

УДК 616-002.5-085.281

*Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, М.В. Погребна, С.О. Сенько, В.В. Давиденко***ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ 4-Ї ГРУПИ (ЦИКЛОСЕРИНУ, ПАСКУ) У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ**

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ», м. Київ

Резюме. Мета дослідження. Вивчити ефективність та переносимість застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, ПАСКУ) у хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Матеріал і методи. Дослідження проведене як рандомізоване проспективне серед 257 хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), які отримували лікування в інтенсивну фазу у ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та у підтримуючу фазу – у протитуберкульозних диспансерах за місцем проживання, за когорти 2010-2014 років. Досліджуваних хворих розподілили на групи: 1-ша – застосовували п'ять ефективних протитуберкульозних препаратів (ПТП) та додатково до них циклосерин (64 особи), 2-га – п'ять ефективних ПТП без циклосерину (86 осіб), 3-тя – п'ять ефективних ПТП та додатково до них парааміносаліцилова кислота (ПАСК) (67 осіб), 4-та – п'ять ефективних ПТП без ПАСКУ (40 осіб).

Результати дослідження та їх обговорення. Бактеріовиділення припинилось в інтенсивній фазі у 84,4 % пацієнтів, котрим застосовували п'ять ефективних ПТП із додаванням циклосерину порівняно з 70,9 % осіб, котрим не додавали циклосерину, $p < 0,05$. На момент завершення основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) лікування було успішне у 46,9 % пацієнтів проти 30,2 % осіб відповідно, $p < 0,05$. Абсолютна вар-

тість режимів хіміотерапії для лікування одного хворого із застосуванням циклосерину та без нього становила 28680 грн проти 15674 грн, а їх вартість-ефективність у 1,2 раза вища.

На момент завершення інтенсивної фази бактеріовиділення припинилось у 79,1 % пацієнтів, яким додатково призначали ПАСК до п'яти ефективних ПТП проти 75,0 % пацієнтів, у яких не застосовували ПАСК ($p > 0,05$); на момент завершення ОКХТ «ефективне лікування» встановлено у 43,3 % проти 35,0 % пацієнтів відповідно, ($p > 0,05$).

Побічні ефекти зареєстровані в однакової кількості хворих на МРТБ між групами порівняння.

Висновки. Основним критерієм щодо обов'язкового включення до режиму хіміотерапії циклосерину є досвід його попереднього застосування в минулому: серед випадків МРТБ, котрим циклосерин раніше не призначався, додаткове його призначення до п'яти ефективних ПТП значимо покращує його вартість-ефективність. Застосування ПАСКУ у режимах хіміотерапії повинно бути обмежене тими випадками, коли без нього неможливо сформувати режим хіміотерапії не менш ніж із п'яти ефективних протитуберкульозних препаратів.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, припинення бактеріовиділення, успішне лікування, циклосерин, ПАСК.

Вступ. На сьогодні в усьому світі та Україні зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень та туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ), які є одними з найбільш несприятливих форм захворювання та становлять серйозну епідеміологічну небезпеку [3, 7].

Ефективність лікування хворих на МРТБ значною мірою залежить від досвіду попереднього застосування протитуберкульозних препаратів (ПТП) II ряду: у раніше лікованих хворих на МРТБ, порівняно з раніше не лікованими, «успішного лікування» досягли у 69,0 % проти 77,0 % хворих відповідно [5, 6]. Доведено, що в раніше лікованих пацієнтів, варіант резистентності діагностується в 4 рази частіше, а МРТБ – у 10 разів частіше, ніж у хворих, котрі раніше не лікувалися від туберкульозу [2, 3]. Низька ефективність лікування хворих на МРТБ зумовлена тим, що досить тяжко застосувати адекватні режими хіміотерапії (ХТ), які б включали не менше чотирьох ефективних ПТП: фторхінолон, амінолікозид, протіонамід та циклосерин, котрі за необхідності можуть бути замінені на парааміносаліцилову кислоту (ПАСК) [1].

