

Й. Б. Бялик, Л. М. Циганкова, В. В. Давиденко, І. В. Случ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПАСК В КОМПЛЕКСНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ ДЕСТРУКТИВНИМ, РАНІШ НЕЕФЕКТИВНО ЛІКОВАНИМ, ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

Проблема хіміотерапії хворих деструктивним туберкульозом легень, які раніш не-ефективно лікувались протитуберкульозними препаратами і виділяють резистентні до них мікобактерії туберкульозу (МБТ), є дуже складною і залишається в центрі уваги фтизіатрів. В останні роки в зв'язку з ростом мульти- і полірезистентності МБТ увага фтизіатрів знову повернулася до ПАСК (пара-аміносалицилату натрію або натрієвої солі пара-аміносалицилової кислоти) — одного із перших протитуберкульозних препаратів, що широко застосовувався в 40-70-х роках минулого сторіччя [1, 2, 3, 4]. Цей препарат призначався хворим з різними формами туберкульозу, в першу чергу з вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень, в комбінації переважно із стрептоміцином та ізоніазидом (фтивазидом). Були виявлені помірна протитуберкульозна і протизапальна дія ПАСК, його здатність затримувати розвиток резистентності МБТ до препаратів, з якими комбінується, синергізм дії ПАСК з ізоніазидом (фтивазидом) і в меншій мірі із стрептоміцином [3, 2, 4, 1].

Потім десятки років ПАСК майже не застосовувався в хіміотерапії туберкульозу, оскільки використовувались більш ефективні основні препарати (рифампіцин, ізоніазид, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) і деякі резервні. Лише в останні роки в зв'язку з ростом мульти- та полірезистентного туберкульозу та труднощами в його лікуванні фтизіатри знову звернули увагу на ПАСК, і цей препарат знову почав застосовуватися — на цей час при мульти- та полірезистентному туберкульозі, в комбінації з препаратами II—I ряду. Однак досі практично відсутні роботи відносно ефективності і терапевтичних можливостей ПАСК у цього контингенту і взагалі у хворих із раніш неефективно лікованим, переважно хронічним деструктивним туберкульозом легень, методики його застосування тощо. Лише в одній роботі останніх років [5] є повідомлення відносно можливостей запобігання або послаблення алергічних реакцій на ПАСК.

У зв'язку з вищевказаним вкрай доцільно вивчення результатів застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії раніш неефективно лікованих хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень (переважно хронічний), визначення лікувальної та побічної дії, а також оптимальної методики застосування ПАСК, місце цього препарату в лікуванні даного контингенту хворих.

Всі ці питання були предметом наших досліджень. На теперішній час курс лікування ПАСК був здійснений у відділенні фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології у 70 хворих деструктивним туберкульозом легень. У 39 із них (55,7 %) мав місце хронічний деструктивний процес давністю від 2 до 20 років, раніш тривало або багаторазово неефективно лікований, з мультирезистентністю МБТ (4 диспансерна категорія). У 16 осіб (22,9 %) з давністю виявлення туберкульозу від 6 до 24 міс деструктивний процес був раніш неефективно лікований, часто супро-

воджувався мульти- або полірезистентністю МБТ (2-а категорія). Ще у 6 хворих (8,6 %) виявлявся рецидив деструктивного туберкульозу (також 2 категорія). Лише у 9 осіб (12,8 %) з вперше діагностованим туберкульозом (1 категорія) був застосований ПАСК — при торпідній динаміці процесу, виявленні або значному ризику первинної резистентності МБТ.

Інфільтративний туберкульоз легень мав місце у 31 хворого (44,3 %), дисемінований — у 24 (34,3 %) і фіброзно-кавернозний — у 15 (21,4 %). У 51 хворого (72,9 %) процес був поширеним, з наявністю чисельних, часто крупних порожнин розпаду і лише у 19 (27,1 %) — обмеженим. У всіх осіб виявлялись інфільтративні і свіжі вогнищеві утворення, часто дуже поширені.

