



УДК 616-002.5:343.81

**ЧАСТОТНЫЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕНИТЕНЦИАРНОМ СЕКТОРЕ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ****THE FREQUENCY ANALYSIS OF THE USE OF ANTI-TB DRUGS IN THE PENITENTIARY SECTOR AT THE STAGE OF IMPATIENT TREATMENT****А.В. Крикова<sup>1</sup>, Н.А. Павлюченкова<sup>1</sup>, Ж.В. Ушивец<sup>2</sup>  
A.V. Krikova<sup>1</sup>, N.A. Pavlyuchenkova<sup>1</sup>, Zh.V. Ushivets<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет  
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Федеральное казенное учреждение здравоохранения "Медико-санитарная часть № 67  
Федеральной службы исполнения наказаний" России  
214018, г. Смоленск, ул. Кирова, 43-а<sup>1</sup>Smolensk State Medical University,  
214019, Smolensk, st. Krupskaya, 28<sup>2</sup>Federal state healthcare institution «Medical Sanitary Unit №67»  
of the Federal punishment execution service of Russia  
214018, Smolensk, st. Kirov, 43-a

e-mail: anna.krikova@mail.ru

e-mail: paramonovanadezhda@gmail.com

e-mail: zhannaushivets@yandex.ru

**Ключевые слова:** туберкулез, учреждения исполнения наказаний, Смоленская область, частота назначений, частота замен.

**Keywords:** tuberculosis, punishment execution institutions, Smolensk region, frequency of appointments, frequency of replacements.

**Резюме.** В статье изложены данные о частоте назначений и замен противотуберкулезных препаратов, а также их причин в стационарном звене учреждений исполнения наказаний Смоленской области.

Большая часть установленных причин замен противотуберкулезных препаратов основного, резервного ряда и комбинированных связана с неэффективностью выбранного курса химиотерапии: отсутствие динамики заболевания, сохранение бактериовыделения, что возможно связано с лекарственной устойчивостью к конкретным препаратам.

**Summary.** The article presents data on the frequency of appointments and replacements of anti-TB drugs, as well as the reasons of these appointments and replacements in a stationary section of punishment execution institutions of Smolensk region. Most part of the established reasons of replacements of first-line TB drugs, TB drugs of reserve level and combined drugs is connected with the inefficiency of a chosen course of chemotherapy: absence of disease dynamics, preservation of bacterioexcretion, which can be connected with drug resistance to specific drugs.

**Введение**

В процессе курса химиотерапии противотуберкулезными препаратами (ПТП) при развитии симптомов, свидетельствующих о появлении лекарственной токсичности, следует проводить тщательное лабораторное и клиническое исследование, после чего, установив, к каким препаратам наблюдается непереносимость, провести коррекцию химиотерапии и необходимое патогенетическое лечение. Все побочные реакции могут носить устранимый и неустрашимый характер. При возникновении устранимых побочных реакций продолжить назначенный режим химиотерапии можно при назначении соответствующей патогенетической терапии. В случае же неустрашимых явлений (поражении печени, почек, органов слуха, зрения, центральной нервной системы, иммунопатологических реакциях) необходима отмена препарата и переход на индивидуализированное лечение [Мишин, 2006; Argbex et al., 2010]. Часть больных в процессе лечения нуждается в изменении режима химиотерапии и вследствие обнаружения лекарственной устойчивости (ЛУ), либо отсутствия эффекта от проводимой терапии, что чаще всего выражается продолжающимся бактериовыделением и сохранением каверны в легком. Режим химиотерапии целесообразно менять не позже, чем через 2–3 месяца после начала лечения. Своевременная коррекция



терапии позволяет повысить ее эффективность, способствует более быстрому заживлению деструктивных изменений в легких [Мишин, Степанян, 2000]. Иногда причиной замены препарата может служить отсутствие его в достаточном количестве в стационаре ввиду ограниченности финансирования государственной системы здравоохранения и противотуберкулезных мероприятий в частности [Банин, 2012].

### Цель исследования

Анализ структуры и частоты назначений ПТП, а также замен и их причин в лечебных учреждениях Управления Федеральной службы исполнения наказаний (УФСИН) Смоленской области для выявления проблем использования ПТП в условиях стационара.

### Объекты и методы исследования

Исследования проведены на базе туберкулезного легочного отделения психиатрической больницы Федерального казенного учреждения здравоохранения (ФКУЗ) «Медико-санитарная часть №67 (МСЧ-67) Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) России». Фактически в процессе исследования было отобрано и изучено 218 историй болезни за период 2010–2012 гг., обеспечивающих репрезентативность выборки согласно числу выписанных больных за указанный период.

