Сүрьеэ өвчний үеийн цус багадалтын хяналтын зарим асуудалд

Б.Болысхан[1], Ц.Маналжав[2], Ц.Одгэрэл[3]

[1]ХӨСҮТ, Сүрьеэгийн клиник,
[2]АШУҮИС, АУС, Уушги, харшил судлалын тэнхим;
[3]АШУҮИС, АУС, Цус судлалын тэнхим
Цахим хаяг: dr.bolyskhan@gmail.com, Утас: 99001774

Түлхүүр үг.
Миелосупрессив цус багадалт
Линезолид
Эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ

Товч утга:
Үндэслэл: Сүрьеэ өвчний үед холимог шалтгаант архаг цус багадалт түгээмэл тохиолддог ба сүрьеэгийн микобактерийн эндотоксины нөлөөгөөр цус төлжилт дарангуйлагдагах, архаг хордлого, сүрьеэтэй өвчтөнүүд амьдралын түвшингээс хамаарч хоол тэжээлийн дутагдал, нөгөө талаар сүрьеэгийн эсрэг хавсарсан эмийн шалтгаанаар элэг хордох эсвэл анхдагчаар цус төлжилтөд нөлөөлдөг рифампицин, линезолид зэрэг эмүүдийн гаж нөлөөгөөр үүсгэгддэг.[8] Эмэнд мэдрэг сүрьеэгийн үед эмчилгээний явцад цус багадалт ихэвчлэн өвөрмөц эмчилгээ хийгдээгүй үед ч засарч болох ч эмэнд тэсвэртэй хэлбэрийн үед эмийн шалтгаантай цус багадалт эмчилгээ үргэлжлэх явцад гүнзгийрэх эрсдэлтэй байдаг.[16] Манай оронд энэ талаар хийгдсэн судалгаа тун хомс байгаа нь судалгааг хийх үндэслэл болов. **Зорилго:** Эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгээр өвчлөгчдийн дунд линезолидын хэрэглээ, түүнээс шалтгаалсан цус багадалтын бүртгэл мэдээллийг судлах **Арга, аргачлал:** Бид Улаанбаатар хотод эмэнд тэсвэржилт нь лабораториор батлагдсан болон эмнэлзүйгээр эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ оношоор эмчлүүлж байгаа тохиолдлуудын мэдээлэлд дүн шинжилгээ хийх буюу дескриптив загвараар энэхүү судалгааг хийв. **Үр дүн:** 2020 оны эцсээр 191 тохиодол Риф/ОЭТС, МОЭТС сүрьеэгийн эмчилгээний хяналтад байгаагаас 116(60.7%) нь Улаанбаатар хотод байна. Судалгаанд оролцогчдын дундаж нас 36±16.09 жил, эрэгтэй, эмэгтэй хүйсийн харьцаа 69(59,5%), 47(40.5%), 10(8.6%) эмнэлзүйгээр бусад нь лабораториор тэсвэржилт батлагдсан сүрьеэтэй байв. Тэдний 54(46.5%) шинэ, үлдсэн нь өмнө эмчлүүлж байсан тохиолдол. Эмэнд тэсвэржилтээр ангилахад 98(85.5%) нь Риф/ОЭДС, 92 нь (79.3%) уушгины хэлбэрийн сүрьеэ байв. 52 (45%) нь нийслэлийн Баянзүрх, Сонгинохайрхан хоёр дүүрэгт л оногдож байна. Эдгээр 116 тохиолдлоос 37(31.9%) тохиолдолд Линезолид (Lzd) орсон эмчилгээний горимтой байхад Линезолидын шалтгаант цус багадалтын тухай гаж нөлөөг бүртгэн мэдээлсэн тохиолдол байхгүй байв. **Дүгнэлт:** Эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгээр өвчлөгчдийн 1/3–н эмчилгээний горимд Линезолидыг хэрэглэж байгаа ба уг эмийн нөлөөтэй цус багадалтыг илрүүлэлт, бүртгэл, мэдээлсэн тохиолдол байхгүй байгаа нь шийдвэрлэх шаардлагатай асуудал болж байна.

