

Оригинальные исследования

В.Ю.Мишин, Т.В.Мякишева, Л.В.Амараева, А.Ю.Андреанова, В.С.Боровицкий, Л.А.Ломова, Н.В.Лузина, А.В.Мишина, И.Ю.Осинцева, Е.Г.Чурина

Эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких при парентеральном и пероральном применении противотуберкулезных препаратов

Московский государственный медико-стоматологический университет: 124473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

V.Yu.Mishin, T.V.Myakisheva, L.V.Amaraeva, A.Yu.Andrianova, V.S.Borovitsky, L.A.Lomova, N.V.Lusina, A.V.Mishina, I.Yu.Osintseva, E.G.Churina

Efficacy of parenteral vs oral administration of antituberculosis drugs in patients with cavitating pulmonary tuberculosis

Summary

The article contains results of a randomized clinical trial involved 120 patients with cavitating pulmonary tuberculosis. The patients were administered antituberculosis drugs by different routes with the focus on parenteral (lymphotropic and intravenous) administration. The benefit of parenteral administration has been validated as sputum conversion was achieved and lung cavities disappeared much more often including patients with primary drug resistance in comparison to those treated with oral single or combined anti-tuberculosis drugs. The rates of adverse events did not differ significantly in parenteral and oral route of the drug administration. Recommendations have been made on parenteral (lymphotropic and intravenous) administration of anti-tuberculosis drugs in first-diagnosed cavitating pulmonary tuberculosis with high risk of drug resistance of the pathogen.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, anti-tuberculosis drugs, chemotherapy of tuberculosis, drug resistance.

Резюме

В статье приводятся данные рандомизированного клинического исследования 120 больных деструктивным туберкулезом легких при различных методах введения противотуберкулезных препаратов. Особое внимание уделено парентеральному (лимфотропному и внутривенному) введению лекарственных средств. Отмечено и обосновано преимущество парентерального введения противотуберкулезных препаратов, что позволяет в абсолютно большем проценте случаев добиться прекращения выделения микобактерий туберкулеза, в т. ч. у больных с первичной лекарственной устойчивостью, и закрытия каверн в легких, по сравнению с больными, получающими перорально отдельные или комбинированные противотуберкулезные препараты. При этом установлено, что частота побочных реакций при парентеральном методе не имеет существенной разницы по сравнению с пероральным. Приведены рекомендации по парентеральному (лимфотропному и внутривенному) введению противотуберкулезных препаратов у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с высоким уровнем развития лекарственной устойчивости возбудителя.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, противотуберкулезные препараты, химиотерапия туберкулеза, лекарственная устойчивость.

Клиническое излечение деструктивного туберкулеза легких является актуальной задачей отечественной фтизиатрии в виду тяжелого клинического течения заболевания, возможности формирования хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза и высокой эпидемиологической опасности этих больных [1–3]. По данным официальной статистики, клиническое излечение больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2007 г., составило 53,3 %, при этом у больных с кавернами в легких этот показатель был на уровне 31,5 % [4, 5]. Столь низкая эффективность лечения в первую очередь связана с нарастанием первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), которая в 2008 г. составляла 33,2 %, а также с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к противотуберкулезным препаратам основного ряда [6, 7]. Если в 1999 г. первичная МЛУ составляла 6,7 %, то в 2008 г. — уже 13,6 % [4, 5].

Для лечения больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с высоким риском развития первичной лекарственной устойчивости приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.03 "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации" и Национальным руководством по фтизиатрии [7] определен Пб режим химиотерапии, который состоит из комбинации изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, канамицина (амикацина) и фторхинолона [1, 8]. Фторхинолоны (ломефлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин) обладают бактерицидным действием на МБТ, при этом у них установлен синергичный и / или аддитивный эффект с рифампицином, изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом и канамицином [1, 9–13].