### Результаты и их обсуждение

Все пациенты, осужденные и отбывающие наказание в учреждениях исполнения наказаний Смоленской области, направленные на лечение в противотуберкулезное отделение, мужчины, средний возраст которых согласно выборке составил  $35.7 \pm 7.9$  лет.

Основную долю на протяжении всего периода исследования составляли пациенты с туберкулезом органов дыхания – 82.6% общего числа из выборки. Из них большей части поставлен диагноз инфильтративный туберкулез легких – 62.2%. Очаговый туберкулез зарегистрирован в 16.7% случаев, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 11.6%, диссеминированный туберкулез легких – 6.1%, цирротический туберкулез и туберкулема – по 1.1%, экссудативный плеврит туберкулезной этиологии и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – по 0.6%. Туберкулез периферических лимфатических узлов наблюдался у 1 осужденного (0.5% общего числа случаев в выборке), туберкулезный спондилит и туберкулез кишечника – по 1 случаю (по 0.5%). Некоторые заключенные и осужденные (23 человека) наблюдались в отделении в связи с наличием посттуберкулезных изменений в легких при клиническом излечении заболевания (10.6%). Часть осужденных проходили лечение по контакту с больным туберкулезом (5.0%). Одному пациенту с подозрением на туберкулез в конечном итоге был поставлен диагноз правосторонняя верхнедолевая пневмония. Доля лиц с деструкцией легочной ткани составила 37.6%, бактериовыделение зарегистрировано у 39.5% пациентов.

Среди общего числа больных туберкулезом согласно выборке большинство составляли пациенты с впервые выявленным заболеванием (I А группа – 34.9%). Значительная часть (21.1%) приходилась на больных с рецидивом заболевания (I Б группа диспансерного учета (ГДУ)), пациенты с далеко зашедшим процессом, излечение которых не может быть достигнуто никакими методами и которые нуждаются в общеукрепляющем, симптоматическом лечении и периодической противотуберкулезной терапии (II Б ГДУ) составили 9.2%. Доля больных II А ГДУ, больных, у которых в результате интенсивного лечения может быть достигнуто клиническое излечение составила 8.3%, III группы диспансерного наблюдения, излеченных от туберкулеза любых локализаций с большими и малыми остаточными изменениями или без остаточных изменений – 6.9%, 0 А (лиц, у которых необходимо уточнение активности туберкулезных изменений) – 6.4%, 0 Б (лиц для которых необходимо проведение дифференциальной диагностики туберкулеза) – 2.3%, IV А, состоящих в бытовом контакте с больными туберкулезом, – 1.8%.

Проводимый частотный анализ включал расчет коэффициентов частоты назначений ( $K_n$ ), замен ( $K_z$ ) [Воробьев, 2008] и выяснение причин замен ПТП.

Коэффициент частоты назначений ПТП рассчитывался как отношение числа назначений конкретного препарата к общему числу назначений (количество проанализированных историй болезни). Коэффициент частоты рассчитывался как отношение числа замен назначаемого препарата к общему числу назначений данного ПТП.



Структура назначений ПТП в туберкулезном легочном отделении психиатрической больницы ФКУЗ МСЧ-67 ФСИН России представлена препаратами под 17 международными непатентованными наименованиями (МНН), включая комбинации. Ассортимент назначенных препаратов первого ряда включал: изониазид (феназид), рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин. Препараты резерва представлены: канамицином, рифабутином, парааминосалициловой кислотой (ПАСК), фторхинолонами (ФХ) (ципрофлоксацином, левофлоксацином), капреомицином и протионамидом.

Наибольшая частота назначений характерна для препаратов первого ряда: этамбутола ( $K_n=0.77$ ), пипразинамида (0.65), рафампицина (0.65), изониазида (0.57) и стрептомицина (0.30). Из гомологов изониазида по результатам проанализированной выборки назначался только феназид 33% пациентов, проходивших лечение. В 96% случаев препараты основного ряда применялись в виде пероральных лекарственных форм (таблеток, капсул). В схему назначений 2% пациентов помимо капсулированной формы рифампицина включалась инъекционная, как и в случае 0.8% получавших для лечения изониазид.

Среди препаратов резервного ряда наиболее часто назначались фторхинолоны ( $K_n=0.35$ ). Ассортимент данной группы препаратов по результатам анализа истории болезни включал только два наименования: цiproфлоксацин и левофлоксацин. Причем левофлоксацин присутствовал в структуре назначений только одного пациента в 2012 году. Во всех остальных случаях осужденные, находящиеся на лечении, получали цiproфлоксацин.

