

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА ПЕРХЛОЗОН У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

С. В. НИКОЛАЕВА

EXPERIENCE OF USING THE TB DRUG OF PERCHLOZON IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE IN BURYATIA REPUBLIC

S. V. NIKOLAEVA

Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, г. Улан-Удэ

Republican Clinical TB Dispensary, Ulan-Ude, RF

В Республике Бурятия в последние годы отмечается тенденция к стабилизации основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. В 2013-2014 гг. проведено изучение эффективности препарата перхлорзон в комплексном лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ и ШЛУ МБТ). Первая группа ($n = 28$), где применялась комбинация стандартного 4-го режима с перхлорзоном, состояла из больных в 85,7% случаев с хроническим туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ. Больные второй группы ($n = 30$) получали стандартный 4-й режим. У 78,6% больных, получавших в схеме лечения перхлорзон, отмечена ШЛУ МБТ к препаратам второго ряда ($p < 0,01$). Во второй группе отмечен спектр лекарственной устойчивости чаще к основным 3 препаратам – (66,7%) больных, единичные случаи устойчивости возбудителя к фторхинолонам. Переносимость перхлорзона значимо не отличалась от переносимости противотуберкулезных препаратов резервного ряда. В результате лечения достигнута клиническая положительная динамика состояния больных, вплоть до полного исчезновения симптомов интоксикации и уменьшения явлений дыхательной недостаточности одновременно с рентгенологическим регрессом воспалительных изменений в легких ко времени перевода на поддерживающую фазу, чаще во второй группе – у 22 (73,3%) больных по сравнению с 12 (42,9%) больными первой группы ($p < 0,05$). Спустя 4 мес. лечения были получены отрицательные результаты бактериоскопии в первой группе у 10 (35,8%) пациентов по сравнению со второй группой – 17 (56,6%). Применение перхлорзона в комплексном лечении больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя, прогностически неблагоприятной категории в отношении излечения туберкулеза, достоверно позволяет достичь клинко-рентгенологической стабилизации хронического туберкулезного процесса у 42,9% и прекращения бактериовыделения у 35,8% больных 1-й группы.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, перхлорзон.

Lately the main TB epidemiological rates are becoming stable in Buryatia Republic. In 2013-2014 the efficiency of use of perchlozon was studied within integral treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance (MDR and XDR TB). The first group ($n = 28$) where the combination of standard regimen 4 with perchlozon was used included patients 85.7% of them with chronic tuberculosis with MDR and XDR. The patients from the second group ($n = 30$) were treated by standard regimen 4. 78.6% of patients treated by regimens with perchlozon had XDR TB with resistance to second line drugs ($p < 0.01$). The second group was resistant mostly to 3 main drugs – 66.7% of patients, and there were single cases of resistance to fluoroquinolones. The tolerance of perchlozon was not significantly different from tolerance of the second line TB drugs. The treatment allowed achieving positive clinical changes in the patients' state up to complete elimination of intoxication symptoms and reduction of respiratory insufficiency with simultaneous X-ray regression of inflammatory changes in the lungs by the moment of transfer to the continuation phase, it was more often observed in the second group in 22 (73.3%) patients compared to 12 (42.9%) of the first group ($p < 0.05$). In 4 months of treatment the smear converted in 10 (35.8%) patients from the first group compared to 17 (56.6%) patients from the second group. The use of perchlozon in the complex treatment of XDR tuberculosis patients, in whom there is no favorable prognosis of tuberculosis cure, allows confident clinical and X-ray stabilization of the chronic tuberculosis disease in 42.9% and sputum conversion in 35.8% of patients from the 1st group.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, extensive drug resistance, perchlozon.

Лечение больных хроническим туберкулезом, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), является одной из важных проблем фтизиатрии. Результаты лечения таких больных неудовлетворительные по сравнению с больными, у которых чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам сохранена [4]. Эффективность лечения больных хроническим туберкулезом основными препаратами не превышает 20-30%, несмотря

на использование строго контролируемых режимов химиотерапии [2]. Между тем в России первичная МЛУ в разных регионах колеблется от 8,3 до 34,6% среди впервые выявленных больных-бактериовыделителей [1, 5, 6]. При хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе частота выявления лекарственно-устойчивых МБТ возрастает до 95,5%, следующим этапом которого является формирование широкой и тотальной лекарственной устойчивости [3].

Повышение эффективности лечения туберкулеза возможно за счет внедрения ускоренных методов выявления лекарственной устойчивости МБТ. Организация диагностики и лечения больных с МЛУ МБТ требует финансовых затрат в лабораторной диагностике, организации специализированного отделения, покупки противотуберкулезных препаратов второго ряда и лекарственных средств для купирования побочных эффектов.