Проведенные многоцентровые исследования показали высокую эффективность Пб режима химиотерапии у больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких в интенсивной фазе

химиотерапии по показателю прекращения бактериовыделения (метод посева), который достигал 80–85 %, но показатель закрытия каверн в легких не превышал 50 %. Однако в этих исследованиях, за исключением аминогликозидов, применялись таблетированные лекарственные формы противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, офлоксацин или левофлоксацин) или комбинированный препарат ломекомб, содержащий ломефлоксацин [1, 6, 7, 14–17]. Хотя более высокая эффективность химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких, как это подчеркивали А.Е. Рабухин [2] и А.Г. Хоменко [3], особенно по показателю закрытия каверн, может быть достигнута только при парентеральных методах введения инъекционных форм противотуберкулезных препаратов [7].

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности лечения больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением на стационарном этапе лечения при парентеральном применении инъекционных форм изониазида, рифампицина, левофлоксацина и канамицина.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 120 пациентов со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с выделением МБТ, установленным методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды, находящиеся на стационарном лечении в течение 3 мес. интенсивной фазы химиотерапии. Среди них – 74 мужчины (61,6 %) и 46 женщин (38,3 %) в возрасте 20–50 лет.

Больные были рандомизированы на 3 группы. В 1-ю группу вошли 40 больных, которым назначался Пб режим химиотерапии, при этом пациенты получали: лимфотропно – изониазид, канамицин (рифампицин); внутривенно – рифампицин (изониазид), левофлоксацин; перорально – пипразинамид, этамбутол. Вторую группу составили 40 пациентов, которые получали раздельно: перорально – изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, левофлоксацин; внутримышечно – канамицин. В 3-ю группу вошли также 40 больных, которые получали перорально комбинированный препарат ломекомб (состоящий из изониазида, пипразинамида, этамбутола и ломефлоксацина) и рифампицин, а внутримышечно – канамицин. Оценка эффективности ле-

чения проводилась по показателям прекращения бактериовыделения методом посева и закрытия каверн в легких через 3 мес. стационарного этапа лечения [9].

Распределение больных в наблюдаемых группах по клиническим формам туберкулеза легких представлено в табл. 1.

Как следует из таблицы, у больных в наблюдаемых группах клинические формы встречались практически в одинаковом проценте случаев ($p > 0,05$). При этом преимущественной клинической формой была инфильтративная, которая была диагностирована у 72,5 % пациентов 1-й группы, 82,5 % – 2-й и 80 % – 3-й группы ($p > 0,05$).

Распределение больных в наблюдаемых группах по распространенности процесса и размерам каверн в легких представлено в табл. 2.

Как видно из таблицы, у пациентов существенной разницы в распространенности процесса и размере каверн в легких установлено не было ($p > 0,05$). Преимущественной была распространенность процесса в пределах 1–2 долей легкого (в 1-й группе – в 47,5 %, а во 2-й и 3-й группах – в 50 % случаев) с размерами каверн 2–3 см в диаметре (в 1-й группе – в 55 %, во 2-й – в 52,5 %, в 3-й – в 47,5 % случаев; $p > 0,05$).

Лекарственная чувствительность МБТ определялась непрямой методом абсолютных концентраций [9]. Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру первичной лекарственной устойчивости МБТ представлено в табл. 3.

Как следует из таблицы, у 120 больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких лекарственно-чувствительные штаммы МБТ были обнаружены в 54,2 % случаев, а лекарственно-устойчивые – в 43,8 %, при этом монорезистентные МБТ были у 10,8 % пациентов, полирезистентные – у 19,2 %, МЛУ – у 15,8 %.

Следовательно, наблюдаемые нами больные со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких имели высокий уровень лекарственной устойчивости МБТ к основным противотуберкулезным препаратам (43,8 %), в т. ч. МЛУ (15,8 %), что практически соответствует данным официальной статистики в РФ, согласно которым уровень первичной лекарственной устойчивости составляет 33,2 %, а первичной МЛУ – 13,6 %.