МБТ були виявлені у 68 хворих (97,1 %), переважно як бактеріоскопічно, так і бактеріологічно. У 53 (77,9 %) осіб бактеріовиділення було масивним. За даними бактеріологічних досліджень, зроблених в Інституті (а також в диспансерах), стійкість МБТ до 1 протитуберкульозного препарату виявлялась у 3 осіб (4,4 %), до 2 препаратів — у 5 (7,3 %), до 3 — у 7 (10,3 %), до 4 — у 15 (22,1 %), до 5-6 — у 20 (29,4 %) і до 7-9 препаратів — у 8 хворих (11,8 %). Всього з резистентними штамми було 58 хворих (85,3 %). Лише у 10 осіб (14,7 %) залишалась чутливість МБТ до всіх препаратів. Резистентність до ізоніазиду була констатована у 53 хворих (77,9 %), до рифампіцину — у 51 (75,0 %), до стрептоміцину — у 52 (76,5 %), до етамбутолу у 18 (26,6 %), до етіонаміду — у 35 (51,5 %), до канаміцину — у 26 (38,2 %), до інших препаратів (фторхінолонів, амікацину, кларитроміцину тощо) — значно рідше (у 17-7 % випадків), а до ПАСК ні у одного хворого. В цілому мультирезистентність мала місце у 45 хворих (66,2 %), полірезистентність — у 10 (14,7 %) і монорезистентність — лише у 3 (4,4 %).

ПАСК застосовувався як внутрішньовенно, так і перорально. Внутрішньовенним методом препарат застосовувався під назвою "Пасконат" виробництва ТОВ "Юрія-фарм", Україна. Це розчин пара-аміносалицилату натрію для інфузій по 400 і 200 мл у флаконах. 400 мл розчину містять 12 г пара-аміносалицилату натрію. Розчин вводили внутрішньовенно крапельно із швидкістю до 40-60 крапель за хвилину. Добову дозу Пасконату в 400 мл (зрідка 300-350 мл) вводили переважно за 1,5-2 години. Препарат вводили як щоденно, так і інтермітуюче (через день або 3 рази на тиждень).

Перорально застосовували ПАСК у вигляді кишковорозчинних гранул виробництва фірми "ВВС Фармасеутикалз енд Кемікалз ЛТД", Індія. Добова доза ПАСК per os складала, як і при внутрішньовенному введенні, переважно 12 г, зрідка 8-12 г (із рахунку 150-200 мг на 1 кг маси тіла). Хворі приймали ПАСК через 0,5-2,5 години після їжі, запиваючи мінеральною водою або молоком, 1-2 рази на добу, щоденно або інтермітуюче (через день).

В цілому тільки внутрішньовенно ПАСК був застосований у 35 хворих, тільки per os — у 12 і обома способами — у 23 (спочатку переважно внутрішньовенно, а потім

per os, значно рідше — навпаки або одночасно: в одні дні тижня — внутрішньовенно, в інші дні — перорально). Дозова доза ПАСК дорівнювала 12 г у 61 хворого і 8–10 г — у 9. Тільки щоденно ПАСК застосовувався у 29 хворих, тільки інтермітуюче — у 34 і обома методами (з початку лікування щоденним, потім — інтермітуючим) — у 7.

ПАСК призначався в сполученні з 3–5 і більше протитуберкульозними препаратами, до яких залишалась чутливість МБТ і (або) які раніше не застосовувались чи приймалися нетривало. Найбільш часто такими препаратами були фторхінолони, кларитроміцин, амікацин, канаміцин, етамбутол, етіонамід (протіонамід), іноді піразинамід, рифабутін, доксициклін і амоксиклав, дуже рідко — ізоніазид і рифампіцин. Ці препарати в загальноприйнятних дозах призначались щоденно або інтермітуюче (через день, 2–3 рази на тиждень). ПАСК застосовувався у 15 хворих протягом 2–3 міс, у 20 — 3,5–5 міс, у 19 — 5–6 міс і у 16 — 7–12 міс.

Комбінована хіміотерапія з включенням ПАСК приводила на першому етапі лікування до покращання клінічного стану хворих і зменшення суб'єктивних симптомів хвороби. Так, в перші 3–4 тижні і в наступні місяці хіміотерапії знижувалась або нормалізувалась температура, зменшувались інші симптоми інтоксикації, а також харкотиння і кашель. Харкотиння поступово втрачало свій гнійний характер. Повне зникнення цих симптомів настало у 38 хворих (54,3 %) і зменшення — у 24 (34,3 %). Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) нормалізувалась за 2–6 міс у 33 (52,4 %) із 63 хворих з прискороною реакцією до лікування і помітно знизилась у 20 (31,7 %). Лейкоцитоз, паличкоядерний зсув вліво і лімфопенія зникли в 86–75 % випадків, в основному в перші 1–4 міс.

