

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ІН'ЄКЦІЙНОЇ ФОРМИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ В ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИХ СХЕМАХ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Н. А. Литвиненко

ДУ «Національний Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Резюме. Проаналізовано результати лікування 60 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Виявлено, що застосування у складі комплексних режимів хіміотерапії протягом інтенсивної фази ін'єкційної форми левофлоксацину щоденно у загальнотерапевтичних дозах (30 хворих) порівняно з пероральним його застосуванням (30 хворих), призвело до скорочення термінів бактеріовиділення (основна загроза для оточуючих) на 27 діб.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз легень, лікування, левофлоксацин.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В
ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ СХЕМАХ
ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Н. А. Литвиненко

Резюме. Проаналізовано результати лікування 60 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Виявлено, що застосування у складі комплексних режимів хіміотерапії протягом інтенсивної фази ін'єкційної форми левофлоксацину щоденно в общетерапевтичних дозах (30 хворих) порівняно з пероральним його застосуванням (30 хворих), привело до скорочення термінів бактеріовиділення (основна загроза для оточуючих) на 27 діб.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, лечение, левофлоксацин.

**EFFICIENCY AND TOLERABILITY
OF INJECTION FORM OF LEVOFLOXACIN
IN THE INDIVIDUALIZED REGIMES OF
CHEMOTHERAPY AT TREATMENT OF PATIENTS
WITH MULTIRUG RESISTANT TUBERCULOSIS**

N. A. Litvinenko

Summary. It was analyzed treatment results of 60 patients with MDR TB. It was established, that application in composition antituberculosis drugs in the regimes of chemotherapy the injection form of levofloxacin (30 patients) comparatively with perorally daily (30 patients), resulted to reduction of terms of bacterial excretion (a basic threat is for surrounding) on 27 days.

Keywords: MDR TB, treatment, levofloxacin.

Адреса для листування:

Литвиненко Наталія Анатоліївна

канд. мед. наук, ст. н. с.

ДУ «Національний Інститут фізіатрії і

пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

03680, Київ, вул. Амосова, 10

ВСТУП

Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) у останні роки досить висока (вилікування встановлене більше ніж у 70,0 % випадків), а у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (РР ТБ) залишається низькою, що залишає епідеміологічну загрозу для оточуючих та знижує загальну ефективність лікування хворих на МР ТБ [10].

Одним з перспективних напрямків удосконалення лікування хворих на МР ТБ є визначення оптимальних шляхів введення протитуберкульозних препаратів для підвищення їх бактерицидних та бактеріостатичних концентрацій в тканинах [1, 4].

Питання застосування в сучасних режимах хіміотерапії різних способів введення протитубер-

кульозних препаратів з метою підвищення їх концентрації в органах і тканинах організму вивчалися багатьма авторами [2]. При тяжких інфекціях перевагу надають парентеральному введенню антибіотиків. Парентеральні інфузії забезпечують точне дозування, яке не залежить від стану шлунково-кишкової системи, тобто абсорбції, а також досягається швидкий ефект з утворенням максимальних концентрацій [3]. При внутрішньовенному введенні в крові утворюються більш високі рівні концентрації препарату не залежно від стану організму хворого, що посилює його проникнення в тканини і може бути ефективним при тяжких формах туберкульозу [8].

На сьогодні препарати з групи фторхінолонів є основними в схемах лікування хворих на МР ТБ та РР ТБ, оскільки на відміну від інших протитуберкульозних препаратів (ПТП) П ряду мають

бактерицидну дію на мікобактерії туберкульозу (МБТ) [11, 15].

Ефективність та переносимість фторхінолонів значною мірою визначається їх фармакокінетикою, тому що бактерицидний ефект препаратів цієї групи дозозалежний та визначається максимальною концентрацією препарату в крові. Як свідчать дані різних клінічних досліджень, за величиною мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) серед усіх препаратів з класу фторхінолонів одним найбільш активних у відношенні МБТ є левофлоксацин (Lfx) — МІК становить від 0,25 до 1,0 мг/л [7, 12], біодоступність — 99 %, максимальна концентрація в крові — 5,7 мкг/мл, тривалість періоду напіввиведення — 6–8 год [9, 13].