Во всех группах различный характер лекарственной чувствительности МБТ наблюдался практически в одинаковом проценте случаев ($p > 0,05$). Так, ле-

Таблица 1
Распределение больных по клиническим формам туберкулеза легких

Группа	n (%)	Клиническая форма		
		диссеминированная	инфильтративная	казеозная пневмония
1-я	40 (100)	5 (12,5 ± 5,2)	29 (72,5 ± 7,0)	6 (15,0 ± 5,6)
2-я	40 (100)	4 (10,0 ± 4,7)	33 (82,5 ± 6,0)	3 (7,5 ± 4,2)
3-я	40 (100)	4 (10,0 ± 4,7)	32 (80,0 ± 6,3)	4 (10,0 ± 4,7)

Примечание: данные в табл. 1–4 представлены как $M \pm m$.

Таблица 2

Распределение больных по распространенности процесса и размерам каверн в легких

Группа	n (%)	Распространенность			Размеры каверн в диаметре		
		≤ 1 доли	2 доли	≥ 3 долей	< 2 см	2–3 см	≥ 3 см
1-я	40 (100)	14 (35,0 ± 7,5)	19 (47,5 ± 7,9)	7 (17,5 ± 6,0)	12 (30,0 ± 7,2)	22 (55,0 ± 7,8)	6 (15,0 ± 5,6)
2-я	40 (100)	14 (35,0 ± 7,5)	20 (50,0 ± 7,9)	6 (15,0 ± 5,6)	14 (35,0 ± 7,5)	21 (52,5 ± 7,9)	5 (12,5 ± 5,2)
3-я	40 (100)	15 (37,5 ± 7,6)	20 (50,0 ± 7,9)	5 (12,5 ± 5,2)	16 (40,0 ± 7,7)	19 (47,5 ± 7,8)	5 (12,5 ± 5,2)

Таблица 3

Распределение больных по частоте и характеру первичной лекарственной чувствительности МБТ

Группа	Больные с МБТ(+), n (%)	Из них МБТ			
		ЛЧ	МР	ПР	МЛУ
1-я	40 (100)	21 (52,5 ± 7,9)	3 (7,5 ± 4,1)	9 (22,5 ± 6,6)	7 (17,5 ± 6,0)
2-я	40 (100)	22 (55,0 ± 7,8)	6 (15,0 ± 5,6)	6 (15,0 ± 5,6)	6 (15,0 ± 5,6)
3-я	40 (100)	22 (55,0 ± 7,8)	4 (10,0 ± 4,7)	8 (20,0 ± 6,3)	6 (15,0 ± 5,6)
Всего	120 (100)	65 (54,2 ± 4,5)	13 (10,8 ± 2,8)	23 (19,2 ± 3,6)	19 (15,8 ± 3,3)

Примечание: ЛЧ – лекарственно-чувствительные, МР – монорезистентные; ПР – полирезистентные; МЛУ – множественно-лекарственно-устойчивые.

карственно-чувствительные штаммы МБТ были выявлены у 55,5 % больных 1-й, у 55 % – 2-й и 3-й группы, а множественно-лекарственные МБТ соответственно в 17,5 % и 15 % случаев ($p > 0,05$).

Таким образом, в наблюдаемых группах больные со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением были практически идентичны по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность Пб стандартного режима химиотерапии при различном методе применения противотуберкулезных препаратов.

Результаты и обсуждение

Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, и закрытие каверн в легких через 3 мес. интенсивной фазы химиотерапии у больных в наблюдаемых группах представлено в табл. 4.

Как видно из таблицы, через 3 мес. интенсивной фазы химиотерапии у больных 1-й группы, где в основном использовался парентеральный метод введения противотуберкулезных препаратов, прекращение бактериовыделения было установлено в 92,5 % случаев, что было на 10 % больше, чем у пациентов 2-й группы, где применялись отдельные таблетированные формы лекарств, и на 7,5 % – чем у больных 3-й группы, где использовался комбинированный препарат ломекомб ($p > 0,05$).