Через 1 міс лікування зменшувалась масивність бактеріовиділення: помітно зменшилась кількість МБТ, що виявлялись при бактеріоскопії харкотиння, а також колоній МБТ при висіві матеріалу. В наступні періоди поліхіміотерапії МБТ все рідше виявлялись обома методами або їх вже зовсім не знаходили.

Через 1 міс комплексної хіміотерапії з включенням ПАСК бактеріовиділення припинилось у 4 (5,9 %) із 68 хворих, що виділяли МБТ до початку лікування, через 2 міс — у 12 (17,7 %), через 3 міс — у 9 (13,2 %), через 4 міс — у 5 (7,4 %), через 5–6 міс — у 6 (8,8 %) і через 7–8 міс — у 3 (4,4 %). В цілому припинення бактеріовиділення було досягнуто у 39 хворих (57,4 %), в середньому за $(3,31 \pm 0,25)$ міс. Ще у 17 осіб (25,0 %) зменшилась масивність бактеріовиділення, а у 12 (17,6 %) воно суттєво не змінилось і залишалось масивним. Бактеріологічні результати слід оцінити як значні, приймаючи до уваги важкий контингент хворих.

Повне або значне розсмоктування інфільтративних, казеозних і м'яковогнищевих утворень в легенях (переважно за 3–7 міс) було досягнуто у 40 хворих (57,1 %), часткове — у 21 (30,0 %), вони суттєво не змінилися у 7 (10,0 %) і збільшились у 2 (2,9 %).

Зменшення розмірів каверн, розсмоктування навколишньої інфільтрації та потоншення стінок каверн починалось на 1–2-му міс застосування ПАСК та інших препаратів і досягало свого максимуму (аж до загоєння порожнин), як правило, на 3–7-му міс. Потім частіше відбувалась в більш повільному темпі подальша регресія каверн, що залишались. У деяких же хворих позитивної динаміки каверн не відбулося. Через 2 міс від початку хіміотерапії порожнини розпаду загоїлись у 3 осіб (4,3 %), через 3 міс —

у 4 (5,7 %), через 4 міс — у 5 (7,1 %), через 5 міс — у 4 (5,7 %), через 6 міс — у 5 (7,1 %) і через 7–9 міс — у 5 (7,1 %). В цілому загоєння каверн було досягнуто у 26 із 70 хворих (37,1 %), а середні строки їх загоєння склали $4,88 \pm 0,36$ міс. При загоєнні каверн утворювались різні залишкові зміни — фіброзні тяжі, ділянки ущільнень, цирозу або комірковості, щільні вогнища, кистозні утворення та ін.

У 31 (44,3 %) хворого була досягнута лише часткова, але часто досить виражена регресія каверн — зменшення розмірів, потоншення стінок і загоєння частини порожнин, що супроводжувалось помітним розсмоктуванням інфільтративних і м'яковогнищевих утворень, а у 14 — і припиненням бактеріовиділення. Таким чином, повна або часткова регресія каверн була досягнута у переважної більшості хворих — 57 (81,4 %). Лише у 13 (18,6 %) найбільш тяжких хворих з полікавернозним процесом і великими кавернами позитивної їх динаміки не відмічено: у 11 (15,7 %) розміри і кількість каверн не змінилися, а у 2 (2,9 %) — збільшились.

В цілому безпосередні результати комплексної хіміотерапії із включенням ПАСК були такими: у 26 хворих (37,1 %) — значне поліпшення (загоєння каверн, абацілювання і ліквідація інших проявів активного туберкульозу), у 15 (21,4 %) — поліпшення (припинення чи відсутність бактеріовиділення, часткова регресія каверн, ліквідація або значне зменшення інших проявів процесу), у 19 (27,2 %) — часткове поліпшення (переважно симптоматичне, а також часткове розсмоктування інфільтративно-вогнищевих утворень, часто невелика регресія каверн і зменшення масивності бактеріовиділення), а у 10 (14,3 %) тяжких хворих з хронічним полікавернозним процесом і мультирезистентністю до 5–9 препаратів картина хвороби не покращилася: у 8 із них (11,4 %) вона суттєво не змінилася, а у 2 (2,9 %) — погіршилася. Таким чином, у більшості хворих з досить тяжким процесом — 41 (58,6 %) — були отримані виражені позитивні результати поліхіміотерапії, суттєвим фактором якої був ПАСК.