Үндэслэл: Сүрьеэ өвчин нь дэлхий дахины хүн амын ¼-д тархсан, уушгины болон уушгины бус хэлбэрээр тохиолддог, агаар дуслаар дамждаг, тархалт нь нийгмийн олон хүчин зүйлсээс хамаарч байдаг нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудал бөгөөд халдварт өвчнөөр нас баралтын шалтгааны нэгдүгээрт бичигдэж байна. 2019 онд дэлхий даяар нийт 10 сая хүн шинээр өвчилж түүнээс 1.4 сая нь нас баржээ.[1]

2019 оны байдлаар дэлхий дахинд 580,000 тохиолдол нь эмэнд тэсвэртэй (олон эмэнд тэсвэртэй, маш олон эмэнд тэсвэртэй) сүрьеэ байдаг.[2] Сүрьеэгийн өвчлөл дэлхийд 100.000 хүн ам тутамд 133 байхад Монгол оронд 428 байгаа нь дэлхийд сүүлээсээ 12 дугаар байранд мөн Номхон далайн баруун эргийн орнуудад өвчлөл өндөртэй улс орнуудын нэгд тооцогдож байна.[3] Манай орон сүрьеэгийн эсрэг бодлого, хөтөлбөр, эмчилгээ, оношлогооны заавар, журмыг ДЭМБ–н зөвлөмжийн дагуу хэрэгжүүлдэг ба эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн оношлогоо эмчилгээ нь 2006 оноос эхэлж хэрэгжиж байна. 2015-2019 онд эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн 2692 тохиолдол бүртгэгдэж үүнээс 1242 нь Риф/ОЭДС байна. Сүүлийн 5 жилийн дунджаас харахад эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн төвшин жил бүр өсөлттэй тодийгүй эмчилгээний амжилт 60% хүрэхгүй, эмчилгээний хяналт алдагдсан хувь 2019 онд 25% хүрсэн нь сүрьеэгийн тусламж үйлчилгээний хамгийн тулгамдсан асуудал болж байна.[4]

Монгол улсад олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн эмчилгээнд богино хугацааны эмчилгээний горимыг 2017 оноос нэвтрүүлсэн[5] хэдий ч уг горимоор эмчлэгдсэн төвшин 1/3-д хүрэхгүй байгаа нь манай оронд сүрьеэ хожуу шатанд оношлогдох үзэгдэл түгээмэл байдагтай холбоотой. Эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн дийлэнх хувийг уушгины эмгэг өөрчлөлтийн талбай их, хөндий үүссэн (extensive or advanced pulmonary tuberculosis) сүрьеэ эзэлдэг ба уушгины бус хэлбэрийн сүрьеэгийн үед богино горим зөвлөх боломжгүй байдаг нь бэрхшээл учруулдаг. Энэ талаар ДЭМБ удирдамждаа уушгины бус хэлбэрийн болон уушгины эмгэг өөрчлөлт даамжирсан хэлбэр болон хүнд хэлбэрийн (сүрьеэгийн менингит болон түгмэл сүрьеэ) үед тухайн горимыг мөн зөвлөдөггүй.[6] Иймээс эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн дийлэнх хувьд нь уртын горимыг сонгогдож байгаа ба эдгээр эмчилгээний горимыг ДЭМБ 2018 оноос эхлэн зөвлөсөн. Эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн эсрэг хэрэглэх эмийг бүлгийн 3 бүлэг болгож А бүлэгт хамгийн өндөр идэвхтэй эмүүдийг (Levofloxacin/Moxifloxacin, Bedaquiline, Linezolid) оруулсан ба эмчилгээний горимд гурвууланг нь оруулахаар зөвлөсөн. Үүнээс линезолидыг багадаа 6 сар цаашид шаардлагатай бол сунгаж хэрэглэхээр зөвлөсөн.[7]

