил, що будуть стійкими до і до попереднього препарату, й до нового [9]. Накопичення таких мутацій лежить в основі розвитку мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), що має набагато важчий перебіг та вищий рівень смертності [10].

У 2016 році було зареєстровано 600 000 нових випадків стійкості до рифампіцину, серед яких у 490 000 діагностовано МРТБ, що визначається як стійкість як до двох найбільш ефективних препаратів першої лінії – рифампіцину та ізоніазиду. Найвищу частоту МРТБ виявлено в Індії, Китаї та Російській Федерації, що в сумі складає 47% усіх випадків у світі [2]. За останні 10 років все частіше зустрічаються штами з резистентністю до майже всіх сучасних ПТП [11].

Особливості пов'язані з пацієнтами

Якщо розглядати проблеми низької ефективності лікування, пов'язані з пацієнтами, слід виділити наступні чинники:

- Низький рівень обізнаності про шляхи передачі, механізми зараження, перебіг, ускладнення та можливі наслідки ТБ;
- Низька прихильність до лікування, насамперед коли мова йде про тривале застосування кількох пероральних ПТП. Особливо це стосується пацієнтів похилого віку та хворих на депресію, частота якої у світі постійно збільшується;
- Тяжкі форми ТБ: дисемінований ТБ, туберкульозний менінгоенцефаліт;
- Супутні захворювання та прояви побічної дії ПТП, що вимагають зменшення їх дози чи повної відміни
- Мальабсорбція ПТП;
- Супутні порушення імунної системи – найчастіше коінфекція ВІЛ, вірусами гепатитів В і С.

Після інфікування ризик виникнення активного ТБ впродовж життя складає 5–10% в осіб без імунодефіциту та 10% на рік у ВІЛ-інфікованих осіб. Ризик активного ТБ та смертність суттєво підвищують недоїдання, алкоголізм, куріння, вживання психоактивних речовин, цукровий діабет, злоякісні пухлини, травми голови, кортикостероїди, перебування у виправних закладах чи установах довготривалої медичної допомоги [12].

У зв'язку з поганим прогнозом і високим рівнем смертності особливої уваги заслуговують пацієнти з тяжким перебігом ТБ. Дисемінований ТБ виникає внаслідок лімфогематогенного поширення МБТ та включає міліарний ТБ легень (двобічне симетричне ураження з численними гранульомами діаметром 1-2 мм) або ураження кісткового мозку, печінки чи ≥ 2 анатомічно непов'язаних ділянок [13]. Захворювання обумовлене порушеннями клітинного імунітету, виникає на тлі латентного ТБ чи нещодавнього інфікування та може мати гострий, підгострий або хронічний перебіг. Діагностичний підхід до пацієнтів з дисемінованим ТБ не є стандартизованим [14]. Симптоми часто неспецифічні, з переважанням системних проявів, що значно утруднює діагностику, особливо за відсутності рентгенологічних змін у легенях. Тому від 33 до 80% випадків дисемінованого ТБ діагностуються лише при автопсії [15]. Затримка лікування навіть на тиждень суттєво підвищує рівень смертності цієї категорії пацієнтів [16]. Цікаво, що у підгрупі пацієнтів з супутньою ВІЛ-інфекцією ТБ переважно діагностували вчасно, і прогноз у них був кращим, ніж у пацієнтів без ВІЛ-інфекції [17]. Загальновідомо, що ТБ інфекція – сателіт імунодефіциту, тому у ВІЛ-інфікованих є більша настороженість щодо ТБ, що спрощує діагностику. Крім того, при супутній ВІЛ-інфекції міліарний ТБ легень виявляється майже у 70% пацієнтів, тоді як у пацієнтів без ВІЛ-інфекції – лише у 37,5% [18]. За відсутності ВІЛ-інфекції у кожного четвертого пацієнта втягуються серозні оболонки – асцит, плевральний чи перикардальний випіт, що можуть виникати при термінальній стадії хронічної хвороби нирок, цирозі печінки, злоякісних пухлинах, що також відтерміновує діагностику та лікування. Цінне діагностичне значення має біопсія плеври та очеревини, оскільки дозволяє швидше встановити діагноз у порівнянні з культурою випоту. З іншого боку біопсія не завжди можлива через технічну складність та ризик кровотечі [17].