Нами проаналізована залежність результатів лікування від різних факторів і перш за все від характеру процесу. Із 39 хворих із хронічним деструктивним туберкульозом легень, з давністю процесу від 2 до 20 років (4 категорія) МБТ зникли у 19 (48,7 %), а каверни загоїлись у 9 (23,1 %), а серед 31 особи з 2-ю і 1-ю категорією (при давності процесу переважно 6–24 міс) бактеріовиділення припинилось у 20 (69,0 %) із 29 з наявністю МБТ до застосування ПАСК, а каверни загоїлись у 17 (54,8 %); різниця по частоті загоєння каверн високо достовірна ($P < 0,01$), а по частоті зникнення МБТ досить виражена, хоч не досягла ще достовірного рівня ($P > 0,05$).

Із 43 хворих, що виділяли резистентні до 4–9 протитуберкульозних препаратів МБТ бактеріовиділення припинилось у 19 (44,2 %), а каверни були ліквідовані у 9 (20,9 %), між тим як серед 25 осіб з резистентними до 1–3 препаратів або чутливими МБТ вони зникли у 20 (80,0 %), а порожнини розпаду загоїлись у 17 (63,0 %) із 27 (2 хворих не виділяли МБТ і до лікування); різниця по частоті зникнення МБТ і каверн високо достовірна ($P < 0,01–0,001$).

Проведено порівняння ефективності внутрішньовенного і перорального методів введення ПАСК. Оскільки 23 хворих користувались обома методами введення ПАСК (переважно послідовно), то в залежності від того, який метод тривав суттєво довше, хворих відносили до тієї чи

іншої групи. Отже, серед 48 осіб, що отримували ПАСК тільки або переважно внутрішньовенно (із них 47 виділяли МБТ), бактеріовиділення припинилось у 28 (59,6 %), а каверни загоїлись у 19 (39,6 %). Серед 22 хворих з виключно або переважно пероральним застосуванням ПАСК МБТ зникли у 11 із 21 бактеріовиділювача (52,4 %), а порожнини розпаду загоїлись у 7 (31,8 %). Частрова регресія каверн при внутрішньовенному і пероральному методах відбулася відповідно у 22 (45,8 %) і 9 (40,9 %) хворих. Отже, по ефективності ці методи дуже близькі ($P>0,5$). Лише можна відмітити невелику тенденцію до підвищення результатів при внутрішньовенному введенні ПАСК — можливо за рахунок більшої концентрації препарату в крові.

При тільки або переважно щоденному застосуванні ПАСК МБТ зникли у 19 із 32 бактеріовиділювачів (59,4 %), а каверни загоїлись у 13 із 33 осіб з порожнинами (39,4 %). При виключно або переважно інтермітуючому прийомі ПАСК, що застосовувався у 37 хворих (в тому числі 36 з наявністю МБТ), бактеріовиділення припинилось у 20 (55,6 %), а каверни загоїлись у 13 (35,1 %). Ці результати майже однакові, з дуже незначною перевагою щоденного методу ($P>0,5$).

Порівняння результатів хіміотерапії з включенням і без включення ПАСК наведено в таблиці. В контрольній групі із 72 хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, як правило хіміорезистентним туберкульозом легень, що була ідентичною основній групі (в якій використовували ПАСК) по характеру і давності процесу, медикаментозній резистентності МБТ, попередньому лікуванню та віково-статевому складі, застосовувались такі ж по інтенсивності і близькі по складу режими хіміотерапії, як і в основній групі, але без ПАСК.

Дані таблиці свідчать про значно більш високі і швидкі результати при використанні в режимах хіміотерапії ПАСК. Так, в основній групі бактеріовиділення припинилось у 57,4 % хворих, а в контрольній — лише у 40,0 % ($P<0,05$), а середні строки припинення бактеріовиділення становили відповідно ($3,31\pm 0,25$) міс і ($4,29\pm 0,34$) міс ($P<0,05$).

При хіміотерапії з включенням ПАСК загоєння каверн відбулося у 37,1 % хворих, часткова регресія каверн — у 44,3 %, а в цілому регресія порожнин розпаду (повна і неповна) — у 81,4 %. Між тим в контрольній групі ці зрушення настали відповідно лише в 29,2 %, 36,1 % і 65,3 % випадків; різниця з основною групою по сумарній регресії каверн достовірна ($P<0,05$), а окремо по загоєнню порожнин і по частковій їх регресії, хоч і помітна, але ще не досягла достовірного рівня ($P>0,2$). Важливо і те, що під час прийому ПАСК каверни загоювались знач-

но швидше — в середньому за ($4,88\pm 0,36$) міс проти ($6,05\pm 0,45$) міс без нього ($P<0,05$).