Уг эмнүүд дотор хамгийн их гаж нөлөөтэй нь линезолид бөгөөд хэрэглэсэн тохиолдлуудын 17.2% (10.1-27%) –д нь ноцтой гаж нөлөө тохиолдлууд (serious adverse events) бүртгэгджээ.[8] Эдгээр ноцтой сөрөг тохиолдол бүхий гаж нөлөөний дийлэнхийг хараяны невропати, захын невропати болон цусны талаас цус багадалт (тромбоцитопени, эритроцитопени, нейтропени, бүлэгнэлтийн алдагдал) эзлэх ба хэрэглэсэн хугацаанаас хамаарч харилцан адилгүй илэрдэг.[9]

Оксазолидоны бүлгийн нянгийн эсрэг бэлдмэл болох линезолид нь бөгөөд бичил биетний рибосомын 50S дэд нэгжтэй холбогдон уургийн нийлэгжилтийг саатуулах үйлдэлтэй өргөн хүрээний антибиотик бөгөөд эмнэлгээс шалтгаалах халдвар дотор хатгалгаа, эмнэлгээс гадуур үүссэн хатгалгаа, арьс, зөөлөн эдийн хүндэрсэн халдварууд, метициллинд тэсвэртэй алтлаг стафилококк, ванкомицинд тэсвэртэй стафилококк болон энтерококкын халдварын үед дэлхий дахинд өргөн хэрэглэгддэг.[10] Манай орны хувьд олон эмэнд тэсвэртэй (MDR-TB) болон маш олон эмэнд тэсвэртэй (XDR-TB) сүрьеэгийн эмчилгээнд л удаан хугацаагаар хэрэглэгдэж байгаа. Сүрьеэгээс гадна бусад халдваруудын үед энэ эмийг хэрэглэх хэрэгцээ байсаар байна. Линезолидын нөлөөгөөр цус багадалт, тромбоцитопени түгээмэл үүсдэг ч[11-13] манай оронд энэ талаар хийгдсэн судалгаа хангалтгүй байна. Линезолидын шалтгаант цус багадалт бусад улс орнуудад 14 ба түүнээс дээш хоног хэрэглэхэд анемия, тромбоцитопени, нейтропени, бицитопени байдлаар аль ч насны бүлэгт 25% ба түүнээс дээш хувьтай тохиолддог.[14-16]

Манай оронд сүрьеэгийн эсрэг эмийн гаж нөлөөг тандан судлах, идэвхитэй хяналтын тогтолцоо (active drug safety monitoring), дутмаг байдаг нь энэ талаар дэлхийн бусад улс орнуудтай харьцуулахаар судалгаа мэдэээл хангалттай бус байдаг.[17] Иймээс эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн үед хамгийн их хэрэглэгдэж байгаа уртын горимын гол эм болон Линезолид нь хамгийн их гаж нөлөөтэй эм боловч тухайн гаж нөлөөний талаарх судалгаа манай оронд байхгүй байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл оршино.

Зорилго: Эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгээр өвчлөгчдийн дунд линезолидын хэрэглээ, түүнээс шалтгаалсан цус багадалтын бүртгэл мэдээллийг судлах.

Арга, аргачлал: Ретроспектив болон проспектив чиглэлд хийсэн энэхүү дескриптив судалгаанд Улаанбаатар хотын 9 дүүргийн хэмжээнд 2020 онд Риф/ОЭДС, МОЭТС урьдал, МОЭТС болон эмнэлзүйгээр оношлогдсон тохиолдлуудыг түүвэрлэн тэдгээрийн мэдээлэлд дүн шинжилгээ хийв. Түүврийн ерөнхий мэдээлэл: нас, хүйс, өвчний хэлбэр, эмийн даслын хэлбэр, өмнөх өвчлөлийн түүх, эмчилгээний горимын хэлбэр, горим, эмийн бүтэц, хэрэглэсэн хугацаа, илэрсэн гаж нөлөөний бүртгэлийн зарим мэдээллийг судалгааны материал болгов.