Найтяжчою формою ТБ є ураження центральної нервової системи – туберкульозний менінгіт чи менінгоенцефаліт, що крім оболонок уражає різні структури головного мозку [19]. Його частота складає 0,7–2% усіх випадків ТБ та 6,2–9,1% від усіх форм позалегенового ТБ в країнах Європи до майже чверті серед всіх випадків ТБ в країнах Африки та Азії. [20].

Через високу смертність, тяжкі ускладнення та інвалідизуючі неврологічні порушення вирішальне значення має рання діагностика та ефективна терапія. Перевага віддається ПТП, що добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин, високі дози етамбутолу, етіонамід, циклосерин, амікацин, фторхінолони та пара-аміносаліцилова кислота (ПАСК). На сьогодні ендолюмбальне введення препаратів не практикується. За умов порушення свідомості чи ковтального рефлексу ентеральне призначення ПТП стає проблематичним. Відкрите рандомізоване контрольоване дослідження 2-ої фази показало безпечність інтенсифікованого лікування таких пацієнтів високими дозами рифампіцину та моксифлоксацину протягом перших 2 тижнів, а також краще 6-місячне виживання пацієнтів з тяжкими проявами хвороби на фоні в/в введення високих доз рифампіцину – 65% проти 35% у групі пероральної терапії [21].

Приблизно у 1,5% госпіталізованих дорослих з активним ТБ виникають ускладнення, що вимагають лікування

в умовах інтенсивної терапії, насамперед тяжка дихальна недостатність [22]. Рівень смертності у цих пацієнтів може сягати 60–80% [23]. Аналіз причин смерті хворих на ТБ показав, що близько половини випадків зумовлені безпосередньо ТБ: масивне ураження легень з дихальною недостатністю 75%, МРТБ 16,6%, кровохаркання / легенева кровотеча 8,3%, У решті випадків смерть викликали супутні захворювання: серцево-судинні хвороби (31,8%), артеріальна гіпертензія та ХОЗЛ (по 18,2%), цироз печінки та деменція (по 4,5%). Якщо причиною смерті був ТБ, то середня тривалість виживання складала 14,9 днів, у разі коморбідних станів – 27 днів ($p < 0,001$) [12]. Таким чином, хворі у відділеннях інтенсивної терапії з гострими коморбідностями помирають протягом перших 30 днів, тож вони потребують більш інтенсивного лікування, ніж стандартна пероральна терапія відповідно до існуючих клінічних рекомендацій.

Дослідження фармакокінетичного профілю комбінації з фіксованою дозою рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду та етамбутолу, що дозували відповідно до маси тіла і вводили через назогастральний зонд хворим на ТБ, які перебували у відділенні інтенсивної терапії виявило субтерапевтичні концентрації рифампіцину в плазмі крові у 60% пацієнтів, що асоціювалося з вищими показниками за шкалою APACHE II та нижчою швидкістю клубочкової фільтрації у порівнянні з пацієнтами, в яких концентрація рифампіцину досягала терапевтичних рівнів. Інші компоненти фіксованої комбінації також не досягали терапевтичних рівнів, за винятком піразинаміду [24].

Підвищення дози рифампіцину, або його парентеральне введення збільшували ефективність лікування. [25].

Недостатні терапевтичні концентрації пероральних ПТП часто виявляють не лише у пацієнтів з тяжким перебігом ТБ. Так, рівні рифампіцину < 8 мкг/л виявлено у 64% хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції, в яких не спостерігалось належного ефекту від стандартної терапії [26], тоді як серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів – у 84% випадків [27]. Є також повідомлення про субтерапевтичні рівні інших препаратів, зокрема етамбутолу у жінок, пацієнтів з рецидивами ТБ та ВІЛ-інфікованих [28].