Мета роботи — вивчити ефективність та переносимість ін'єкційної форми левофлоксацину у складі індивідуалізованих схем хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відкритому рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні приймали участь 60 пацієнтів на мультирезистентний туберкульоз легень. У 30 (основна група) застосований режим хіміотерапії з включенням до нього ін'єкційної форми Lfx та зареєстрованих в Україні ПТП I, II ряду. У 30 інших (група порівняння) — пероральної форми Lfx.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- МР ТБ легень, підтверджений тестом медикаментозної чутливості МБТ;
- наявність бактеріовиділення, підтвержене за мазком та методом посіву.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- відсутність бактеріовиділення у хворих протягом основного курсу лікування;
- виділення МБТ, чутливих до усіх ПТП, що підтверджено тестом медикаментозної чутливості МБТ;
- моно- або полірезистентний туберкульоз легень, підтверджений тестом медикаментозної чутливості МБТ.

Групи порівняння були ідентичні згідно ознак «Випадку мультирезистентного туберкульозу»: кількістю хворих із «Невдачею попереднього лікування» (відповідно 26,7 та 30,0 % у групах порівняння), «Перервою попереднього лікування» (16,7 та 16,7 %), «Рецидивом туберкульозу» (30,0 та 26,7 %), «Хронічним туберкульозом» (6,7 та 10,0 %) та «Новим випадком туберкульозу» (20,0 та 16,7 %), $p > 0,05$. Отже, в групах дослідження значно переважали пацієнти з повторним випадком мультирезистентного туберкульозу (93,3 та 90,0 %).

Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (більше 1 долі при односторонньому ураженні легень або двобічний процес різної поширеності). Серед загальної кількості переважали хворі з двома та більшою кількістю порожнин розпаду у легенях до

4 см у діаметрі (53,3 та 50,0 %), $p > ,05$. Інші різновиди деструктивних змін у легенях (1 порожнина розпаду до 4 см, 1 порожнина розпаду більше 4 см, 2 та більше порожнин розпаду більше 4 см) зустрічались з однаковою частотою — відповідно у 5 (16,7 %) проти 4 (13,3 %), у 4 (13,3 %) проти 5 (20,0 %), у 5 (16,7 %) проти 6 (20,0 %) хворих, ($p > 0,05$).

Усі хворі мали однаковий профіль медикаментозної резистентності МБТ переважно до 3–4 ПТП — 86,7 %. Розширеної резистентності МБТ до ПТП у пацієнтів груп спостереження не було. В усіх пацієнти МБТ були чутливі до ПАСК та фторхінолонів. Таким чином, до режиму хіміотерапії всіх хворих обов'язково були включені левофлоксацин та ПАСК.

Для обстеження хворих використовувались рутинні методи дослідження:

- а) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування;
- б) огляд і фізикальне обстеження хворих;
- в) рентгенологічне обстеження — оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія, комп'ютерна томографія;
- г) загальні аналізи крові і сечі;
- д) біохімічне дослідження крові з визначенням білірубіну, АЛТ, цукру крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну, електролітів (калію і натрію) проводили для контролю за станом хворих і переносимістю хіміотерапії;

е) дослідження харкотиння на МБТ методом флотації і посіву. Визначення чутливості МБТ до всіх ПТП. Посів харкотиння хворих на туберкульоз із метою виділення резистентних штамів МБТ проводиться на щільне середовище Левенштейна-Йенсена за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р. та міжнародними стандартами [14];

е) усім хворих проводилася електрокардіографія, досліджувалася функція зовнішнього дихання, у значної частини хворих за показаннями — фібробронхоскопія.

Усі дослідження виконували впродовж і по закінченню лікування. Загальні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз у місяць. Рентгенологічне дослідження легень повторювали кожні 2 місяці. Дослідження харкотиння на МБТ проводилось в терміни, передбаченими стандартом «Надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз» [6].

Хворим основної та контрольної груп в інтенсивну фазу хіміотерапії згідно даних тесту медикаментозної чутливості МБТ призначали індивідуалізовані режими хіміотерапії. Серед загальної кількості хворих, що увійшли у дослідження (60 осіб), більшості пацієнтам (86,0 %) призначали щоденно 5 ПТП, до яких МБТ були чутливі: етамбутол + піразинамід + левофлоксацин + канаміцин + ПАСК. У решти пацієнтів через резистентність МБТ до частини з цих препаратів застосовували інші 5-компонентні режими хіміотерапії,

до складу яких входив капреоміцин, теризидон, протіонамід. У свою чергу, групи порівняння (основна та контрольна) виявилися ідентичні між собою за призначеними режимами хіміотерапії, оскільки група порівняння підбиралась до основної групи згідно профілю медикаментозної резистентності МБТ, давності та тяжкості туберкульозного процесу. Всім хворим в даному дослідженні Lfx призначали в добовій разовій дозі 1,0 г як при внутрішньовенному так і при пероральному введенні. Корекція дози проводилась у зв'язку із виникненням побічних реакцій.