Канамицин назначен в 8% случаев ( $K_n=0.08$ ), протионамид – 6% общего числа пациентов выборки ( $K_n=0.06$ ). ПАСК назначался немного реже ( $K_n=0.05$ ), причем одному пациенту в инъекционной форме (пасконат). Капреомицин получили 4% пролеченных в стационаре ( $K_n=0.04$ ). Теризидон присутствовал в структуре назначений 3 пациентов ( $K_n=0.01$ ), для которых установлена ЛУ к 5 препаратам и более.

Структура назначений комбинированных препаратов включала 4 наименования, из них двухкомпонентный препарат (фтизопирам), трехкомпонентный (рифакомб), четырехкомпонентный (форкокс) и пятикомпонентный (протиокомб). Наиболее часто пациентам назначался рифакомб ( $K_n=0.15$ ). Форкокс включался в схему терапии 7% осужденных ( $K_n=0.07$ ), фтизопирам 6% ( $K_n=0.06$ ). Протиокомб присутствовал в структуре назначений одного пациента ( $K_n=0.01$ ).

Ввиду различного рода причин противотуберкулезные препараты, назначенные лицам, отбывающим наказание в учреждениях УФСИН России по Смоленской области и проходящим лечение в туберкулезном отделении, отменялись и заменялись на необходимые индивидуально для каждого пациента ПТП.

Анализ произведенных замен препаратов основного ряда позволил установить, что вместо стрептомицина во всех случаях его отмены назначался канамицин ( $K_3=0.18$ ). Причинами являлась доказанная лекарственная устойчивость (16.7%), выявленная в процессе лечения, и предположение о лекарственной устойчивости ввиду отсутствия положительной динамики (16.7%). Три пациента отказались от лечения стрептомицином (4.5%). Такая же доля больных после получения полного курса стрептомицина продолжали лечение канамицином.

Этамбутол в процессе лечения заменялся в 4% случаев ( $K_3=0.04$ ). Большинство замен связано с лекарственной резистентностью к препарату и отсутствием положительной динамики при лечении (по 42.8% замен препарата). Вместо этамбутола в схему терапии включались препараты первого ряда – стрептомицин, пипразинамид (по 27.6% замен), феназид (14.3%) и второго ряда – ПАСК и протионамид (по 14.3%).

Пипразинамид заменялся дважды ( $K_3=0.01$ ). Установленной причиной замен явилась неэффективность курса химиотерапии. Из препаратов основного ряда вместо пипразинамида назначался стрептомицин, из ПТП второго ряда – цiproфлоксацин.

Препараты изониазида (изониазид, тубазид) заменялись в процессе лечения в 23% случаев их назначения ( $K_3=0.2$ ). Основной причиной являлось неэффективность курса лечения препаратом (21.4%). Побочные эффекты наблюдались у 10.7% пациентов в виде: аллергической реакции – у 7.1% пациентов, жалобы на плохую переносимость высказал один осужденный (3.6%). Установленная ЛУ явилась причиной замен в 7.1% случаев, отказ принимать данный препарат – 3.6%. В остальных случаях причины замен не установлены. Большинство замен (75% общего числа замен препарата) из препаратов первого ряда производилось на гомолог изониазида – феназид. Стрептомицин и пипразинамид вместо изониазида были назначены для 3.6% пациентов каждый. Среди ПТП второго ряда изониазид заменялся на ПАСК (3.6% замен).

Феназид заменялся в 15% случаев его назначения ( $K_3=0.15$ ). Вместо феназида во всех случаях назначался изониазид (причины не установлены).

Лекарственная устойчивость явилась основной причиной замены и рифампицина (60% замен препарата) ( $K_3=0.04$ ). У одного пациента при применении рифампицина возникла



аллергическая реакция, в связи с чем, он также был заменен (20% замен препарата). Вместо рифампицина в схему терапии включали преимущественно препараты резерва (80% замен): протионамид, ципрофлоксацин, рифабутин. Из препаратов первого ряда назначались пиазинамид и стрептомицин (20%).

Таким образом, большая часть установленных причин замен препаратов основного ряда связана с предположением о ЛУ: отсутствие динамики заболевания, сохранение бактериовыделения (44.0%). Установленная ЛУ явилась причиной замен в 36.0% случаев, побочные эффекты – в 16.0%, отказ от приема препарата – 4.0% (рис. 1).

