

and Mucosa compositum) combination has the most pronounced positive impact on the major clinical and immune parameters. Applying Fenspiride in the patients with the 1st – 2nd stage COPD in the exacerbation phase increases the number of remissions and clinical improvement for 14.6% after the treatment. The antihomotoxic therapy, including Lymphomyosot and Mucosa compositum, as well as and the combination of Lymphomyosot, Traumeel S, Echinacea compositum and Bronchalis Heel – was more effective than that in the experimental group by 14.0 % and 12.1 %, respectively, due to their positive impact on the immune status and the inhibition of inflammatory reactions.

Conclusions. Applying Fenspiride is effective in case of the hypoergic immune response. If there are hyperergic abnormalities it is optimal to prescribe Lymphomyosot and Mucosa compositum, in case of the certain immune disorders the combined therapy including Lymphomyosot, Traumeel, Echinacea compositum and Bronchalis Heel should be prescribed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immune status, Fenspiride, antihomotoxic drug therapy.

Відомості про авторів:

Дудка Петро Федорович – д.мед.н., професор кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Шевченка, 13, тел.: (044) 540-96-74.

Добрянський Дмитро Вікторович – к.мед.н., асистент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Шевченка, 13, тел.: (044) 540-96-29.

Бодарецька Ольга Іванівна – к.мед.н., асистент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Шевченка, 13, тел.: (044) 540-96-29.

Ільницький Роман Іванович – к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Шевченка, 13, тел.: (044) 540-96-29.

УДК 616.24-002.5-085.21.3:615.01.8

© Н.І. КІБІЗОВА, 2014

Н.І. Кібізова

ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛАРИТРОМІЦИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Мета. Вивчення ефективності і безпечності кларитроміцину у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ).

Матеріали і методи. В контрольованому дослідженні вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які включали кларитроміцин, у 37 хворих на РРТБ. У хворих групи порівняння, яку сформували методом підбору пари відповідно до випадку захворювання і профілю медикаментозної резистентності, застосовували такі ж самі індивідуалізовані режими хіміотерапії без кларитроміцину. В кожній групі переважали пацієнти з повторними випадками захворювання – по 30 (81,1 %) хворих.

Результати. В основній групі припинення бактеріовиділення і зникнення клінічних симптомів визначали у 16 (43,2 %) хворих. У хворих контрольної групи

припинення бактеріовиділення у 40,2 % випадку, що достовірно розрізнялось з результатами лікування пацієнтів основної групи. Гепатотоксичні та шлунково-кишкові побічні реакції від комплексної хіміотерапії спостерігали відповідно у 21,6 % та 40,5 % хворих основної групи і у 5,4 % та 16,2 % хворого контрольної групи, $p < 0,05$.

Висновки. Додавання кларитроміцину до режимів хіміотерапії не підвищує ефективність лікування хворих на РРТБ, але достовірно збільшує частоту гепатотоксичних та шлунково-кишкових побічних реакцій. Кларитроміцин не доцільно включати в режими хіміотерапії хворих на РРТБ.

Ключові слова: туберкульоз, розширена резистентність, кларитроміцин.

ВСТУП

Лікування туберкульозу в сучасних умовах ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється, особливо у випадку мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ). У хворих з цими формами важко застосувати адекватні режими хіміотерапії, які б включали не менше 4-х дієвих препаратів, що обумовлює високі показники летальності та низькі – ефективного лікування [1, 2]. За даними літератури виліковування у таких пацієнтів досягають в значно меншій кількості випадків порівняно із хворими на МРТБ – відповідно і 20-30 % випадках проти 60-70 %. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 роки [4, 5]. Імовірність успішного лікування зменшується з появою нових стійких штамів МБТ з тотальною резистентністю до усіх відомих протитуберкульозних препаратів. За минулі 50 років за винятком фторхінолонів ніякого нового протитуберкульозного препарату не було запропоновано до широкого застосування.

Для лікування хворих з РРТБ застосовують резервні препарати 5 групи клінічна ефективність яких, на сьогодні, не доведена. До цих препаратів відносять і кларитроміцин, який виявив активність *in vitro* у відношенні *Mycobacterium tuberculosis* [3].

Зважаючи на обмежений досвід застосування кларитроміцину в терапії хворих на РРТБ, **метою дослідження** було вивчення ефективності і безпеки застосування кларитроміцину в комплексному лікуванні хворих на РРТБ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В контрольованому дослідженні вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які включали кларитроміцин, у 37 хворих на РРТБ (основна група). Хворим групи порівняння (контрольна група), яку сформували методом підбору пари відповідно до випадку захворювання і профілю медикаментозної резистентності МБТ, призначали такі ж самі індивідуалізовані режими хіміотерапії за виключенням кларитроміцину.

