

Katedra i Klinika Ftizjatrii. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr Helena Mysakowska

Danuta ŚREDNICKA-ZAJĄC, Helena MYSAKOWSKA,
Wiesława SZAREWICZ-ADAMCZYK,
Barbara LITWIN

Oporność prątków na cykloserynę, wiomycynę i etionamid u chorych na gruźlicę płuc

Resistance of Tubercle Bacilli to Cycloserine, Viomycin and Ethionamide
in Patients Suffering from Pulmonary Tuberculosis

Celem pracy było prześledzenie oporności prątków gruźlicy na leki przeciwpątkowe zastępcze: Cykloserynę (**CS**), wiomycynę (**WM**) i etionamid (**ETA**) wśród chorych na gruźlicę płuc leczonych w Klinice Ftizjatrycznej Akademii Medycznej w Lublinie w latach 1962—1965.

Badania wykonywano na pożywce Löwensteina-Jensena metodą pośrednią. Stosowano następujące stężenia leków w mcg/ml pożywki: dla **CS** — 20,40; dla **WM** — 20,40 i dla **ETA** — 10,20. Za odporne uznano szczepy wykazujące wzrost ponad 3 reprezentatywne kolonie (jeśli stanowiły 25,0% wzrostu w stosunku do probówki kontrolnej) przy najniższym stężeniu leku. Dla kontroli równolegle posiewano szczep $H_{37}R_v$ na każdą serię pożywek z wyżej wymienionymi stężeniami leków.

Oporność prątków na leki zastępcze oznaczono u 2213 szczepów. Szczepów opornych było 252 (11,3%). Szczepów pierwotnie opornych, pochodzących od chorych dotychczas nie leczonych było 81 (4,6%), a szczepów wtórnie opornych, pochodzących od chorych uprzednio leczonych było 171 (37,5%). Oznaczeń oporności na **CS** wykonano 2213, na **WM** 2213, na **ETA** 1026. Oporność prątków na 1 lek stanowiła 70,3%, na 2 leki — 27,2%, na 3 leki — 2,5%. Oporność pierwotną stwierdzano na 1 lub na 2 leki, a wtórną na 1, 2 lub 3 leki. Pierwotna oporność prątków była najwyższa na **CS**, a najniższa na **ETA** (tab. 1). Wtórna oporność prątków była również najwyższa na **CS** (tab. 2). Lekooporność prątków oznaczono u 1035 chorych, w tym mężczyźni stanowili 63,1% i kobiety 36,9%. Chorych wydalaających prątki wrażliwe na **CS**, **WM**, **ETA** było 917 (88,6%), a wydalaających prątki odporne 118 (11,4%). Lekooporność pierwotną

stwierdzono u 43 (5,5%) chorych, a wtórną u 75 (42,6%) chorych. Postacie gruźlicy płuc u chorych z lekoopornością prątków podano w tab. 3, z której widać, że największe odsetki lekooporności pierwotnej i wtórnej dotyczyły chorych z gruźlicą płuc włóknisto-jamistą i marskością, chociaż w Klinice w ostatnich latach najwięcej chorych było z gruźlicą płuc przewlekłą włóknisto-jamistą, następnie z gruźlicą naciekową i marskością płuc, np. w r. 1965 odsetki te odpowiednio wynosiły: 35,2%, 34,2% i 11,7%. Odsetki chorych z prątkami opornymi wśród mężczyzn i kobiet były zbliżone (11,6 i 11,0%). W grupie chorych z prątkami opornymi odsetkowy udział mężczyzn i kobiet w 1963 r. wynosił 45,5% i 54,5%, a w 1965 r. — 91,3% i 8,7% *. Mieszkańcy miast stanowili 64,4%, mieszkańcy wsi

Tab. 1. Pierwotna oporność prątków na cykloserynę, wiomycynę i etionamid
Primary resistance of tubercle bacilli to cycloserine, viomycin and ethionamide

Leki	Oporność %
CS	4,3
WM	1,6
ETA	0,6

Tab. 2. Wtórna oporność prątków na cykloserynę, wiomycynę i etionamid
Secondary resistance of tubercle bacilli to cycloserine, viomycin and ethionamide

Leki	Oporność %
CS	41,7
WM	24,0
ETA	12,1

35,6%. Najliczniejszą grupę zarówno wśród mężczyzn (38,1%), jak i wśród kobiet (42,9%) stanowili chorzy w wieku 30—39 lat. Wśród chorych z lekoopornością pierwotną u 74,4% stwierdzono oporność prątków na 1 lek (w tym najczęściej na **CS** u 75,0%, następnie na **WM** u 18,8% i najrzadziej na **ETA**, u 6,2%). Natomiast u 25,6% chorych stwierdzono oporność prątków na 2 leki (w tym na **CS** + **WM** u 72,7% i na **CS** + **ETA** u 27,3%). Wśród chorych z lekoopornością wtórną u 68,0% stwierdzono oporność prątków na 1 lek (w tym na **CS** u 76,5%, na **ETA** u 15,7% i na