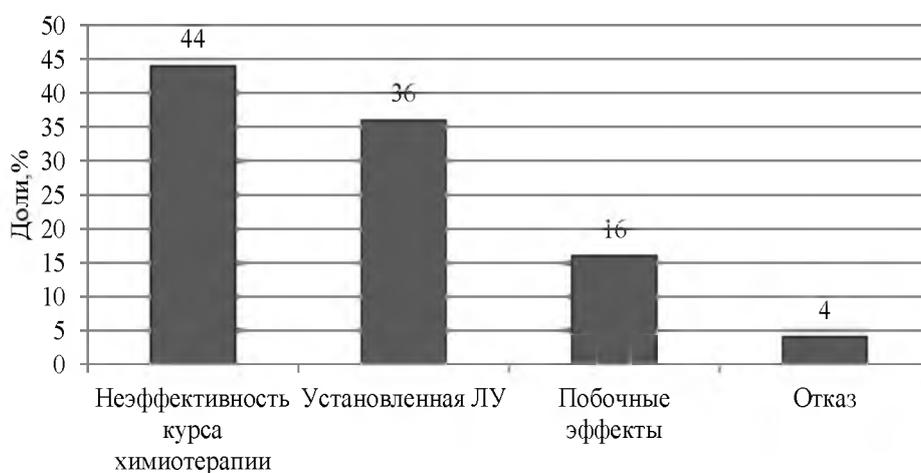


Рис. 1. Причины замен препаратов основного ряда в учреждениях УФСИН России по Смоленской области

Fig.1. Causes for replacements of first-line TB drugs in hospitals of the Penitentiary Institutions in the Smolensk region

Среди препаратов резерва наиболее часто заменялись ФХ и канамицин. Вместо ципрофлоксацина в 11% случаев ( $K_3=0.11$ ) назначались другие препараты фторхинолонов – ломефлоксацин и левофлоксацин ввиду отсутствия динамики и сохранения бактериовыделения (37.5% случаев замен препарата). Остальные причины не установлены. На ципрофлоксацин левофлоксацин был заменен в одном случае.

Канамицин заменялся из-за установленной лекарственной устойчивости к препарату и предположения о ЛУ ввиду отсутствия положительной динамики ( $K_3=0.18$ ). Заменялся канамицин преимущественно на препараты резерва (66.6% случаев замен) – капреомицин и ПАСК. Из препаратов первого ряда вместо канамицина назначался стрептомицин (33.3%).

Отказ одного пациента от назначенной инъекционной формы ПАСК послужил поводом замены его на таблетированную.

Капреомицин одному пациенту был заменен на протионамид ( $K_3=0.11$ ). Таким образом, установленными причинами замен препаратов резерва явились: неэффективность курса терапии, предположительно из-за ЛУ (66.6%), установленная ЛУ (16.7%) и отказ от приема препаратов (16.7%) (рис. 2).

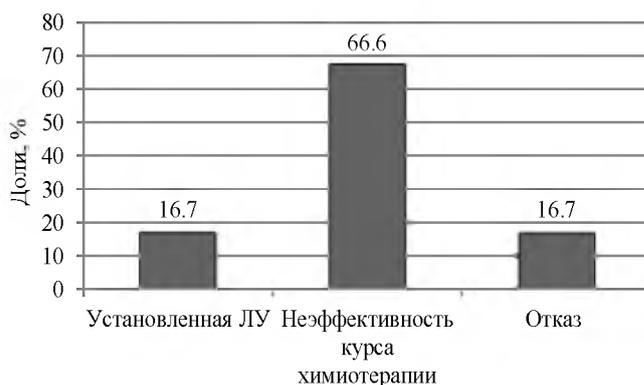


Рис. 2. Причины замен препаратов резервного ряда в учреждениях исполнения наказаний Смоленской области

Fig.2. Causes for replacements of reserve level TB drugs in hospitals of the Penitentiary Institutions in the Smolensk region

Комбинированные препараты в процессе лечения в большинстве случаев заменялись по причине неэффективности курса лечения, отсутствия положительной динамики на комбинации отдельных ПТП (82.1%). Побочные эффекты послужили поводом замен в 14.3% случаев, отсутствие препарата – в 3.6% (рис. 3).