Середній вік хворих основної групи становив $(34,5 \pm 1,3)$ року, контрольної — $(33,8 \pm 1,3)$. В обох групах пацієнтів було по 15 чоловіків та 22 жінки, з новими випадками захворювання — 7 (18,9 %) хворих; після перерваного лікування — 2 (5,4 %), після невдачі I курсу хіміотерапії — у 11 (29,8 %), після невдачі повторного курсу хіміотерапії — 4 (10,8 %), з рецидивом захворювання — 8 (21,6 %), з хронічним випадком — 5 (13,5 %). Отже серед даного контингенту хворих достовірно переважали особи з повторним лікуванням (перерване лікування, рецидив, невдача першого та повторного курсів, хронічні хворі) — 30 (81,1 %) хворих в кожній групі. В усіх хворих був деструктивний туберкульоз: 1 каверну визначали у 13 (35,1 %) осіб основної

ФТИЗИАТРІЯ І ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

групи і у 15 (40,5 %) — контрольної ($p > 0,05$), у решти хворих — 2 та більше каверн. Поширений туберкульозний процес був у 31 (83,8 %) хворих основної групи і 30 (81,1 %) — контрольної ($p > 0,05$). Таким чином, групи порівняння не відрізнялись на характером туберкульозного процесу у пацієнтів.

У кожній групі пацієнтів визначили резистентність МБТ до 5 і більше ПТП I та II ряду: до стрептоміцину — у 36 (97,3 %) хворих, до етамбутолу — у 28 (75,6 %) , до піразинаміду — у 18 (48,6 %), до фторхінолонів — у 37 (100,0 %), до канаміцину або капреоміцину — у 37 (100,0 %), до етіонаміду — у 25 (67,6 %), до ПАСК — у 8 (21,1 %).

В індивідуалізовані режими хіміотерапії приймали ПТП 5 груп у відповідності до результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ. Хворим призначали щоденно 6 протитуберкульозних препаратів: піразинамід (не залежно від чутливості МБТ) + моксифлоксацин + капреоміцин/канаміцин (при чутливості до нього) + протіонамід (не залежно від чутливості МБТ) + циклосерин + ПАСК.

Пацієнтам основної групи кларитроміцин приєднували до індивідуалізованого режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу і застосовували в дозі 1,0 г 1 раз на добу протягом інтенсивної фази (8 міс). Всі результати представляли у вигляді n - кількості обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m). Для оцінки статистично значимої різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовувався критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05. Робота виконана за кошти державного бюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність та переносимість лікування за основним показниками представлена у табл.

Таблиця

Ефективність кларитроміцину в комплексному лікуванні хворих РРТБ після інтенсивної фази хіміотерапії

Показники ефективності та переносимості лікування	Кількість хворих			
	Основна група ($n = 37$)		Контрольна група ($n = 37$)	
	Абс.	%	Абс.	%
Припинення бактеріо-виділення	16	43,2	15	40,5
Зникнення клінічних симптомів хвороби	24	64,8	21	56,8
Розсмоктування інфільтративних змін в легенях	16	43,2	15	40,5
Гепатотоксичні побічні	8	21,6*	2	5,4
Ототоксичні побічні реакції	6	16,2	2	5,4
Кишково-шлункові побічні реакції	15	40,5	7	18,9

Примітка: * – міжгрупове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Дані табл. свідчать про те, що додавання кларитроміцину до режимів хіміотерапії не підвищує ефективність лікування хворих на РРТБ. Припинення бактеріовиділення після інтенсивної фази хіміотерапії і зниження клінічних симптомів досягнуто у хворих основної групи ($p < 0,05$) у 43,2 % і 40,5 % у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Гепатотоксичні та шлунково-кишкові побічні реакції достовірно частіше спостерігали в групі пацієнтів, які отримували кларитроміцин, у тому числі тяжкі, які вимагали відміни препарату. Зважаючи на незадовільний профіль безпечності та відсутність додаткового ефекту в комплексному лікуванні, кларитроміцин не доцільно включати в режими хіміотерапії хворих на РРТБ.

ВИСНОВКИ

Додавання кларитроміцину до режимів хіміотерапії не підвищує ефективність лікування хворих на РРТБ. Припинення бактеріовиділення після інтенсивної фази хіміотерапії досягли відповідно у 43,7 % і 43,6 % хворих ($p > 0,05$). Кларитроміцин достовірно збільшує частоту гепатотоксичних та шлунково-кишкових побічних реакцій.