Результати лікування оцінювали на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії (або методом засіву, якщо на момент початку лікування було визначене лише культуральним методом); частота визначення інфільтративних змін у легенях (зникнення, зменшення, збільшення, без змін), частота визначення деструктивних змін у легенях (зникнення, регресія, зменшення, без змін), частота змін клініко-лабораторних показників захворювання (зникнення, зменшення, збільшення, без змін).

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувалися й визначалися середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчались 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 нормально-

го розподілення Гауса. Критерій Стьюдента застосовували при рівномірному розподіленню варіаційного ряду, Фішера — при нерівномірному. Методи непараметричної рангової статистики застосовували у 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. Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення ефективне лікування/невдача на момент отримання тесту чутливості МБТ до ПТП [5].

Робота виконана за кошти Держбюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати ефективності лікування хворих основної та контрольної груп через 6 місяці ІФХТ представлені в табл. 1. На момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилось у 20 (66,7 %) хворих основної групи порівняно із 18 (60,0 %) пацієнтами контрольної групи, що на 10,0 % більше, хоча достовірної різниці не отримано через невелику кількість спостережень в групах порівняння ($p > 0,05$). Проте, застосування Lfx у внутрішньовенній формі призвело до вірогідного прискорення темпів припинення бактеріовиділення, що дозволило скоротити стаціонарний етап лікування на 27 діб. Така ж сама тенденція простежується за частотою та термінами зникнення клінічних проявів хвороби — клінічні симптоми зникли відповідно у 70,0 % та 66,7 % хворих ($p > 0,05$) міс за $(4,8 \pm 0,3)$ міс та $(5,5 \pm 0,2)$ міс, що у середньому на 21 день менше. Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях протягом ІФХТ відбулося у 7 (23,3 %) хворих основної групи та у 3 (10,0 %) пацієнтів контрольної групи, що вірогідно не відрізняється, $p > 0,05$. Терміни розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін в легенях в групах порівняння вірогідно не відрізнялись —

Таблиця 1

Ефективність комплексної хіміотерапії, що включала внутрішньовенну та пероральну форму застосування левофлоксацину, у хворих на мультирезистентний туберкульоз через 6 місяців інтенсивної фази

| Показники ефективності лікування | Результати лікування | | | | | |
|--|----------------------|------|---------------|------------------|------|-----------------|
| | Основна група | | | Контрольна група | | |
| | Кількість хворих | | Термін | Кількість хворих | | Термін |
| | абс. число | % | міс | абс. число | % | міс |
| Припинення бактеріовиділення | 20 | 66,7 | $4,1 \pm 0,2$ | 18 | 60,0 | $5,0 \pm 0,1^*$ |
| Зникнення симптомів | 21 | 70,0 | $4,8 \pm 0,3$ | 19 | 66,7 | $5,5 \pm 0,2^*$ |
| Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін | 7 | 23,3 | $5,8 \pm 0,2$ | 3 | 10,0 | $5,6 \pm 0,1$ |
| Загоєння каверн | 8 | 26,7 | $5,5 \pm 0,4$ | 3 | 10,0 | $5,8 \pm 0,1$ |

Примітка: * — міжгрупове значення показників вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Частота побічних реакцій у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень від комплексної хіміотерапії, яка включала внутрішньовенну та пероральну форму застосування левофлоксацину

| Групи хворих | Всього хворих | Побічні реакції | | | |
|--------------|---------------|-----------------|------|---------------------------------|------|
| | | Всього | | У тому числі з тяжкими проявами | |
| | | абс. число | % | абс. число | % |
| Основна | 30 | 9 | 30,0 | 8 | 26,7 |
| Контрольна | 30 | 11 | 36,6 | 9 | 30,0 |

($8,8 \pm 0,2$) міс та ($5,6 \pm 0,1$) міс, відповідно ($p > 0,05$). Загоєння каверн протягом ІФХТ спостерігали в поодиноких випадках — відповідно у 26,7 % хворих проти 10,0 % хворих, $> 0,05$.