Үр дүнгийн статистик боловсруулалт: Статистик боловсруулалтыг MS Excel болон SPSS v.22 программыг ашиглан хийв. Категори үзүүлэлтүүдийн давтамжийг хувиар илэрхийлсэн ба хувьсах үзүүлэлтүүдийг тархалтаас хамааруулан дундаж утга ± стандарт хазайлт болон медианаар тооцож гаргасан. $P<0.05$ үед статистик ялгаатай гэж үзсэн.

Үр дүн: 2020 оны эцсээр 191 тохиолдол Риф/ОЭТС, МОЭТС сүрьеэгийн эмчилгээний хяналттай байгаа ба үүний 116(60.7%) нь Улаанбаатар хотод хяналтад байна. Судалгаанд оролцогчдын дундаж нас 36±16.09 жил, эрэгтэй эмэгтэй хүйсний харьцаа 69(59.5%), 47(40.5%). (Хүснэгт 1)

Нийт эмчлүүлэгчдийн 10(8.6%) эмнэлзүйгээр бусад нь лабораториор батлагдсан сүрьеэ байв. 54(46.5%) шинэ тохиолдол, бусад нь өмнө нь эмчлүүлж байсан тохиолдлууд буюу 37(31.9%) дахилт, үр дүнгүй 14(12%), хяналт алдагдсаны дараах 11(9.5%) тохиолдлууд байв.

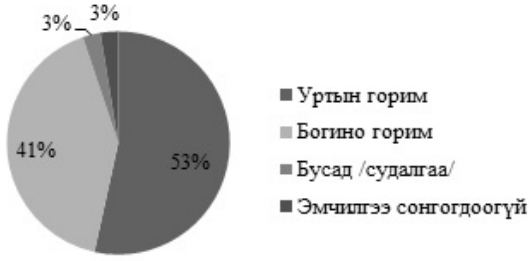
Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий үзүүлэлт

Үзүүлэлтүүд	Хэмжээ (M ± SDV)
Нас	36±16.09
Хүйс: Эр n (%)	69 (59,5%)
Эм n (%)	47 (40.5%)
Шинэ тохиолдол	54 (46.5%)
Өмнө нь эмчлүүлсэн	62 (53.4%)
Улаанбаатар	116 (60.7%)
Орон нутаг	75 (39.3%)
Эмийн тэсвэржилтийн байдал	
Анхдагч дасал: хоёрдогч дасал (тохиолдол)	53(45.7%):63(54.3%)
Риф/ОЭДС	98 (85.5%)
Риф/ОЭДС + Тарилгууд	5 (4.3%)
Риф/ОЭДС + Фторхинолин	1 (0.8%)
Риф/ОЭДС + Тарилгууд + Фторхинолин	2 (1.7%)
Эмнэлзүйгээр	10 (8.6%)
Уушгины хэлбэр	92 (79.3%)
Уушгины бус хэлбэр	24 (20.7%)

Тайлбар: Нийт тохиолдлын 52(45%) нь нийслэлийн Баянзүрх, Сонгинохайрхан дүүрэгт оногдож байна.

Линезолид эмийн хэрэглэж буй түвшин: Нийт 36(31%) тохиолдол Линезолид хэрэглэж байгаа ба дундаж нас 31.2±17.4, 25(69.5%) нь эрэгтэй, 11(30.5%) нь эмэгтэй, хэрэглэсэн хугацаа 7.72±3.7 сар байна. Линезолид ууж байгаа тохиолдлуудаас 9(25%) нь хүүхэд ба (бага нь 1 нас 7 сартай, дээд тал нь 12 нас хүртэлх) эм уусан дундаж хугацаа 9.7 сар байлаа.

Нийт түүвэрлэгдсэн 116 тохиолдлоос 36(31%) тохиолдолд Линезолид (Lzd) орсон эмчилгээний горимтой байхад эмийн шалтгаант цус багадалтыг илрүүлсэн, бүртгэн мэдээлсэн тохиолдол байхгүй байв.