Наиболее существенная разница установлена через 3 мес. интенсивной фазы химиотерапии по показателю закрытия каверн в легких. Так, у больных 1-й группы каверны в легких закрылись в 80 % случаев, что было в 1,9 раза больше, чем во 2-й группе (42,5 %) и в 1,7 раза больше, чем в 3-й группе (47,5 % случаев) ($p < 0,05$).

Следовательно, использование Пб режима химиотерапии у больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, которые получали следующие препараты: перорально – пиразинамид, этамбутол; внутривенно – рифампицин, левофлоксацин; лимфотропно – изониазид, канамицин, позволило через 3 мес. интенсивной фазы химиотерапии добиться прекращения бактериовыделения в 92,5 % случаев и закрытия каверн в легких у 80 % пациентов. В то время как у больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением при пероральном применении отдельных таблетированных форм или комбинированного препарата ломекомб, хотя показатели прекращения бактериовыделения и были довольно высокими (82,5 % и 85 % соответственно), но закрытия каверн в легких было почти в 2 раза меньше (42,5 % и 47,5 % соответственно).

Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты, входящие во Пб режим химиотерапии, выявлены у 7 из 40 (17,5 ± 6,0 %) пациентов 1-й группы, у 8 (20,0 ± 6,3 %) – 2-й и у 5

Таблица 4

Прекращение бактериовыделения и закрытие каверн (CV) в легких через 3 мес. терапии

Группа	n (%)	МБТ–	МБТ+	CV–	CV+
1-я	40 (100)	37 (92,5 ± 4,2)	3 (7,5 ± 4,2)	32 (80,0 ± 3,7)*	8 (20,0 ± 3,7)*
2-я	40 (100)	33 (82,5 ± 6,0)	7 (17,5 ± 6,0)	17 (42,5 ± 7,8)*	23 (57,5 ± 7,8)*
3-я	40 (100)	34 (85,0 ± 5,6)	6 (15,0 ± 5,6)	19 (47,5 ± 7,9)*	21 (52,5 ± 7,9)*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении между 1-й и 2–3-й группами.

(12,5 ± 5,2 %) – 3-й ($p > 0,05$). У 4 больных 1-й, у 7 – 2-й и у 4 – 3-й группы побочные реакции носили устранимый характер и купировались с применением патогенетических методов лечения. Неустрашимые побочные реакции наблюдались только у 2 больных 1-й и у 2 пациентов – 2-й и 3-й группы.

По мере получения данных о лекарственной чувствительности МБТ, которая у 81 из 120 (67,5 ± 3,4 %) пациентов была получена в срок от 6 нед. до 2 мес. и у 39 (32,5 ± 3,4 %) – в срок от 2 до 3 мес., проводили коррекцию химиотерапии.

Коррекция химиотерапии в эти сроки у 19 (47,5 ± 7,9 %) больных 1-й и 18 (45,0 ± 7,8 %) – 2-й группы носила последовательный характер с заменой отдельных основных противотуберкулезных препаратов (инъекционных или таблетированных), к которым была выявлена устойчивость МБТ, на резервные лекарства, к которым была сохранена чувствительность. У 18 (45,0 ± 7,8 %) пациентов 3-й группы, где применялся комбинированный препарат ломекомб, это вызывало определенные трудности в виду необходимости полной отмены данного лекарства, даже если устойчивость была только к 1 компоненту, входящему в его состав (изониазид, пиперазид, этамбутол и ломефлоксацин). При этом экономические расходы, связанные с этим комбинированным препаратом, не оправдываются в виду невозможности его применения почти у половины больных в течение всего срока интенсивной фазы химиотерапии.