В Республике Бурятия в последние годы отмечается тенденция к стабилизации основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. Показатель заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ в республике за последних три года снизился с 6,7 в 2011 г. до 5,9 в 2013 г. на 100 тыс. населения, показатель распространенности туберкулеза с МЛУ МБТ уменьшился с 62,4 в 2011 г. до 53,9 в 2013 г. В республике лечение больных туберкулезом (когорта 2011 г.) с первичной МЛУ МБТ по 4-му режиму завершилось конверсией мокроты у 78% больных, больных с приобретенной МЛУ МБТ – у 41,9%.

Трудности возникают при лечении больных туберкулезом с пред-ШЛУ и ШЛУ возбудителя по 5-му режиму, где в лечении больных иногда применяются резервные препараты с уже бактериологически подтвержденной лекарственной устойчивостью. В России не проводится внешний контроль качества достоверности результатов устойчивости к пиразинамиду и препаратам второго ряда. К тому же в переченькупаемых на бюджетные ассигнования федерального бюджета противотуберкулезных препаратов, применяемых для лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, не входят препараты для лечения туберкулеза с ШЛУ возбудителя. Закупка дорогостоящих препаратов производится на средства субъектов Российской Федерации, поэтому в большинстве случаев лечение по 5-му режиму не соответствует требуемым стандартам.

Цель исследования – изучение эффективности противотуберкулезного препарата перхлорон в комплексном лечении больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ в Республике Бурятия.

Материалы и методы

В 2013-2014 гг. в специализированном отделении для больных с МЛУ МБТ Республиканского противотуберкулезного диспансера применяли новый противотуберкулезный препарат перхлорон в комплексном лечении больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Исследование лекарственной чувствительности возбудителя проводили с помощью автоматизированной системы Вастес MGIT-960, методом абсолютных концентраций на плотных средах на противотуберкулезные препараты 1-го и 2-го рядов. Мониторинг лечения состоял из ежемесяч-

ного микробиологического исследования мокроты (бактериоскопия и посев), рентгенографии грудной клетки ежеквартально, многослойной компьютерной томографии легких, контроля нежелательных эффектов лечения и их купирования, исследования функции печени и почек, частота которых зависела от исходного состояния пациента, возраста и сопутствующих заболеваний.

Перхлорон назначали в суточной дозе 600 и 800 мг в зависимости от массы тела, длительность приема составила 120 доз.

Проводили анализ 2 групп больных. Первую группу ($n = 28$), где применяли комбинацию стандартного 4-го режима с перхлорон, составили больные хроническим туберкулезом с МЛУ МБТ, ранее завершенным неэффективным курсом лечения по 4-му режиму или наличием туберкулеза с ШЛУ МБТ. Среди больных 1-й группы мужчин – 24 (85,7%), женщин – 4 (14,3%). Больные второй группы ($n = 30$) получали стандартный 4-й режим: левофлоксацин, капреомицин, теризидон, протионамид, ПАСК, пиразинамид или этамбутол в зависимости от чувствительности. Среди больных второй группы мужчин – 22 (73,3%), женщин – 8 (26,7%). Группы были идентичны по возрасту больных (первая группа – 34,6 года, вторая группа – 36,2 года). По тяжести клинической структуры туберкулеза группы достоверно различались ($p < 0,05$). В первой группе больных значительно преобладали хронические формы (85,6%) туберкулеза: фиброзно-кавернозный – у 13 (46,4%) больных, диссеминированный – у 11 (39,2%). Вторая группа пациентов отличалась более благоприятными формами туберкулеза: преобладал инфильтративный процесс – 17 (56,7%), реже фиброзно-кавернозный – 7 (23,3%) и диссеминированный – 4 (13,3%).

В спектре лекарственной устойчивости возбудителя между анализируемыми группами имелись существенные различия. В первой группе отмечен достоверно более широкий спектр устойчивости ($p < 0,05$): HRS – у 2 (7,1%), HRSE – у 10 (35,7%), HRSEZ – у 16 (57,1%) больных. У 78,6% больных, получавших в схеме лечения перхлорон, отмечена ШЛУ возбудителя к препаратам второго ряда ($p < 0,01$). Во второй группе спектр лекарственной устойчивости чаще к основным 3 препаратам: HRS – у 20 (66,7%) больных, HRSE – у 5 (16,7%), HRSK – у 2 (6,6%), HREZ – у 1 человека, отмечены единичные случаи устойчивости возбудителя к фторхинолонам, ПАСК, протионамиду.

Результаты исследования

В клинической картине на догоспитальном этапе у большинства – 17 (60,7%) – больных первой группы умеренно выраженные симптомы интоксикации, дыхательной недостаточности и состояние больных оценено как средней степени тяжести и тяжелое в сравнении с 11 больными второй группы (36,6%).