Ефективними ПТП вважаються такі, що відповідають наступним умовам: згідно з тестом

медикаментозної чутливості (ТМЧ) мікобактерій туберкульозу (МБТ), до них збережена чутливість МБТ; не було епізодів невдалого лікування туберкульозу в разі застосування цих препаратів; відсутній контакт із хворими, що мали резистентність МБТ до цих препаратів; невисока частота резистентності МБТ до цих препаратів у відповідному регіоні; немає досвіду застосування цих ПТП у регіоні [4].

У стандартному режимі ХТ для хворих на МРТБ передбачається обов'язкове призначення ПТП 4-ї групи – протіонаміду та за необхідності циклосерину та ПАСКУ.

Мета дослідження. Установити доцільність та показання щодо призначення даних ПТП (циклосерин, ПАСК) для хворих на МРТБ, на основі оцінки ефективності їх застосування.

Матеріал і методи. Рандомізоване проспективне дослідження включало 257 хворих на МРТБ, у котрих отримано результат лікування на момент завершення ОКХТ. Пацієнти, котрі увійшли для дослідження, розпочали інтенсивну фазу хіміотерапії (ІФХТ) у ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» за когортами 2010-2014 років. Для проведення підтримуючої фази хіміотерапії (ПФХТ) паці-

енти виписувались із стаціонару в протитуберкульозні диспансери (ПТД) за місцем проживання. Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб та карт ТБ-01-МРТБ, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів ХТ, результатів лікування на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) та ОКХТ.

Критерії включення об'єктів вивчення у дослідження:

- МРТБ легень, підтверджений ТМЧ МБТ;
- наявність бактеріовиділення, підтверджене за мазком та методом посіву;
- отримання результату лікування на момент завершення ІФХТ (на момент виписки із стаціонару або за даними, отриманими з ПТД, у разі, якщо хворий був виписаний до строку завершення ІФХТ).

Критерії виключення об'єктів вивчення із дослідження:

- відсутність бактеріовиділення у хворих протягом ОКХТ;
- туберкульоз легень, із збереженою чутливістю до усіх ПТП, підтверджений ТМЧ МБТ;
- моно- або полірезистентний туберкульоз легень, туберкульоз легень із розширеною резистентністю, підтверджений ТМЧ МБТ;
- неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ІФХТ.

Пацієнтів розподілили на два масиви, усередині котрих – на групи порівняння. Масив 1: 150 хворих на МРТБ, котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували циклосерину: 1-ша – застосовували п'ять ефективних ПТП, та додатково до них циклосерин – 64 пацієнти; 2-га – застосовували п'ять ефективних ПТП, без циклосерину – 86 пацієнтів. Масив 2: 107 хворих на МРТБ, котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували ПАСК: 3-тя – застосовували п'ять ефективних ПТП, та додатково до них ПАСК – 67 пацієнтів; 4-та – застосовували п'ять ефективних ПТП, без ПАСКу – 40 пацієнтів.

Порівняння проводили між хворими на МРТБ із застосуванням різних індивідуалізованих режимів хіміотерапії, тобто між хворими 1-ї або 2-ї, 3-ї або 4-ї груп порівняння відповідно. За даними таблиці 1, хворі не відрізнялися за віком, статтю, рентгенологічними характеристиками, установленим випадком туберкульозу, що дозволило отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів хіміотерапії, які досліджувались, між групами порівняння.

Як свідчать дані таблиці 2, міжгрупових відмінностей за частотою визначення резистентності до окремих ПТП не було. Резистентність до ПАСКу визначали в невеликій кількості (до 4,7 %) хворих на МРТБ.

Для обстеження хворих при надходженні та моніторингових обстеженнях у процесі лікування використовувалися стандартні методи дослідження відповідно до Наказу МОЗ України від 04 вересня 2014 року № 620 «Про затвердження Уніфікованого

клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» (УКПМД «Туберкульоз»). Мікробіологічні дослідження проводилися на базі Національної референс-лабораторії – Свідоцтво про атестацію № ПТ – 474/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29. 12. 2018 р. та атестована Супранациональною референс-лабораторією (Латвія, Рига) за результатами проходження раунду зовнішньої оцінки якості для тестів медикаментозної чутливості туберкульозу із загальною ефективністю 99,0 % (сертифікат № 1 від 23 вересня 2013 р.).