В табл. 2 наведена частота побічних реакцій у хворих на мультирезистентний туберкульоз від комплексної хіміотерапії, яка включала внутрішньовенну та пероральну форму застосування Lfx. Переносимість режимів інтенсивної фази хіміотерапії на фоні застосування загально терапевтичних Lfx не залежно від способу його введення була однаковою. Побічні реакції були у 30,0 % хворих основної групи та у 40,0 % хворих контрольної групи, у тому числі з тяжкими проявами у 26,7 та 30,0 %, $p > 0,05$. Серед побічних реакцій реєстрували тільки гепатотоксичні, шлунково-кишкові, алергічні, вестибуло-ототоксичні побічні реакції.

Таким чином, кількість тяжких реакцій, яка вимагала корекції протитуберкульозної хіміотерапії, була однаковою в групах порівняння. Серед 8 випадків тяжких реакцій у хворих основної групи в 2 випадках були гепатотоксичні реакції, по 1 випадку — алергічна та вестибулоототоксична реакція та 4 випадки шлунково-кишкових побічних реакцій у вигляді блювоти та діареї.

Серед 9 хворих контрольної групи тяжкі побічні реакції включали по 2 випадки гепатотоксичних та алергічних реакцій та по 6 випадків шлунково-кишкових (біль у животі, блювота, діарея) побічних реакцій.

Всі шлунково-кишкові реакції спостерігали від прийому ПАСК, піразинамиду. В 9 випадках у хворих основної та контрольної груп ці прояви вдалося зменшити за рахунок зменшення добової дози ПАСК з 12 до 8 г та призначенням патогенетичних препаратів для подолання цих побічних реакцій.

ВИСНОВКИ

Підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ при внутрішньовенному застосуванні Lfx відбувається лише за темпами припинення бактеріовиділення (на 18,0 %) та зникнення клінічних симптомів туберкульозу (на 12,8 %), що дозволило скоротити стаціонарний етап лікування у середньому на 21 добу.

Внутрішньовенне застосування Lfx не впливає на переносимість комплексної протитуберкульозної терапії. Частота побічних реакцій однакова як при внутрішньовенному так і при пероральному способі застосування цього препарату та складає 30,0 та 36,0 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бактеріостатична активність крові при застосуванні різних комбінацій помірно ефективних протитуберкульозних препаратів [Текст] / С.О. Черненко [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — № 3 — 4. — С. 7—10.
2. Бялик, Й. Б. Сучасні можливості і підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / Й. Б. Бялик // Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. — Київ, 2008. — С. 16—17.
3. Дослідження бактеріостатичної активності крові під час проведення у різних режимах поліхіміотерапії у хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / Й.Б. Бялик [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2000. — № 3. — С. 26 — 30.
4. Краснов, В.А. Бактерицидная терапия больных туберкулезом [Текст] / В. А. Краснов, И. Г. Урсов // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 3. — С. 21—26.
5. Лапач, С. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С. М. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабич. — Київ : Морион, 2000. — 320 с.
6. Надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз [Текст] : стандарт / Ю. І. Фещенко [та ін.] ; МОЗ України. — Київ, 2008. — 83 с.
7. Падейская, Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике [Текст] / Е.Н. Падейская, В.П. Яковлев. — Москва: Биоинформ, 1998. — 351 с.
8. Рациональне застосування протитуберкульозних препаратів II ряду [Текст] : посібник для лікарів / С. О. Черненко [та ін.]. — К. : [б. в.], 2006. — 43 с.
9. Aminimanizani, A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone any-bacterials [Text] / A. Aminimanizani, P. Beringer, R. Jelliffe // Clin. Pharmacokinet. — 2001. — V. 40. — P. 169-187.
10. Determinants of Multidrug-Resistant Tuberculosis Clusters, California, USA, 2004–2007 [Text] / John Z. Metcalfe [et al.] // Emerging Infectious Diseases — 2010. — Vol. 16, — 9. — P. 1403 — 1409.
11. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text] // WHO/HTM/TB — 2008. — 402 p.
12. In-vitro activity of a new fluoroquinolones against recent clinical isolates [Text] / D. Felmingham [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 1997. — V. 39, suppl. B. — P. 43-49.
13. Population Pharmacokinetics of Levofloxacin, Gatifloxacin, and Moxifloxacin in Adults with Pulmonary Tuberculosis [Text] / C. A. Peloquin [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — V. 52, — 3. — P. 852-857.
14. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug-resistant Tuberculosis [Text] / D. H. Kim [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — № 6. — Vol. 182 (1). — P. 113–119.
15. Yew, W.W. Management of multidrug-resistant tuberculosis: update 2007 [Text] / W.W. Yew, Leung C.C. // Respiriology. — 2008. — V. 13. — P. 21-46.