Рентгенологическая картина была оценена после окончания курса приема перхлорона. Учитывая низкую вероятность закрытия каверн в первой группе, где получали лечение больные преимущественно хроническим туберкулезом, невозможность проведения хирургического лечения из-за распространенности туберкулеза и высокого риска развития осложнений после оперативного лечения, в качестве положительной рентгенологической динамики оценивали случаи рассасывания инфильтрации, стабилизации рентгенологической картины, формирование рубцовых и цирротических изменений. Клиническая положительная динамика состояния больных, вплоть до полного исчезновения симптомов интоксикации и уменьшения явлений дыхательной недостаточности одновременно с рентгенологическим регрессом воспалительных изменений в легких ко времени перевода на поддерживающую фазу, наблюдалась достоверно чаще во второй группе – у 22 (73,3%) больных по сравнению с 12 (42,9%) больными первой группы ($p < 0,05$).

Переносимость перхлорона значимо не отличалась от переносимости противотуберкулезных препаратов резервного ряда, зависела от таких факторов, как возраст, сопутствующие заболевания, наличие вредных привычек, и достоверно во второй группе была лучше, чем в первой группе: 21,5 и 43,4% соответственно ($p < 0,05$).

Спустя 4 мес. лечения были получены отрицательные результаты бактериоскопии мокроты в первой группе у 10 (35,8%) пациентов по сравнению со второй группой – 17 (56,6%).

Заключение

У большинства больных туберкулезом можно достигнуть излечения, несмотря на наличие лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующих заболеваний и развитие побочных эффектов от приема лекарственных средств. Применение перхлорона в комплексном лечении больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя, прогностически неблагоприятной категории в отношении излечения туберкулеза, достоверно позволяет достичь клинико-рентгенологической стабилизации хронического туберкулезного процесса у 42,9% и прекращения бактериовыделения у 35,8% больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дауров Р. Б. Клинико-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-Биочип» // *Туб.* – 2010. – № 4. – С. 10-13.
2. Даурова Х. М., Кумисбаева Б. Т., Джазыбекова П. М. Проблема множественной лекарственной резистентности у больных хроническим туберкулезом легких (обзор литературы) // *Научно-практический журнал. – Вестник КАЗНМУ* – 2012. – № 3.
3. Марьяндышев А. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза // *Мед. газ.* – 2009. – № 17. – С. 8-9.
4. Мишин В. Ю. Современная стратегия лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // *Лечащий врач.* – 2000. – № 3. – С. 1-7.
5. Самойлова А. Г., Марьяндышев А. О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии // *Пробл. туб.* – 2005. – № 7. – С. 3-9.
6. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2003 г. – М., 2004. – 104 с.

REFERENCES

1. Daurov R.B. Clinical and x-ray changes in new pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance under early prescription of chemotherapy regimen consisting of the second line drugs in accordance with the data of TB-Biochip test system. *Tub.*, 2010, no. 4, pp. 10-13. (In Russ.)
2. Dautova H.M., Kumisbaeva B.T., Dzhazybekova P.M. The problem of multiple drug resistance in chronic pulmonary tuberculosis patients (literature review). *Scientific Journal. Vestnik KAZNMU*, 2012, no. 3.
3. Maryandyshv A. Multiple drug resistance of tuberculosis mycobacteria. *Med. Gaz.*, 2009, no. 17, pp. 8-9. (In Russ.)
4. Mishin V.Yu. Modern strategy for treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis. *Lechaschy Vrach*, 2000, no. 3, pp. 1-7. (In Russ.)
5. Samoylova A.G., Maryandyshv A.O. Drug resistance of tuberculosis mycobacteria is the actual problem of tuberculosis control. *Probl. Tub.*, 2005, no. 7, pp. 3-9. (In Russ.)
6. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2003 g.* [Tuberculosis in Russia in 2003]. Moscow, 2004, 104 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Николаева Сайжана Васильевна

Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер,
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
по лечебной работе,
670045, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Кленовая, д. 146,
Тел./факс: 8 (3012) 27-14-47, 8 (3012) 26-71-00.
E-mail: nachmed_rptd@mail.ru

Поступила 06.11.2014

ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ





Эдвансд Групп

Группа компаний «Эдвансд» :
ООО «Эдвансд Трейдинг»
ООО «Эдвансд Фармасьютикалс»

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ» (Москва) является официальным поставщиком в России противотуберкулезных препаратов производства Маклеодз Фармасьютикалз Лтд (Индия), а также других известных мировых производителей. Эти противотуберкулезные лекарственные средства имеют высокое качество, соответствующее признанным международным стандартам (WHO GMP, US FDA, GLC, GDF, MSF). Они занимают доминирующее положение в списке преквалификации ВОЗ и рекомендуются авторитетными международными организациями (Комитет Зеленого Света) и отечественными специалистами. Приоритетом компании является поставка высококачественных лекарственных препаратов.

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2, этаж 3

тел: +7 495 915 84 26

e-mail: info@atcl.ru

www.atcl.ru