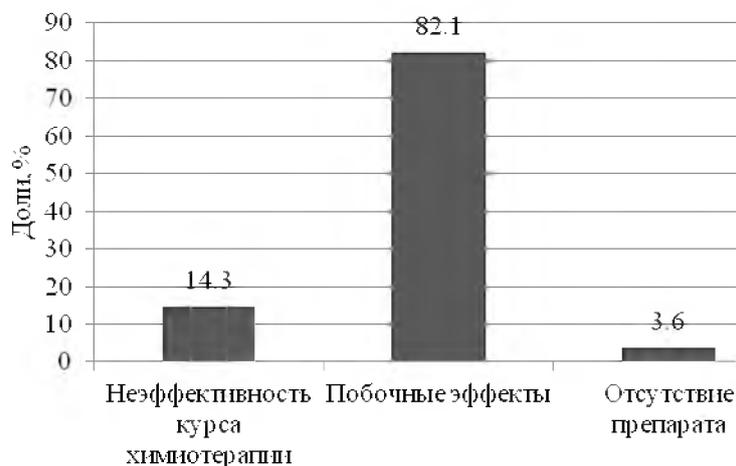


Рис. 3. Причины замен комбинированных противотуберкулезных препаратов в учреждениях УФСИН России по Смоленской области

Fig. 3. Causes for replacements of combined anti-TB drugs in hospitals of the Penitentiary Institutions in the Smolensk region

Помимо плохой переносимости препарата и возникновения побочных эффектов у 44.4% пациентов, причиной замен форкокса еще для трех пациентов явилось отсутствие эффекта при лечении предположительно ввиду лекарственной устойчивости к компонентам препарата ( $K_s=0.5$ ).

Вместо форкокса в 66.7% случаев его замен в схему лечения были включены рифампицин, пиразинамид и этамбутол, рифампицин и этамбутол – в 11.1%. Одному осужденному ввиду возникновения неустраняемой побочной реакции – снижения зрения, для выведения из схемы этамбутола форкокс был заменен на рифампицин, пиразинамид и ципрофлоксацин (11.1% случаев замен). Одному пациенту форкокс был заменен на рифакомб по неустановленной причине.

Основной причиной установленных замен рифакомба являлось отсутствие положительной динамики и признание курса лечения неэффективным предположительно из-за лекарственной устойчивости (68.4% замен препарата) ( $K_s=0.55$ ). Для одного пациента незавершенность курса лечения рифакомбом связана с отсутствием препарата в аптеке учреждения (5.3%). Рифакомб в большинстве случаев (68.4% числа замен препарата) заменялся на форкокс. В 36.8% случаев вместо рифакомба назначался рифампцин.

Фтизопирам во всех установленных случаях заменялся по причине отсутствия динамики заболевания ( $K_s=0.71$ ). Вместо фтизопирама большинству пациентов (88.9%) назначался изониазид и его гомолог феназид в сочетании с другими ПТП. Одному пациенту фтизопирам был заменен на форкокс (11.1%).

### Выводы

Таким образом, наибольшая частота назначений на стационарном этапе лечения в учреждениях исполнения наказаний Смоленской области характерна для ПТП первого ряда (этамбутола, пиразинамида, рифампицина). Среди препаратов резерва назначались преимущественно фторхинолоны, канамицин и протионамид. Большинство замен ПТП было связано с неэффективностью курса химиотерапии и установленной лекарственной устойчивостью к препаратам. Проведение частотного анализа и определение причин замен ПТП необходимо для определения в дальнейшем потребности в данной группе препаратов.

### Литература

Банин С.А. 2012. Здоровоохранение России: вопросы финансирования и пути решения. Вестник Томского государственного университета. Экономика, 3 (19):112-117.  
 Воробьев П.А. 2008. Клинико-экономический анализ. 3-е изд. Москва, Издательство Ньюдиамед:



Мишин В.Ю. 2006. Лечение больных туберкулезом легких: учебно-методическое пособие для врачей. Москва, Издательство МГМСУ: 120.

Мишин В.Ю., Степанян И.Э. 2000. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблемы лекарственной устойчивости. Русский медицинский журнал, 12: 496-509.

Arbex M.A. et al. 2010. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 36 (5): 641-656.

### Literature

Banin S.A. 2012. Zdravookhranenie Rossii: voprosy finansirovaniya i puti resheniya. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekonomika, 3 (19):112-117. (in Russian).

Vorob'ev P.A. 2008. Kliniko-ekonomicheskiy analiz. 3-e izd. Moskva, Izdate'l'stvo N'yudiamed: 778. (in Russian).

Mishin V.Yu. 2006. Lechenie bol'nykh tuberkulezom legkikh: uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachey. Moskva, Izdate'l'stvo Moskovskogo Gosudarstvennogo Mediko-Stomatologicheskogo Universiteta: 120. (in Russian).

Mishin V.Yu., Stepanyan I.E. 2000. Kontroliruemaya khimioterapiya tuberkuleza organov dykhaniya v sovremennykh usloviyakh. Problemy lekarstvennoy ustoychivosti. Russkiy meditsinskiy zhurnal, 12: 496-509. (in Russian).

Arbex M.A. et al. 2010. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 36 (5): 641-656.