Результати лікування на момент завершення ІФХТ оцінювали за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та засіву (або методом засіву, якщо на момент надходження визначене лише культуральним методом) та загоєння каверн у легенях (МБТ-Кав-) або збереження каверн у легенях (МБТ-Кав+); перерва лікування на момент завершення ІФХТ на фоні припинення бактеріовиділення методом мікроскопії і засіву (або методом засіву, якщо на момент надходження було визначене лише культуральним методом) – (Перерва МБТ-); перерва лікування на фоні продовження (появи) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та (або) методом засіву (перерва МБТ+); припинення бактеріовиділення загалом (МБТ- загалом); продовження (поява) бактеріовиділення методом мікроскопії мазка та (або) методом засіву на момент завершення ІФХТ (невдача лікування МБТ+); продовження бактеріовиділення загалом (МБТ+ загалом); помер від туберкульозу або інших причин. Якщо на момент завершення ІФХТ отримано будь-який результат із МБТ+, встановлювався результат ОКХТ - «невдача лікування». Якщо продовження із застосуванням ПТП II ряду продовжувалось, воно розцінювалось як новий ОКХТ, із наступною новою оцінкою результатів лікування. Результати на момент завершення ОКХТ оцінювалися за стандартними показниками відповідно до УКПМД «Туберкульоз».

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистична обробка проводилася за параметричними й непараметричними методами статистики. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Параметричні методи використовували при обчисленні даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень (понад 30), які підлягали закону нормального розподілення Гауса. Критерій Стьюдента застосовували при рівномірному розподіленню

варіаційного ряду, Фішера – при нерівномірному. Методи непараметричної рангової статистики застосовували в разі обчислювань невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону нормального розподілення. U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні ми застосували через те, що він є найбільш суворим з усіх непараметричних критеріїв і аналогом t-критерію для перевірки середніх значень. Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стюдента-Фішера для відносних величин та критерій χ^2 . Ці методи статистичної обробки даних застосовуються, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця. Установ-

лення зв'язку проводилось шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. У разі, якщо розрахункове значення було більше критичного, гіпотезу про рівність відкидали та приймали гіпотезу про наявність суттєвого зв'язку між частотами наявності ознак ($p < 0,05$). Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними, якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився в межах $\pm 5,0$ % ($p < 0,05$) різниці відношення ефективне лікування/невдача на момент завершення ІФХТ та ОКХТ. Робота виконана за кошти Держбюджету.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на МРТБ, котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували циклосерину, встано-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на мультирезистентний туберкульоз залежно від призначеного режиму хіміотерапії

Вид клінічної характеристики		Кількість хворих							
		група 1 5 ПТП + Cs n=64		група 2 5 ПТП без Cs n=86		група 3 5 ПТП + ПАСК n=67		група 4 5 ПТП без ПАСК n=40	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стать	чол.	40	62,5	54	62,8	42	62,7	20	50
	жін.	24	37,5	32	37,2	25	37,3	20	50
Вік	$\geq 20-39$	42	65,6	57	66,3	43	64,2	28	70
	$40 \leq 60$	22	34,4	29	33,7	24	35,8	12	30
Клінічні прояви туберкульозу	Бронхолегеневий/Інтоксикаційний синдром	36	56,3	49	57,0	35	52,3	16	40
	Бронхолегеневий синдром	8	12,5	7	8,1	9	13,4	3	7,5
	Інтоксикаційний синдром	7	10,9	20	23,3	10	14,9	13	32,5
	відсутні	13	20,3	10	11,6	13	19,4	8	20,0
Поширеність туберкульозного запалення	Обмежений	16	25,0	27	31,4	15	22,4	11	27,5
	Поширений однібічний	7	10,9	13	15,1	7	10,4	4	10,0
	Поширений двобічний	41	60,1	46	53,5	45	67,2	25	62,5
за кількістю та розмірами каверн	одна – до 4 см	20	31,3	26	30,2	22	32,8	13	32,5
	одна ≥ 4 см	5	7,8	10	11,6	8	11,9	3	7,5
	2 та більше – до 4 см	16	25,0	20	23,3	16	24,0	8	20,0
	2 та більше ≥ 4 см	8	12,5	17	19,7	12	17,9	8	20,0
	Не було	15	23,4	13	15,1	9	13,4	8	20,0
за даними щодо масивності бактеріовиділення під час вступу	Не було	0	0	3	3,5	0	0	0	0
	МБТ (+) методом засіву	18	28,2	19	22,1	14	20,9	11	27,5
	МБТ (+) методами засіву/мазка	46	71,8	64	74,4	53	79,1	29	72,5
дані анамнезу захворювання	погана схильність до лікування	27	42,2	60	69,8	32	47,8	12	30,0
	контакт із хворим на МРТБ	4	6,3	6	7,0	6	9,0	3	7,5