Найчастіше ця проблема зумовлена синдромом мальабсорбції. Дослідження кишкової проникності шляхом визначення екскреції лактулози/маннітолу з сечею виявило значні порушення у хворих на ТБ у порівнянні зі здоровими добровольцями. Внаслідок зниження абсорбційної здатності кишечника сироваткові концентрації рифампіцину та ізоніазиду були значно нижчими за очікувані рівні (8-24 та 3-6 мкг/мл відповідно) практично у всіх хворих на ТБ [29]. Оцінка функції кишкового бар'єру за відсотком екскреції маннітолу виявила суттєво нижчі показники у групі з МРТБ порівняно із хворими на ТБ зі збереженою чутливістю до препаратів та здоровими особами (13,18 проти 16,03 та 16,61 відповідно, обидва $p < 0,05$). Як наслідок, пікові концентрації рифампіцину у хворих на ТБ були значно нижчими, ніж у здорових добровольців [30].

Причинами мальабсорбції може бути як туберкульозна інфекція, так і негативний вплив пероральних ПТП на шлунково-кишковий тракт та гепато-біліарну систему [31]. Ризик порушень всмоктування суттєво вищий у ВІЛ-інфікованих осіб, у котрих низька концентрація ПТП в сироватці крові спостерігається навіть за відсутності клінічних

проявів мальабсорбції [32]. Менш висвітлені в літературі механізми мальабсорбції у пацієнтів без імунодефіциту. Серед причин, що порушують засвоєння ліків, можна виділити наступні:

- 1) гіпоальбумінемія при недостатньому харчуванні, гепато-ренальних хворобах;
- 2) ТБ шлунково-кишкового тракту;
- 3) супутні хвороби травної системи, в тому числі і несприятливі медикаментозні впливи: шлункова ахлоргідрія, інфекційний гастроентерит, глютеніт ентеропатія, неспецифічні запальні хвороби кишечника, пострезекційні стани, секреторна недостатність підшлункової залози, порушення виділення жовчі, холестатичний гепатит;
- 4) інші стани, що можуть бути порушувати всмоктування: похилий вік, алкоголізм, гіпертиреоз, цукровий діабет, амілоїдоз, системний склероз, автономна невротія, нейрофіброматоз [33, 34, 35].

Мальабсорбцію слід підозрювати за відсутності позитивної відповіді на адекватну терапію, проведення якої контролюється медичним персоналом та виключає імовірність невживання ліків. Оскільки порушення всмоктування спричиняють багато різних станів, таких пацієнтів слід обстежити для виявлення найбільш поширених причин та одночасно визначити рівні ПТП в крові [36]. Проте, навіть точне встановлення етіології здебільшого не призводить до ліквідації мальабсорбції, навіть за умови клінічного покращення на тлі замісної терапії. Застосування вищих доз ентеральних ПТП рідко підвищує ефективність лікування у таких хворих. Натомість це призводить до підвищення токсичності, що ще більше погіршує всмоктування та викликає подальше зниження концентрації хіміопрепаратів в крові. Кращим виходом з цієї ситуації є парентеральне введення препаратів.

Порушення всмоктування більш, ніж одного препарату спричиняє неефективність лікування, несприятливі клінічні наслідки, прогресування хвороби та підвищує ризик МРТБ [2, 29, 33]. У деяких регіонах більше 20% нових випадків хвороби класифікують як МРТБ, майже 10% якого є туберкульозом з розширеною резистентністю (XDR-TB) [37].

Особливості терапії

Терапевтична ефективність ПТП залежить від їх концентрації в крові та в місці специфічного запалення. Дозування препаратів здійснюється з розрахунку на масу тіла пацієнта, однак досягнення їх оптимальної концентрації в крові та легеневій тканині залежить від багатьох чинників. Як згадувалося вище, хвороби шлунково-кишкового тракту і сам ТБ зменшують всмоктування ПТП. Вживання ліків після їжі знижує середні показники максимальних концентрацій ізоніазиду на 40,6%, рифампіцину на 40,2%, етамбутолу на 34,4% та піразинаміду на 24,4% та здовжує час їх досягнення на 78,1%, 151,3%, 41,4% та 148,9% відповідно [38]. Ступінь всмоктування ліків залежить і від характеру їжі, наприклад високий вміст жиру зменшує пікову концентрацію рифампіцину в крові на 36% і майже удвічі подовжує час її досягнення [39]. Далі препарати проходять етап первинної інактивації в печінці. Ще однією причиною часткової втрати активності є зв'язування з білками крові, внаслідок чого препарати виводяться з організму в незміненому вигляді [40, 41]. Визначення зв'язування рифампіцину, ізоніазиду,