Зураг 1. Эмчилгээний горимын сонголт

Эмчилгээний горимын сонголтын дийлэнх буюу 61(53%) тохиолдолд уртын горим буюу линезолид орсон горим сонгогдож байгаа ба 2020 оны байдлаар богино хугацааны горимын сонголт 2017-2019 онуудтай харьцуулахад өссөн байна. Эдгээр тоон харьцаанд 2019 ба түүнээс өмнөх онууд ороогүй болно.

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаагаар сүрьеэ өвчин, тэр дотроо эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн үед түгээмэл хэрэглэгдэж буй өндөр миелосупрессив нөлөөтэй эм болох линезолидын хэрэглээ, уг эмийн нөлөөтэй цус багадалтыг илрүүлэлт, мэдээлэлтийн түвшинг үнэллээ. Риф/ОЭТС–ийн эмчилгээний үндсэн горим манай оронд 2017 оноос эхлээд 9-12 сарын богино хугацааны эмчилгээний горим байгаа[5] боловч уртын горим дийлэнх тохиолдолд сонгогдож байгаа хэвээр байна.

Дэлхийн улс орнуудад линезолид линеолидын хэрэглээ эмнэлзүйн олон салбарт хэрэглэгддэг ба хэрэглэсэн хугацаанаас хамаарч миелосупрессив нөлөө 25-60% хүртэл илэрдэг.[14-16] ДЭМБ уг эмийг хамгийн багадаа 6 сар ба түүнээс хугацаагаар хэрэглэхийг зөвлөж байгаа[6] ба энэ нь манай орны эмнэлзүйн зааварт мөн орсон.[18] Гэвч ДЭМБ үүнийг хамийн их гаж нөлөөтэй, эмийн гаж нөлөөний ноцтой сөрөг тохиолдол бүртгэгдсэн түвшингээр өндөр түвшинд эрэмбэлж байгаа[18] ч манай оронд энэ талаар бүртэл, илрүүлэлт байхгүй байгаа нь санаа зовоож байна. Эмчилгээний гаж нөлөө нь эмчилгээ үр дүнгүй болох, эмчилгээний хяналт алдагдах гол хүчин зүйлсийн нэг хэвээр байна.[4] Бид цаашид эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээний горимд линезолид агуулсан болон агуулаагүй байдлаар ангилж эмнэлзүйн илүү дэлгэрэнгүй судалгааг хийх зайлшгүй шаардлагатай гэж үзэж байна.

Дүгнэлт: Улаанбаатар хотын хэмжээнд эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээний 31%-д Линезолид орж байгаа горимоор эмчлэгдэж байгаа боловч эмийн гаж нөлөөг бүртгэн мэдээлсэн тохиолдол байхгүй байгаа нь эмийн шалтгаант миелосупрессив цус багадалтын илрүүлэлт, бүртгэн мэдээлэл, хянах тогтолцоо хангалтгүй байгааг харуулж байна

Ном зүй:

1. *Moscow Declaration to End TB; First WHO global ministerial conference on ending TB in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization and the Ministry of Health of the Russian Federation; 2017 (https://www.who.int/tb/features_archive/Moscow_Declaration_to_End_TB_final_ENGLISH.pdf?ua=1, accessed 28 June 2019).*
2. *WHO, Global Tuberculosis Report 2019*
3. *ЭМЯ, ХӨСҮТ-н Сүрьеэгийн тандалтын алба, Сүрьеэгийн тайлан мэдээ, 2018*
4. *Сүрьеэгийн тайлан мэдээ 2015-2019, ХӨСҮТ. 2020 он.*
5. *Сүрьеэгийн тусламж үйлчилгээний сайжруулах арга хэмжээний тухай, Монгол Улсын Эрүүл мэндийн сайдын тушаал, 2017 оны 8 сарын 3 өдрийн Дугаар 306 тоот тушаал, хуудас 34.*
6. *WHO Operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, page 7, page 15. 2020*
7. *WHO Operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, p23-24. 2020*
8. *Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(4):383–94.*
9. *Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J. 2015;45(1):161–70.*
10. *Patel R, Rouse MS, Piper KE, et al. In vitro activity of linezolid against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant Staphylococcus aureus and penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34:119–22.*
11. *Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2012;40:1430–42.*
12. *Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J 2015;45:161–70.*
13. *Anger HA, Dworkin F, Sharma S, et al. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000–06. J Antimicrob Chemother 2010;65:775–83.*
14. *Ryuichi Hirano, Yuichi Sakamoto, et al. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. Int J Clin Pharm, DOI 10.1007/s11096-014-9961-6, 2014*
15. *Hideo Kato, Yukihiro Hamada, et al, Bicytopenia, especially thrombocytopenia in hemodialysis and non-hemodialysis patients treated with linezolid therapy. J Infect Chemother 21 (2015) 707e712*

16. Libe Moraza, Leire Leache, Irene Aquerreta and Ana Ortega, Linezolid-induced haematological toxicity. Farm Hosp. 2015;39(6):320-332
17. Global tuberculosis report, p109-110. World Health Organization 2020
18. Сурьеэгийн тусламж үйлчилгээ үзүүлэх журам, заавар батлах тухай Эрүүл мэндийн сайдын тушаал, № А/30, хуудас 112. 2021 он.

The some clinical issues of chronic anemia among tuberculosis patients

B.Bolyskhan[1], Ts.Manaljav[2], Ts.Odgerel[3]

[1]NCCD, TB Clinic
[2]MNUMUS, SOM, Department of Pulmonology and Allergy;
[3]MNUMS, SOM, Department of Hematology
Email: dr.bolyskhan@gmail.com, Tel: 99001774

Background: Mixed-type chronic anemia is most common in TB patients caused by multiple factors such as mycobacterial endotoxin-induced hematopoiesis suppression, chronic tuberculosis intoxication and malnutrition. Also, it's can be caused by the combination of anti-TB drug-induced liver injury, drugs that suppressive effects on hematopoiesis such as rifampicin and linezolid.[8]
In drug-susceptive TB, anemia can be spontaneously recovery during treatment, often without specific corrective treatment. However, in drug-resistant forms, there is a risk that drug-induced anemia may worsen during treatment if without management.[16] There is a lack of research on this field in our country, which is the basis of necessary for our study.
Goal: To study the usage of linezolid among drug-resistant TB patients and the data on anemia caused by it.
Method: Our analysis was performed on patient's data on laboratory-confirmed drug resistance (including RR/MDR-TB, pre-XDR, and XDR-TB) and clinically diagnosed drug-resistant TB cases in Ulaanbaatar by descriptive study design.
Result: By the end of 2020, 191 cases of RR / MDR-TB and XDR-TB were under TB treatment control, of which 116(60.7%) were under control in Ulaanbaatar. The mean age of the study participants was 36±16.09 years, and the sex ratio was 69(59.5%) and 47(40.5%). 10(8.6%) of the participants had clinically confirmed TB cases. Of these, 54(46.5%) were new cases and the rest had previously been treated cases. In terms of drug resistance, 98 (85.5%) cases were RR/MDR-TB and 92(79.3%) cases were pulmonary TB. 52(45%) are in the Bayanzurkh and Songinokhairkhan districts of the capital city. Of these 116 cases, 37(31.9%) had a treatment regimen with Linezolid (Lzd) and no adverse events of Linezolid-induced myelosuppressive anemia were reported.
Conclusion: Linezolid is used in the treatment regimen of 1/3 of drug-resistant TB patients. The lack of detection, registration, and reporting of the drug-induced myelosuppressive anemia is an issue that needs to be addressed.

Key word: Myelosuppressive anemia, linezolid, drug-resistant tuberculosis Git maiorectate volupta ssunt, cum acculla