Таблиця 2

Розподіл хворих на мультирезистентний туберкульоз, за частотою резистентності до основних протитуберкульозних препаратів 1-го та 2-го ряду

Групи порівняння	Кількість хворих за частотою резистентності до основних ПТП 1-го та 2-го ряду						
	S	Z	E	Et (Pt)	Km / Cm)	Q	Pas
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
1 (n=64)	60 (93,8%)	9 (14,1%)	29 (45,3%)	18 (28,2%)	7 (10,9%) / 1 (1,6%)	7 (10,9%)	3 (4,7%)
2 (n=86)	73 (84,9%)	14 (16,3%)	36 (41,8%)	32 (37,2%)	6 (7,0%) / 0	5 (5,8%)	1 (1,2%)
3 (n=67)	63 (94,1%)	7 (10,5%)	31 (46,3%)	17 (25,4%)	10 (14,9%) / 2 (3,0%)	6 (9,0%)	0
4 (n=40)	35 (87,5%)	3 (7,5%)	17 (42,5%)	3 (7,5%)	4(10,0%) / 1 (2,5%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)

Таблиця 3

Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, котрим під час попередніх курсів хіміотерапії не застосовували циклосерину

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше п'яти ефективних ПТП, та додатково до них циклосерин (n=64)		Застосування не менше п'яти ефективних ПТП, без циклосерину (n=86)	
	Абс.	%	Абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	23	35,9	24	27,9
МБТ(-) Кав(+)	26	40,6	33	38,4
Перерва МБТ(-)	5	7,8	4	4,7
МБТ(-) загалом	54	84,4*	61	70,9
Перерва МБТ(+)	1	1,6	3	3,4
Невдача МБТ (+)	1	1,6*	15	17,4
МБТ(+)	2	3,1*	18	20,9
Помер	1	1,6	0	0
Вибув/результат невідомий	7	10,9	7	8,3
Реєстрація побічних ефектів загалом	23	35,9	25	29,1
Результат на момент завершення ОКХТ				
Вилікування	21	32,8	26	30,2
Лікування завершене	8	12,5	0	0
Ефективне лікування загалом	30	46,9*	26	30,2
Невдача лікування	2	3,1*	17	19,7
Перерване лікування	10	15,6	15	17,4
Помер	6	9,3	0	0
Вибув/результат невідомий	16	25,0	28	32,6
Строк МБТ(-), діб	81,8±8,7		79,0±6,1	

Примітка. * - значення показників між хворими на МРТБ, що отримували та не отримували в режимах ХТ етіонамід (протіонамід), вірогідно відрізняються (p<0,05)

влено кращу ефективність лікування як на момент завершення ІФХТ, так і ОКХТ. Бактеріовиділення припинилось у 84,4 % пацієнтів, котрим застосовували п'ять ефективних ПТП, та додатково до них циклосерин, порівняно з 70,9 % пацієнтами, котрим застосовували п'ять ефективних ПТП, без циклосерину, р < 0,05. При цьому загонеження каверн на фоні припинення бактеріовиділення встановили в однакової кількості осіб – у 40,6 % та у 38,4 % пацієнтів відповідно (р > 0,05).