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

піразинаміду та етамбутолу з білками крові методом ультрафільтрації виявило такі середні значення і коливання: 88% (72–91%), 14% (0–34%), 1% (0–7%) та 12% (4–24%) відповідно [42].

Проведення повноцінної хіміотерапії обмежується також побічними ефектами ПТП. Багатомісячне щоденне вживання пероральних ліків часто викликає ускладнення, насамперед токсичні гепатити, що вимагають зменшення дози чи відміни препаратів та можуть бути причиною смерті [43]. У таких випадках ефективність терапії суттєво знижується. Таким чином, ентеральна хіміотерапія не може бути терапією вибору за наявності факторів, що знижують біодоступність препаратів: блювання, діарея, ефекти початкового проходження через печінку та індукції кишкових ферментів, морфо-функціональні порушення шлунково-кишкового тракту, прояви побічної дії. Додавання замісної ферментної терапії не завжди покращує біодоступність. Тому доброю альтернативою є в/в введення частини ПТП, що забезпечує практично 100% біодоступність та добру клінічну, мікробіологічну та рентгенологічну динаміку [44]. Ряд досліджень вказують, що додавання в інтенсивній фазі навіть одного парентерального ПТП підвищує ефективність лікування [45,46,47].

Вагомою проблемою на сьогодні є МРТБ. Якщо у закритому вогнищі діаметром 2,5 см є близько 100 МБТ, то імовірність присутності хоча б однієї резистентної мікобактерії досить низька, натомість у свіжій порожнині розпаду такого ж діаметру може бути до 100 мільйонів МБТ, серед яких від 100 до 10000 бацил будуть стійкими до

ізоніазиду і 1 до рифампіцину. Тому для повного знищення МБТ у закритому вогнищі буде достатньо 2 препаратів, тоді як лікування пацієнтів з відкритим вогнищем вимагає комбінації ≥ 3 ПТП. Цього можна досягти лише за умов використання виключно препаратів з бактерицидною дією із забезпеченням їх терапевтичних концентрацій без перевищення їх допустимих добових доз. Важливо, щоб усі хіміопрепарати були доставлені до збудника у максимальній концентрації одночасно, що досягається різними способами їх введення, дотримуючись при цьому правильної послідовності. Для прикладу, спочатку рифампіцин, піразинамід чи етамбутол перорально, через 1 годину стрептоміцин внутрішньом'язово, ще через 30 хвилин в/в інфузія ізоніазиду. Якщо порядок введення препаратів змінити, то ефективність лікування суттєво зменшиться, оскільки частина вразливих до хіміотерапії активних МБТ може перейти у дормантний стан, у якому бактерицидного ефекту досягнути неможливо. Бактерицидна терапія особливо показана наступним категоріям пацієнтів: вперше виявлений ТБ легень у фазі інфільтрації та розпаду, особливо за умов масивного ураження з наявністю казеозних чи множинних деструктивних вогнищ; загострення та рецидиви ТБ легень; вперше виявлений ТБ легень у пацієнтів із загостренням супутніх захворювань ШКТ, що унеможливорює оральне застосування ПТП; МРТБ; низька прихильність до тривалого лікування таблетованими препаратами; підготовка до хірургічних втручань, пацієнти з порушеннями психічного статусу та депресією.