Перспектива подальшого розвитку. Вивчити ефективність кларитроміцину у хворих на мультирезистентний туберкульоз із офлоксацинрезистентними штамми та аміноглікозидрезистентними штамми МБТ.

Література

1. Частота та профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування / С.О. Черенько [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13) – С. 19 – 25.
2. Chang K. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 / K. Chang, W. Yew // *Respirology*. – 2013. – Vol. 18. – P. 8–21.
3. MICs and MBC of levofloxacin, clarithromycin, and KRM-1648 for *Mycobacterium tuberculosis* and *M. Avium* complex residing in MONO-MAC-6 human macrophage-like cell and A-549 human type II alveolar epithelial cell lines / K. Sato [et al.] // *Kekkaku*. – 1999. – Vol. 74, №7. – P. 571–577.
4. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / Evan W. Orenstein [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 153–161.
5. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study [Electronic resource] / Y. Balabanova [et al.] // *BMJ Open*. – 2011. – № 1. – <http://bmjopen.bmj.com>.

Н.И. Кибизова

Применение кларитромицина в комплексном лечении у больных туберкулезом с расширенной резистентностью

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

Цель. Изучение эффективности и безопасности кларитромицина у больных с туберкулезом с расширенной резистентностью (РРТБ).

Матеріали і методи. В контролююму дослідженні вивчали ефективність індивідуалізованих режимів хіміотерапії, які включали кларитромицин, у 37 хворих туберкульозом з РРТБ. В групі порівняння, яку сформували методом підбору пари відповідно до випадку захворювання і профіля медикаментозної резистентності МБТ, застосовували такі ж індивідуалізовані режими хіміотерапії без кларитромицину. В кожній групі переобладали пацієнти з повторними випадками захворювання – по 30 (81,1 %). Кларитромицин застосовували в дозі 1,0 г один раз в день впродовж 8 місяців.

Результати. В основній групі припинення бактеріовиділення і зникнення клінічних симптомів досягли у 16 (43,2 %) У хворих контрольної групи припинення бактеріовиділення досягли в 40,5 % випадків, що достовірно відрізнялось від результатів лікування пацієнтів основної групи. Гепатотоксичні і жодочно-кишкові побічні реакції від комплексної хіміотерапії спостерігали відповідно у 21,6 % і 40,5 % хворих основної групи і у 5,4 % і 16,2 % хворих контрольної групи, $p < 0,05$.

Висновки. Додавання кларитромицину до режимів хіміотерапії не підвищує ефективність лікування хворих РРТБ, але достовірно збільшує частоту гепатотоксичних і жодочно-кишкових побічних реакцій. Кларитромицин нецелесообразно включати в режими хіміотерапії хворих РРТБ.

Ключові слова: туберкульоз, розширена резистентність, кларитромицин.

N.I.Kibizova

Applying Clarithromycin in the Combination Treatment of Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

SI "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi of the NAMS of Ukraine "

Purpose. Studying the efficacy and safety of Clarithromycin in patients with extensively drug-resistant tuberculosis (EDRTB).

Materials and Methods. The efficacy of individualized chemotherapy regimens, including Clarithromycin was investigated in 37 controlled trial subjects with EDRTB. In the comparison group, which was formed by a pair of matching cases and according to the drug resistance profile of the MTB the same individualized chemotherapy regimens without Clarithromycin were used. The patients with recurrent disease were dominant in all the group (30 per each (81.1%)). Clarithromycin was administered in a dose of 1.0 g once a day for 8 months.

Results. The abacilation and subsidence of clinical signs accounted for 16 (43.2%) in the main group. The abacilation in the control group accounted for 40.5% of cases that significantly differed from those in the treatment group. Hepatotoxic and gastrointestinal side effects caused by complex chemotherapy were observed in 21.6% and 40.5% of the main group patients and 5.4% and 16.2% in the control group patients, $p < 0.05$, respectively.

Conclusions. The included Clarithromycin into the chemotherapy regimens was observed not to improve the efficiency of treatment for EDRTB, but significantly increase the frequency of hepatotoxic and gastrointestinal side effects. Clarithromycin is inexpedient to be included in the chemotherapy regimens for patients with EDRTB.

Key words: extensively drug-resistant tuberculosis, Clarithromycin.

Відомості про автора:

Кібізова Ніна Ігорівна – м. н. с. відділення фтизіатрії ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України". Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275-41-33.