Таблиця 4

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз, у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії (із циклосерином)

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість/ефективність
1-ша група 8ZLfxKmPasPtCs	240 діб * (0,27 грн * 4 табл. + 10,0 грн* 2 табл. + 4,0 грн + 3,29 грн* 12 г + 18,0 грн * 3 табл. + 0,25 грн* 3 табл.)	28680	84,4	339,8
2-га група 8ZLfxKmPasPt	240 діб * (0,27 грн * 4 табл. + 10,0 грн* 2 табл. + 4,0 грн + 3,29 грн* 12 г + 0,25 грн* 3 табл.)	15674	70,9	221,1

Таблиця 5

Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, котрим під час попередніх курсів хіміотерапії не застосовували ПАСКу

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування не менше п'яти ефективних ПТП, та додатково до них ПАСК (n=67)		Застосування не менше п'яти ефективних ПТП, без ПАСКу (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	27	40,3	15	37,5
МБТ(-) Кав(+)	22	32,9	13	32,5
Перерва МБТ(-)	4	6,0	2	5,0
МБТ(-) загалом	53	79,1	30	75,0
Перерва МБТ(+)	2	3,0	1	2,5
Невдача МБТ (+)	5	7,5	3	7,5
МБТ(+)	7	10,4	4	10,0
Помер	1	1,5	1	2,5
Вибув/результат невідомий	6	9,0	5	12,5
Рєєстрація побічних ефектів загалом	28	41,8	13	32,5
Результат на момент завершення ОКХТ				
Вилікування	22	32,8	13	32,5
Лікування завершене	7	10,4	1	2,5
Ефективне лікування загалом	29	43,3	14	35,0
Невдача лікування	6	8,9	4	10,0
Перерване лікування	9	13,4	8	20,0
Помер	7	10,4	1	2,5
Вибув/результат невідомий	16	23,9	13	32,5
Строк МБТ(-), діб	80,4 ± 6,4		58,3 ± 8,5	
Тривалість ІФХТ, діб	240		240	

На момент завершення ОКХТ лікування було ефективне у 46,9 % проти 30,2 % пацієнтів відповідно, $p < 0,05$ (табл. 3). Побічні ефекти зарєєстровані в однакової кількості пацієнтів груп порівняння.

Оскільки ефективність режимів ХТ із застосуванням циклосерину краща, ніж без нього, а його вартість висока, доцільно розрахувати показник вартості-ефективності. Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ,

у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії представлена в таблиці 4.

Абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного пацієнта між особами 1-ї та 2-ї груп порівняння становила 28680 грн проти 15674 грн, а їх вартість-ефективність у 1,2 раза вища в разі застосування шести ефективних ПТП у загальнотерапевтичних дозах (піразинамід (Z), левофлоксацин (Lfx), канаміцин (Km), циклосерин (Cs), парааміносаліцилова кислота (Pas)) та

протіонамід (Pt), порівняно з режимом хіміотерапії, коли застосовували п'ять ефективних ПТП, без циклосерину.

Водночас треба зазначити, що ефективність лікування значимо підвищується в разі приєднання до режиму ХТ вартісного препарату, що є достатнім обґрунтуванням його застосування в режимах хіміотерапії в першу чергу для хворих, які раніше не приймали цього ПТП.

У хворих на МРТБ, котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували ПАСК, на момент завершення ІФХТ встановлено однаково високу ефективність лікування: бактеріовиділення припинилось у 79,1 % пацієнтів, котрим застосовували п'ять ефективних ПТП, та додатково до них ПАСК, порівняно з 75,0 % пацієнтами, котрим застосовували п'ять ефективних ПТП, без ПАСКу, $p > 0,05$. При цьому загосення каверн на фоні припинення бактеріовиділення встановили в однакової кількості осіб – у 32,9 % та у 32,5 % осіб відповідно ($p > 0,05$). На момент завершення ОКХТ ефективного лікування досягли у 43,3 % проти 35,0 % пацієнтів, котрим у складі комплексного режиму ХТ призначали чи не призначали ПАСКу ($p > 0,05$) (табл. 5).