Табл. 1. Препарати для бактерицидної терапії в інтермітуючому режимі двічі на тиждень

Препарат, механізм дії	Разове дозування та спосіб введення	Примітки
Препарати I ряду		
Ізоніазид – пригнічення синтезу довголанцюгових міколієвих кислот, які є компонентами клітинної оболонки мікобактерій	12-14 мг/кг маси тіла; в/в інфузія у 150-200 мл 0,9% NaCl зі швидкістю 60 крапель / 1 хв.	Через 1 годину після в/в введення концентрація в легенях у 2-4 рази вища за мінімальний бактерицидний рівень та у 2,8 разів вища, ніж після прийому per os (18,5 проти 6,8 мкг/мл). Частота побічних реакцій 3-3,5%.
Етамбутол – пригнічення синтезу РНК і білків, взаємодія з іонами двовалентних біометалів, порушення структури рибосом та пригнічення інтенсивності ліпідного обміну.	15 мг/кг маси тіла в/в	При такому дозуванні після в/в введення концентрація в плазмі 15,4 мкг/мл, тоді як після прийому цієї дози per os 3,25-5,62 мкг/мл. Впливає на стійкі до стрептоміцину, ізоніазиду, ПАСК, етіонаміду та канаміцину МБТ.
Рифампіцин – пригнічення синтезу РНК	450-600 мг/добу в/в інфузія 150 мг на 150-200 мл 5% розчину глюкози зі швидкістю 60 крапель / 1 хв.	Після в/в введення максимальний рівень в легенях досягається відразу після інфузії, при ентеральному – через 2-2,5 години. Після в/в введення концентрація в плазмі 22,9 мкг/мл, після прийому per os 8,9 мкг/мл. Частота побічних реакцій при в/в введенні – рідко, при ентеральному – у 13-14%.
Препарати II ряду		
ПАСК – натрію аміносаліцилат пригнічує синтез фолієвої кислоти та утворення компоненту клітинної стінки мікобактерію, що зменшує здатність МБТ захоплювати залізо	3% розчин 400-450 мл в/в інфузія	Через 2,5 години після в/в введення концентрація в крові у 3-4 рази вища, ніж при прийомі per os та зберігається 12-14 годин. Корисний при МРТБ, вогнищевому, інфільтративному та дисемінованому ТБ легень; протизапальна та антифібротична дія, покращує проникнення інших препаратів у патологічне вогнище, зменшує інактивізацію ізоніазиду

Примітки: в/в – внутрішньовено; в/м – внутрішньом'язово; per os – перорально.

Внутрішньовенне введення хіміопрепаратів при ТБ широко застосовувалося в світі у 60-80-ті роки. Однак, у зв'язку із задовільними результатами лікування почали віддавати перевагу таблетованим формам. З 1990-х спостерігається нова хвиля підвищення захворюваності на ТБ. У зв'язку з цим у спільних рекомендаціях Американського торакального товариства, Центру контролю за захворюванням та Американського товариства інфекційних захворювань 2003 року обумовлено необхідність застосування інфузійних форм ПТП у важко хворих на ТБ та при порушеннях всмоктування [48]. Прошло понад 15 років, а ці форми ліків так і залишилися недоступними у багатьох країнах з високим навантаженням ТБ. Зокрема, в Україні обмежено доступні внутрішньовенні форми препаратів I ряду (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол), а також фторхінолони, лінезолід та ПАСК. Відповідно до рекомендацій ВООЗ 2016 року інфузійні препарати повинні бути зарезервованими для вказаних категорій пацієнтів [49]. Але до сьогодні немає чітких клінічних рекомендацій щодо їх дозування, тривалості лікування та особливостей застосування.

Переваги внутрішньовенної терапії:

- Кращий терапевтичний ефект;
- Зменшення витрат на лікування;
- Можливість застосування в умовах відділення інтенсивної терапії, стаціонару та амбулаторно;

- 100% біодоступність;
- Швидке досягнення високих концентрацій препарату у вогнищах інфекції, незалежно від стану травного тракту, особливостей дієти та супутніх захворювань;
- Можливість інтенсифікації лікування за необхідності;
- Абсолютний контроль лікування з мінімізацією поганого комплаєнсу чи переривання терапії, раннім виявленням побічних ефектів;
- Точне дозування препаратів;
- Зменшення частоти проявів побічної дії шляхом застосування інтермітуючого режиму двічі на тиждень (табл. 1) [50,51]. Ця методика особливо показана пацієнтам з поганою переносимістю стандартної терапії, супутньою патологією шлунково-кишкового тракту, ко-інфекцією (гепатити В і С), алкогольним ураженням печінки та цукровим діабетом.