Следовательно, в современных эпидемиологических условиях при высоком уровне первичной устойчивости МБТ, в т. ч. первичной МЛУ, когда почти у половины больных необходима своевременная коррекция химиотерапии, наиболее оптимальным с клинических и экономических позиций является раздельное применение основных противотуберкулезных препаратов в интенсивной фазе лечения.

Таким образом, парентеральное применение инъекционных форм противотуберкулезных препаратов, входящих во Пб режим химиотерапии, создает условия для создания высоких концентраций их в крови и легких, что является определяющим фактором в повышении эффективности лечения больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, а следовательно, и качественного излечения и предупреждения развития фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с высоким уровнем лекарственной устойчивости МБТ.

Заключение

1. У больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких наиболее оптимальными и эффективными является парентеральное введение инъекционных форм противотуберкулезных препаратов, позволяющее через 3 мес. добиться прекращения бактериовыделения в 92,5 % случаев и закрытия каверн в легких у 80 % пациентов.
2. У больных со впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких пероральное применение таб-

летированных форм противотуберкулезных препаратов или комбинированного препарата ломекомб является не достаточно эффективным, что позволяет через 3 мес. добиться прекращения бактериовыделения в 85,2 % и 85 % случаев, а закрытия каверн в легких – только у 42,5 % и 47,5 % пациентов соответственно.

3. Нежелательные побочные реакции на парентеральное введение противотуберкулезных препаратов выявляются у 17,5 % больных: при пероральном приеме отдельных препаратов – у 20,0 % и комбинированного препарата ломекомб – у 12,5 %, при этом неустрашимые реакции наблюдаются в 5 % случаев, независимо от метода введения лекарств.

Литература

1. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких. Пульмонология 2008; 3: 5–14.
2. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. М.: Медицина; 1970.
3. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М.: Медицина; 1980.
4. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2007–2008 гг.: Стат. материалы. / Алексеева Г.С., Михайлова Ю.В., Скачкова Е.И. и др. М.: ТРИАДА; 2009.
5. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году. М.: РПЦ-Прима; 2009.
6. Мишин В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
7. Перельман М.А. (ред.) Фтизиатрия. Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
8. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109. "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. М.; 2003.
9. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Атмосфера; 1998.
10. Решетняк В.И., Соколова Г.Б. Роль фторхинолонов в лечении туберкулеза. Антибиотики и химиотер. 2003; 7: 5–11.
11. Berning S. The role of fluorquinolones in tuberculosis today. Drugs 2001; 61 (1): 9–18.
12. Brennan P., Young D. Handbook of anti-tuberculosis agents. Tuberculosis 2008; 88 (2): 85–170.
13. Yew W.W., Chan C.K., Chau C.H. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin / levofloxacin-containing regimens. Chest 2000; 117 (3): 744–751.
14. Ваниев Э. В. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
15. Келасова Н., Аксенова В. Эффективность лечения препаратом "Ломекомб" молодых больных туберкулезом легких. Врач 2007; 8: 32–33.
16. Кононец А.С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
17. Левашов Ю.Н., Мишин В.Ю., Краснов В.А. и др. Многоцентровые исследования эффективности Пб режима химиотерапии с использованием комбинированного препарата Ломекомб при лечении впервые выявлен-

ных больных туберкулезом легких с бактериовыделением. В кн.: XVI Российский нац. конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. М.; 2009.

Информация об авторах

Мишин Владимир Юрьевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru
Мякишева Татьяна Владимировна – к. м. н.; доцент кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru

Амараева Лариса Владимировна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru
Андрианова Анна Юрьевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru

Боровицкий Владислав Семенович – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru
Ломова Людмила Александровна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru
Лузина Наталья Владимировна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru

Осинцева Ирина Юрьевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru
Чурина Елена Григорьевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru
Мишина Анастасия Владимировна – ординатор кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail – mishin.vy@mail.ru

Поступила 18.05.10

© Коллектив авторов, 2011

УДК 616.24-002.5-085.281.032