Побічних ефектів було зафіксовано більше у хворих, котрим призначали 6-компонентний режим ХТ, але достовірної різниці не отримано.

Висновки

1. У разі додаткового призначення циклосерину хворим на мультирезистентний туберкульоз до режиму із п'яти ефективних протитуберкульозних препаратів отримали: на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії припинення бактеріовиділення у 84,4 % проти 70,9 % пацієнтів ($p < 0,05$), та вартість-ефективність цих режимів – 339,8 проти 221,1 грн відповідно; на момент завершення основного курсу хіміотерапії «ефективне лікування» у 46,9 % проти 30,2 % пацієнтів відповідно ($p < 0,05$). Застосування циклосерину значимо не збільшує кількість побічних реакцій, котрі були зареєстровані у 35,9 % проти 29,1 % пацієнтів відповідно ($p > 0,05$).

2. Додаткове призначення парааміносаліцилової кислоти до п'яти ефективних протитуберкульозних препаратів хворим на мультирезистентний туберкульоз (без туберкульозу з розширеною резистентністю) не вплинуло на ефективність лікування: на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії бактеріовиділення припини-

лось у 79,1 % та 75,0 % осіб відповідно ($p > 0,05$); на момент завершення основного курсу хіміотерапії «ефективне лікування» встановлено у 43,3 % проти 35,0 % осіб відповідно ($p > 0,05$) та не призвело до значимого збільшення кількості побічних реакцій, котрі були зафіксовані у 41,8 % та у 32,5 % осіб відповідно ($p > 0,05$).

3. Отже, основним критерієм щодо обов'язкового включення до режиму хіміотерапії циклосерину є не врахування результатів тесту медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу до них, а досвід попереднього застосування цих протитуберкульозних препаратів у минулому. Застосування парааміносаліцилової кислоти у режимах хіміотерапії повинно бути обмежене тими випадками, коли без даного препарату неможливо сформувати режим хіміотерапії не менш ніж із п'яти ефективних протитуберкульозних препаратів.

Література

1. Ефективність та переносимість ін'єкційної форми ПАСК в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. ж. – 2012. – № 1-2. – С. 43-46.
2. Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости / О. Г. Комиссарова, В.В. Ерохин, Р.Ю. Абдуллаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 202.
3. Фещенко Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2013. – 703 с.
4. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. Caminero, G. Sotgiu, A. Zumla [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2010. – № 10. – С. 621-629.
5. Dartois V. Clinical pharmacology and lesion penetrating properties of second- and third-line antituberculous agents used in the management of multidrug-resistant (MDR) and extensively-drug resistant (XDR) tuberculosis / V. Dartois, C.E. Barry // Curr. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 96-114.
6. Determination of critical concentrations of second-line anti-tuberculosis drugs with clinical and microbiological relevance / K.M. Kam, A. Sloutsky, C.W. Yip [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 282-288.
7. European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. – Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2013. – P. 228.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ 4-Й ГРУППЫ (ЦИКЛОСЕРИН, ПАСК) У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Н.А. Литвиненко, А.А. Варицкая, М.В. Погребна, С.А. Сенько, В.В. Давыденко

Резюме. Цель. Изучить эффективность и переносимость применения противотуберкулезных препаратов 4-й группы (циклосерина, ПАСКа) у больных мультирезистентным туберкулезом.

Материал и методы. Исследование было проведено как рандомизированное проспективное, среди 257 больных, получавших лечение в интенсивной фазе в ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины" и в поддерживающую фазу - в противотуберку-

лезных диспансерах по месту жительства (2010-2014 гг). Больных разделили на группы: 1-ая – применяли пять эффективных противотуберкулезных препаратов (ПТП) и дополнительно к ним циклосерин (64 больных), 2-ая – пять эффективных ПТП без циклосерина (86 больных), 3-я – дополнительно применяли парааминосалициловую кислоту (ПАСК) (67 больных), 4-ая – пять эффективных ПТП без ПАСКа (40 больных).