Таким чином, для вирішення проблемних питань лікування ТБ необхідні заходи, спрямовані на те, щоб усі пацієнти отримували адекватне лікування відповідно до їх стану. В країнах з високим навантаженням ТБ слід забезпечити краще постачання інфузійних форм препаратів. Необхідно створити міжнародні рекомендації з чіткими вказівками про показання до внутрішньовенної терапії, дозування препаратів, тривалість і особливості їх застосування.

REFERENCES / ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization (WHO), 2006. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. Geneva: WHO.
2. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Saviola B. Mycobacterium tuberculosis adaptation to survival in a human host. In: Mahboub BH, Vats MG, ed. Tuberculosis: current issues in diagnosis and management. InTech; 2013: 3–18.
4. Tuberculous granulomas are hypoxic in guinea pigs, rabbits, and nonhuman primates. / Via L.E., Lin P.L., Ray S.M., [et al.] // Infect Immun. – 2008. – Vol. 76(6). – P. 2333–2340.
5. Cole S. T. Mycobacterium tuberculosis: drug-resistance mechanisms // Trends Microbiol. – 1994. – Vol. 2(10). – P. 411–416; Musser J. M. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8(4). – P. 496–514.
6. L. Nguyen. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: an update. // Arch Toxicol. – 2016. – Vol. 90(7). – P. 1585–1604.
7. Starke J. R. Drug-resistance in tuberculosis: Mechanisms and prevention // Pediatr. Pulmonol. – 1997. – Vol. 16. – P. 154–156.
8. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives. // Emerg. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 4(2). – P. 195–209, Riska P. F., Jacobs W. R., Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. // Intern. J. Tubercul. Lung Dis. – 2000. – Vol. 4(2). – P. 54–510.
9. March F., Garriga X., Rodrigues P. et al. Acquired drug resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates recovered from compliant patients with human immunodeficiency virus-associated tuberculosis // Intern. J. Tubercul. Lung Dis. – 1997. – V. 25. – P. 1044–104, Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives. // Emerg. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 4(2). – P. 195–209.
10. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010 / M. Zignol, W. van Gemert, D. Falzon [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. – 2012. – Vol. 90. – P. 111–119D.
11. Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G, et al. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. // Euro Surveillance. – 2007. – Vol. 12(5). – E070517.1, Udawadia ZF, Amala RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. // Clin Infect Dis. – 2012. – Vol. 54. – P. 579–581, Parida SK, Axelsson-Robertson R, Rao MV, et al. Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies. // J. Intern. Med. – 2015. – Vol. 277. – P. 388–405.
12. The causes of death among patients with tuberculosis. / L. Simonovska, M. Trajcevska, V. Mitreski, I. Simonovska // European Respiratory Journal. – 2015. – Vol. 46. – P. A2713.
13. Disseminated Tuberculosis. A 10-Year Experience in a Medical Center. / J.Y. Wang, P.R. Hsueh, S.K. Wang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2007. – Vol. 86. – P. 39–46; Ribeiro S, Trabulo D, Cardoso C, Oliveira A, Cremers I. Disseminated Tuberculosis in an Immunocompetent Patient: The Answer is in the Liver. // GE Port J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 23(4). – P. 208–213.

14. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. // Lancet Infect. Dis. – 2005. – Vol. 5. – P. 415–430.
15. Talavera W, Miranda R, Lessnau K.K.L., Klapholz A. Extrapulmonary tuberculosis. // In: Friedman LN, ed. Tuberculosis: Current Concepts and Treatment 2nd ed. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 2001. – 518 p.
16. Wang JY, Hsueh PR, Lee LN, [et al.]. Mycobacterium tuberculosis inducing disseminated intravascular coagulation. // Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 93. – P. 729–734.
17. A 10-Year Experience in a Medical Center. / J.Y. Wang, P.R. Hsueh, S.K. Wang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2007. – Vol. 86. – P. 39–46.
18. Long R, O'Connor R, Palayew M, Hershfield E, Manfreda J. Disseminated tuberculosis with and without a miliary pattern on chest radiograph: a clinical-pathologic-radiologic correlation. // Int. J. Tubercul. Lung Dis. – 1997. – Vol. 1. – P. 52–58; A 10-Year Experience in a Medical Center. / J.Y. Wang, P.R. Hsueh, S.K. Wang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2007. – Vol. 86. – P. 39–46.
19. Shaw J.E., Pasipanodya J.G., Gumbo T. Meningeal tuberculosis: high long-term mortality despite standard therapy. // Medicine (Baltimore). – 2010. – Vol. 89(3). – P. 189–195.
20. Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993–2001: the need for continued vigilance. // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114(2). – P. 333–341.
21. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. / Ruslami R., Ganiem A.R., Dian S. [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2013. – Vol. 13(1). – P. 27–35.
22. The American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. / Bernard G., Artigas A., Carlet J., [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1994. – Vol. 149. – P. 818–824; Tuberculosis in the intensive care unit: a prospective observational study. // C.A. Balkema, E.M. Iruzen, J.J. Taljaard, C.F.N. Koegelenberg // Int J Tubercul Lung Dis. – 2014. – Vol. 18(7). – P. 824–830.
23. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. / Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, [et al.] // Eur Respir J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1223–1228; Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. / Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT // BMC Infect Dis – 2010. – Vol. 10:54. [http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-54].
24. The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. / Koegelenberg C. Nortje A., Lalla U. [et al.] // South African Medical Journal. – 2013. – Vol. 103(6). – P. 394–398.
25. Dian, Sofati & Yunivita, Vycke & Ganiem, Ahmad Rizal & Pramaesya, Tiara & Chaidir, Lidya & Wahyudi, K & H. Achmad, T & Colbers, Angela & te Brake, Lindsey & Van Crevel, Reinout & Ruslami, Rovina & Aarnoutse, R. (2018). A double-blinded randomised placebo-controlled phase II trial to evaluate high dose rifampicin for tuberculous meningitis: a dose finding study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 62. 10.1128/AAC.01014-18.

26. Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, et al. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. // *Chest*. – 1998. – Vol. 5. – P. 1178-1183.
27. isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana. / Chideya S., Winston C.A., Peloquin C.A. [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2009. – Vol. 48. – P. 1685-1694.
28. McIlleron H, Wash P, Burger A, Norman J, Folb PI, Smith P. Determinants of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2006. – Vol. 50. – P. 1170-1177.
29. Intestinal permeability and malabsorption of rifampin and isoniazid in active pulmonary tuberculosis. / Pinheiro V.G., Ramos L.M., Monteiro H.S. [et al.] // *Braz J Infect Dis*. – 2006. – Vol. 10(6). – P. 374-379.
30. Serum concentrations of rifampin, isoniazid, and intestinal absorption, permeability in patients with multidrug resistant tuberculosis. / Barroso E.C., Pinheiro V.G., Façanha M.C. [et al.] // *Am J Trop Med Hyg*. – 2009. – Vol. 81(2). – P. 322-329.
31. Malabsorption of antimycobacterial drugs as a cause of treatment failure in tuberculosis. / Bento J., Duarte R., Brito M.C., [et al.] // *BMJ Case Reports*. – 2010.
32. Sahai J, Gallicano K, Swick L, et al. Reduced plasma concentrations of anti-tuberculosis drugs in patients with HIV infection. // *Ann Intern Med*. – 1997. – Vol. 127. – P. 289-293; Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2004. – Vol. 48. – P. 4473-4475.
33. Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP Jr, et al. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1520-1524.
34. McIlleron H, Wash P, Burger A. [et al.]. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2006. – Vol. 50. – P. 1170-1177; .
35. Intestinal tuberculosis in a celiac disease patient. S. Singh, S. Khichy, D. Bhangale, S. P. Aggarwal // *Indian J Tuberc*. – 2010. – Vol. 57. – P. 216-219.
36. Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. // *Drugs*. – 2002. – Vol. 62. – P. 2169-2183.
37. Perri G.D., Bonora S. Which agents should we use for treatment of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis? // *J. Antimicrob. Chemother*. – 2004. – Vol. 54. – P. 593-602; Raviglione M.C., Smith I.M. XDR tuberculosis—implications for global public health. // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356. – P. 656-659.
38. Impact of food intake on the pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in Taiwanese tuberculosis patients. / H.-C. Lin, M.-C. Yu, H.-J. Liu, K.-J. Bai // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2014. – Vol. 113(5). – P. 291-297.
39. Pharmacokinetics of rifampicin under fasting conditions, with food, and with antacids. / Peloquin CA, Namdar R, Singleton MD, Nix DE. // *Chest*. – 1999. – Vol. 115. – P. 12-18.
40. Nuermberger E., Grosset J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of mycobacterial infections. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2004. – Vol. 23. – P. 243-255.
41. Concentration-dependent Mycobacterium tuberculosis killing and prevention of resistance by rifampin. / Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Liu W, Parsons LM, et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2007. – Vol. 51. – P. 3781-3788.
42. Protein Binding of First-Line Antituberculosis Drugs. / Alghamdi W.A., Al-Shaer M.H., Peloquin C.A. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2018. – Vol. 62.
43. Severe isoniazid-associated liver injuries among persons being treated for latent tuberculosis infection – United States, 2004-2008 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC). // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. – 2010 – Vol. 59(8). – P. 224-229.
44. Clinical Case of Using Intravenous Forms of Anti-Tuberculosis Drugs to Improve the Treatment Efficiency of Tuberculosis in Patients with Malabsorption Syndrome. / Kuzhko MM, Butov DO, Hulchuk NM, Avramchuk OV, Protsyk LM, et al. // *J Pulm Respir Med*. – 2015. – Vol. 5. – P. 269. doi:10.4172/2161-105X.1000269.
45. Karpin N.L. Efferent therapy in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis drug resistant mycobacteria. // *Tuberculosis and Lung Disease*. – 2010. – Vol. 3. – P. 28-33.
46. Mishin V.Yu. The effectiveness of the treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with parenteral and oral administration of anti-TB drugs. // *Pulmonology*. – 2011. – Vol. 1. – P. 55-59.
47. Boff DF, Goldani LZ Initial combination of injectable and oral anti-tuberculosis agents for the treatment of severe disseminated tuberculosis. // *Trop Doct*. – 2013. – Vol. 43. – P. 148-150.
48. Treatment of Tuberculosis / American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America // *MMWR recommendations and reports* - 2003. – Vol. 53(RR11). – P. 1-7.
49. Target regimen profiles for TB treatment: candidates: rifampicin-susceptible, rifampicin-resistant and pan-TB treatment regimens. / World Health Organization, 2016 – Geneva, – 41 p.
50. Intermittent intravenous chemotherapy of primarily detected patients with destructive pulmonary tuberculosis: Guidelines / Authored and compiled by: Ursov I.G. et al. – Novosibirsk, 1979. – 19 p.
51. Frieden T. Toman's Tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring – questions and answers/ T.Frieden, M.Espinal. – edited by T.Frieden. – 2nd ed. – Geneva, 2004. – 387p.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO:

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України». Президент ГС «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань». Академік НАМН України, професор. 10, вул. М.Амосова, 030368, Київ, Україна, info@incure.info

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of phtisiology and pulmonology named after F.G. Yanovskii National Academy of Medical sciences of Ukraine. President of Civic Union "Communicable diseases intensive care association". Academician of NAMS of Ukraine, professor. 03038, Ukraine, Kyiv, 10, M.Amosova str. info@incure.info

DOI: 10.32902/2663-0338-2018-18-1-6-12