Таким чином, застосування ПАСК у хворих деструктивним, хіміорезистентним, переважно хронічним туберкульозом легень дозволило підвищити частоту припинення бактеріовиділення на 17,4 %, загоєння каверн — на 7,9 %, сумарної регресії каверн — на 16,1 %, а також прискорити строки зникнення МБТ і порожнин — на 0,98—1,17 міс. Підвищення завдяки ПАСК ефективності лікування хворих ми пояснюємо бактеріостатичною активністю ПАСК відносно різних штамів МБТ, в тому числі резистентних до протитуберкульозних препаратів I і II ряду. Крім того, ПАСК має здатність потенціювати дію деяких препаратів, особливо ізоніазиду.

В процесі лікування ПАСК характер резистентності МБТ до основних і резервних препаратів суттєво не мінявся, що підтверджує дані 50—70 років минулого сторіччя про високу здатність ПАСК попереджувати розвиток резистентності МБТ до препаратів, з якими ПАСК сполучається [2, 3, 4]. Не менш важливим було і те, що ні в одному випадку не було відмічено розвитку резистентності МБТ до ПАСК при прийомі цього препарату за період спостережень.

Основними побічними явищами при застосуванні ПАСК були шлунково-кишкові розлади: нудота, відрижка, печія, погіршення апетиту, рідше блювання, біль у животі, метеоризм, пронос. Ці явища виникали переважно на 1-му міс лікування, рідше на 2—3-му міс і пізніше, бували різної інтенсивності і тривалості (від кількох днів до 1—3 міс). Всього диспептичні явища спостерігались у 18 із 70 хворих (25,7 %), із них від внутрішньовенного введення ПАСК — у 12 (20,7 %) із 58 осіб, що отримували препарат внутрішньовенно і від перорального прийому — у 11 (31,4 %) із 35; різниця помітна, але не досягла достовірного рівня ($P>0,2$). Із числа вищевказаних хворих у 5 шлунково-кишкові розлади виникли як від внутрішньовенного, так і перорального введення ПАСК (23 хворих користувались обома способами введення ПАСК).

Різко виражені диспептичні реакції призвели у 9 хворих (12,9 %) до остаточної відміни ПАСК, після чого ці явища швидко зникали. Причиною відміни ПАСК у 3 осіб був внутрішньовенний метод, у 3 — пероральний і у 3 — обидва методи, тобто шлунково-кишкова непереносимість при внутрішньовенному введенні ПАСК констатована у 6 із 58 хворих (10,3 %), а при пероральному — у 6 із 35 (17,1 %), $P>0,2$. Помірні або незначні диспептичні розлади спостерігались в цілому у 9 хворих (12,9 %).

Шлунково-кишкові розлади зменшувались або зникали при зниженні дози ПАСК (з 12 г до 8—9 г), при нетривалому припиненні його прийому, при вживанні добової

Таблиця

Ефективність хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, туберкульозом легень із та без застосування ПАСК

Режими хіміотерапії	Кількість хворих		Припинення бактеріовиділення		Регресія каверн							
	всього	із них виділяли МБТ	частота		Середні строки (в міс)	загоєння			часткова регресія		всього	
			абс.	%		частота	середні строки (в міс)	часткова регресія		всього		
								абс.	%	абс.	%	абс.
Із ПАСК	70	68	39	57,4*	3,31±0,25*	26	37,1	4,88±0,36*	31	44,3	57	81,4*
Без ПАСК	72	70	28	40,0*	4,29±0,34*	21	29,2	6,05±0,45*	26	36,1	47	65,3*

Примітка: * — достовірна різниця між основною і контрольною групами ($P<0,05$).

доза ПАСК не в один, а в два прийоми, досить часто при заміні перорального методу введення на внутрішньовенний (дуже рідко навпаки), а також при застосуванні інтермітуючого (через день) способу прийому препарату.