Результаты исследования и их обсуждение. Бактериовыделение прекратилось в интенсивной фазе у 84,4% больных, которым применяли пять эффективных ПТП с добавлением циклосерина сравнительно с 70,9 % больных, которым не добавляли циклосерин, $p < 0,05$. На момент окончания основного курса химиотерапии (ОКХТ) лечение было эффективным у 46,9 % больных против 30,2 % больных, соответственно, $p < 0,05$. Абсолютная стоимость режимов химиотерапии для лечения одного больного с применением циклосерина и без него составила 28680 грн против 15674 грн, а их стоимость-эффективность в 1,2 раза выше.

На момент окончания интенсивной фазы бактериовыделение прекратилось у 79,1 % больных, которым дополнительно назначали ПАСК против 75,0 % больных, у которых применяли пять эффективных ПТП без ПАСКа ($p < 0,05$), на момент завершения ОКХТ «эффективное лечение» установлено у 43,3 % против 35,0 % больных соответственно ($p < 0,05$). Побочные эффекты зарегистрированы в одинакового количества больных.

Выводы. Основным критерием обязательного включения в режим химиотерапии циклосерина является опыт предыдущего применения этих ПТП в прошлом: среди случаев МРТБ, которым циклосерин раньше не назначался, дополнительное его применение к пяти эффективным ПТП значительно улучшает его стоимость – эффективность. Применение ПАСКа в режимах химиотерапии должно быть ограничено теми случаями, когда без него невозможно сформировать режим не менее чем из пяти эффективных противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, прекращение бактериовыделения, успешное лечение, циклосерин, ПАСК.

EFFICACY OF USING THE 4TH GROUP ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS (CYCLOSERINE, PAS) FOR MULTIDRUG - RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS

N.A. Lytvynenko, H.O. Varytska, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko, V.V. Davydenko

Abstract. Purpose. To study the efficacy and tolerability of using the 4th group TB drugs (cycloserine, PAS) for MDR TB patients.

Materials and Methods. The study was conducted as a randomized, prospective one, among 257 patients treated during the intensive phase at SO "F.G. Yanovsky National Institute of phthiology and pulmonology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and during the continuation phase - at TB dispensary at the residence place, in treatment cohorts 2010-2014 years.

All patients were divided into groups: 1st - used 5 effective anti-TB drugs (ATD) with added cycloserine (64 patients), 2nd - used only 5 effective ATD without cycloserine (86 patients), 3rd - with added PAS (67 patients) 4th - used 5 effective ATD without PAS (40 patients).

Results. Sputum conversion during the intensive phase was in 84,4 % patients treated with cycloserine compared to 70,9 % patients, treated with 5 effective ATD without cycloserine, $p < 0,05$. At the end of intensive phase, treatment was effective in 46,9 % patients versus 30,2 % patients, respectively, $p < 0,05$. The absolute cost of chemotherapy regimens for patient management using cycloserine and without it was 28680 UAH to 15674 UAH., and their cost-effectiveness is by 1.2 times higher. At the end of intensive phase sputum conversion was in 79,1 % patients treated with PAS versus 75,0 % patients, treated using 5 effective ATD without PAS ($p > 0,05$); and after termination of course "successful treatment" were in 43,3 % versus 35,0 % patients, respectively ($p > 0,05$). Side effects were reported in the same number of patients in the comparison groups.

Conclusions. The main criterion for mandatory inclusion cycloserine in chemotherapy regimens is an experience of its previous use in the past: if cycloserin has never been used for MDR TB treatment before, it additional use with 5-effective ATD significantly improves the cost-efficiency. The use of PAS should be limited in cases if it is impossible to use regimen at least with 5-effective ATD.

Key words: MDR tuberculosis, sputum conversion, successful treatment, cycloserine, PAS.

State organization "National Institute of Phthiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky National Academy of medical sciences of Ukraine" (Kyiv)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 74-80

Надійшла до редакції 04.04.2016 року