Диспептичні явища виникли у 12 (36,4 %) із 33 хворих, у яких ПАСК застосовувався тільки або переважно щоденно, і лише у 6 (16,2 %) із 37 осіб з тільки або переважно інтермітуючим прийомом ПАСК ($P < 0,05$), в тому числі різко виражені шлунково-кишкові розлади спостерігались відповідно у 6 (18,2 %) і 3 (8,1 %) хворих (різниця виражена, але не досягла достовірного рівня: $P > 0,2$).

Зміни з боку шлунково-кишкового тракту були менш виражені при триразовому харчуванні, правильному прийомі ПАСК — через 0,5–2,5 години після їжі, при цьому неодноразово з іншими протитуберкульозними препаратами, які також здатні викликати диспептичні явища. Дуже важливе також повільне (не менш ніж протягом 1,5–2 годин) внутрішньовенне введення ПАСК, оскільки при більш прискореній інфузії можливі важкі шлунково-кишкові загальні реакції.

Із інших побічних явищ ПАСК викликав у 4 хворих (5,7 %) алергічні реакції — кропивницю, гіперемію та свербіння шкіри, еозинофілію. Вони з'являлись на перших тижнях прийому ПАСК (у 2-х внутрішньовенно і у 2-х перорально) зникали або зменшувались при прийомі антигістамінних засобів, а у 1 особи (1,4 %) привели до відміни препарату.

У 2 хворих (2,9 %) в процесі поліхіміотерапії відмічалась гепатотоксичні явища (поряд з диспептичними) і у 1 (1,4 %) — нефротоксичні. Але ці реакції виникали на фоні сполучення ПАСК з препаратами, які можуть діяти гепатотоксично (піразинамідом, етіонамідом, ізоніазидом чи рифампіцином) або нефротоксично (канамицином чи амікацином). Тому важко було виявити певну роль ПАСК в порушеннях функції печінки чи нирок.

Крім того, при внутрішньовенному введенні ПАСК у 1 хворого (1,4 %) виникла виражена загальна реакція у вигляді слабкості і запаморочення (а також диспептичні явища) і у 2 (2,9 %) — флебіти в місці інфузій, що змусило перейти на пероральний прийом ПАСК.

В цілому побічні явища різного характеру від ПАСК відмічалась у 23 (32,9 %) хворих (превалювали диспептичні порушення, а у 5 осіб мали місце 2 синдроми побічної дії), в тому числі різко виражені реакції, що привели до відміни препарату — у 10 (14,3 %). Внутрішньовенне введення ПАСК викликало порушення у 16 (27,6 %) із 58 хворих, що користувались цим методом, а пероральне — у 12 (34,3 %) із 35, в тому числі різко виражені реакції — відповідно у 7 (12,1 %) і 6 (17,1 %) осіб. Отже, внутрішньовенний метод у порівнянні з пероральним дещо, хоч і несуттєво рідше ($P > 0,5$), викликав побічні явища від ПАСК.

Доцільно не застосовувати ПАСК при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, гастритах, дуоденітах, гепатитах, цирозі печінки, вираженій патології нирок, мікседемі, серцевій декомпенсації.

Висновки

1. Безпосередні результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень суттєві: бактеріовиділення припинилось у 57,4 % осіб, каверни загоїлись у 37,1 % і частково регресували — у 44,3 %, що відповідно на 17,4 %, 7,9 % і 8,2 % вище, ніж при режимах хіміотерапії без застосування ПАСК.

Строки зникнення МБТ і каверн прискорювались на 1 міс.

2. ПАСК відносно часто викликає побічні явища (відмічалась у 32,9 % хворих), переважно шлунково-кишкові (у 25,7 %); у 14,3 % осіб мали місце різко виражені реакції, які після відміни препарату швидко зникали.

3. Внутрішньовенний метод введення ПАСК (Пасконату) дещо рідше викликав диспептичні явища (20,7 % випадків), ніж пероральний (31,4 %). Ефективність обох методів дуже близька, з незначною перевагою внутрішньовенного. Цей метод найбільш доцільно застосовувати на першому етапі інтенсивної хіміотерапії, після чого можливий перехід на пероральний метод.

4. Для покращання переносимості ПАСК необхідно додержуватися протипоказань для його призначення, доцільне триразове регулярне харчування, повільне (не менш ніж протягом 1,5–2 годин) внутрішньовенне введення ПАСК, прийом ПАСК per os через 0,5–2,5 години після їжі і неодноразово з іншими препаратами, які також здатні викликати диспептичні явища, перехід на прийом ПАСК через день. Інтермітуючий метод зменшує шлунково-кишкові розлади не менш, ніж в 2 рази і майже не відрізняється по ефективності від щоденного застосування ПАСК.

5. ПАСК має високу здатність попереджувати розвиток резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, які з ним комбінуються. Крім того, серед контингенту спостереження не відмічено жодного випадку розвитку резистентності МБТ до ПАСК.

6. ПАСК, поряд з іншими резервними протитуберкульозними препаратами може зайняти вагоме місце в хіміотерапії деструктивного, раніш неефективно лікованого, хіміорезистентного туберкульозу легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бялик И. Б.* Методические рекомендации по химиотерапии больных хроническими деструктивными формами туберкулеза легких — Киев, 1977. — 28 с.
2. *Драбкина Р. О.* Микробиология туберкулеза — Москва: Госмедиздат, 1963. — 255 с.
3. *Клебанов М. А., Драбкина Р. О.* Химиотерапия больных туберкулезом. — Киев: Госмедиздат УССР, 1957 — 406 с.
4. *Рабухин А. Е.* Химиотерапия больных туберкулезом — Москва: Медицина, 1970 — 400 с.
5. *Wilson J. W., Kelkar P., Frigas E.* Para-aminosalicylic acid (PAS) desensitization review in a case of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (Case Study) // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2003. — Vol. 7, № 5. — P. 493–497.

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПАСК В КОМПЛЕКСНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ ДЕСТРУКТИВНИМ, РАНІШ НЕЕФЕКТИВНО ЛІКОВАНИМ, ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

*Й. Б. Бялик, Л. М. Циганкова,
В. В. Давиденко, І. В. Случ*

Резюме

Вивчена ефективність і переносимість ПАСК у 70 хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, і, як правило, мульти- та полірезистентним туберкульозом легень. В комбінації з 3–5 і більше протитуберкульозними препаратами (переважно II ряду) ПАСК привів до припинення бактеріовиділення у 57,4 % хворих, загоєння каверн — у 37,1 % і частково регресії каверн — у 44,3 %, що відповідно на 17,4 %, 7,9 % і 8,2 % вище, ніж при режимах без застосування ПАСК. Строки зникнення МБТ і каверн прискорювались на 1 міс. ПАСК викликав побічні явища (переважно шлунково-кишкові) у 32,9 % хворих, із них різко виражені у 14,3 %. Внутрішньовенне введення ПАСК (Пасконату) найбільш доцільне на першому етапі інтенсивної хіміотерапії, воно рідше викликало диспептичні порушення, ніж пероральний метод. Побічні реакції суттєво зменшувались при переході з що-

денного на прийом ПАСК через день. При застосуванні ПАСК дуже рідко розвивається резистентність до препаратів, з якими він сполучається і особливо до самого ПАСК. Місце ПАСК — в поліхіміотерапії деструктивного, раніш неефективно лікованого, хіміорезистентного туберкульозу легень.

RESULTS OF PASA APPLICATION IN COMPLEX CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH DESTRUCTIVE, INEFFECTIVELY TREATED PREVIOUSLY, RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

*I. B. Byalik, L. M. Tsygankova,
V. V. Davidenko, I. V. Slouch*

Summary

PASA efficacy and tolerability was studied in 70 patients with multy- and polyresistant destructive, previously ineffectively

treated pulmonary tuberculosis. Application of PASA in combination with 3–5 and more antituberculosis drugs (mainly of II group) led to discontinuation of *M. tuberculosis* (MTB) excretion in 57,4 % of patients, healing of caverns in 37,1 % and caverns partial regression in 44,3 % of patients, which was higher on 17,4 %, 7,9 % and 8,2 %, accordingly, vs. treatment without PAS. Terms of MTB and caverns disappearance shortened on one month. PASA side effects (mainly gastro-enteric) were registered in 32,9 % of patients, and in 14,3 % of them they were meaningfully expressed. Intravenous injections of PASA (Paskonat) were more preferable in the beginning of intensive chemotherapy and rarely provoked gastro-enteric complications than the oral formulation. Side effects were significantly reduced when PASA was prescribed every other day vs. daily use. Resistance either to PASA, or to other drugs, when administered in combination with it, occurred rarely. The indication to PASA administration is a polychemotherapy of destructive, chemoresistant pulmonary tuberculosis, which was ineffectively treated previously.