* Należy wyjaśnić, że odsetkowy udział mężczyzn i kobiet w stosunku do ogółu chorych leczonych w Klinice wynosił odpowiednio: w 1963 r. 59,6% i 40,4%, a w 1965 r. 67,9% i 32,1%.

Tab. 3. Postacie gruźlicy płuc u chorych z opornością prątków na cykloserynę, wiomycynę i etionamid
Forms of pulmonary tuberculosis in patients with bacilli resistant to cycloserine, viomycin and ethionamide

Gruźlica płuc	Oporność prątków	
	pierwotna	wtórna
	%	%
Włóknisto-guzkowa		1,3
Naciekowa	7,0	1,3
Serowate zapalenie	2,3	—
Włóknisto-jamista	65,1	74,7
Marskość	25,6	22,7

WM u 7,8%). Natomiast u 28,0% chorych stwierdzono oporność prątków na 2 leki (w tym na **CS** + **WM** u 85,7%, na **CS** + **ETA** u 14,3%). U 4,0% chorych prątki były odporne na 3 leki (**CS** + **WM** + **ETA**).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przy opracowaniu naszego materiału napotkano na trudności wynikające m. in. stąd, że w różnych ośrodkach stosowane były niezupełnie jednolite metody badań i kryteria oceny oporności prątków na leki zastępcze, co przedstawiono w tab. 4. Według **Paryskiego**, rozbieżności w wynikach badań oporności prątków na leki przeciwpłatkowe mogą zależeć od różnej techniki, stosowanej w różnych laboratoriach, zwłaszcza jeżeli w ocenie oporności uwzględnia się minimalne stężenia leków hamujące wzrost prątków. Wielkość *inoculum*, stopień inaktywacji leków w pożywce, czas odczytu, skład pożywki i inne czynniki mogą być przyczyną rozbieżnych wyników nawet w tym samym laboratorium (**Paryski**).

W ciągu ostatnich lat zmieniały się kryteria oporności prątków na **CS**, **WM** i **ETA**. Zalecony w 1964 r. wskaźnik oporności 2, obecnie uważany jest za zbyt niski (**Buraczewska**, **Janowiec**, **Janowiec** i wsp., VIII Konferencja Kierowników Laboratoriów Przeciwgruźliczych). W naszej Klinice od 1966 r. lekooporność prątków na leki zastępcze oznacza się metodą współczynnika, w modyfikacji **Paryskiego**.

W przedstawionym materiale stwierdzono najwyższą oporność pierwotną na **CS** (4,3%), następnie na **WM** (1,6%) i na **ETA** (0,6%). Zaś w badaniach **Kowalczyk** i wsp. pierwotna oporność prątków była najwyższa na **ETA** (6,8%), następnie na **WM** (1,4%), a najniższa na **CS** (0,47%), podobnie jak u **Woźniak**. Natomiast **Zduńczyk-Pawełek** stwierdziła pierwotną oporność prątków na **CS** w 3,8%, na **WM**

Tab. 4. Metodyka badań oporności prątków gruźlicy na cykloseryne, wiomycynę i etionamid wg niektórych autorów
 Method of examining the resistance of tubercle bacilli to cycloserine, viomycin and ethionamide according to other authors

Autor	Stężenia leków w mcg/ml		Kryteria oporności
	szczonep badane	szczonep wzorcowe	
Komisja Mikrobiologiczna Rady Naukowej IG (1960 r.)	CS 10 20 40		Wzrost przy stężeniu 10 mcg/ml co najmniej 50% kolonii lub przy 20 mcg/ml 20% kolonii
	WM 10 20 40		
	ETA 5 10 20 30		
Komisja Leczenia Gruźlicy Rady Naukowej IG (1960 r.)	CS 10 15 20 30		Oporność w stosunku do próbówki kontrolnej +++++ = 100%, +++ = = 75%, ++ = 50%, + = 25%.
	WM 10 20 30		
	ETA 5 10 20 30		
Ropek i wsp. (1962 r.)	ETA 1,25 2,5 5,0	ETA 1,25 2,5 5	Wzrost przy stężeniu 20 mcg/ml ETA
	10 20 40	10 20 40	
Canetti i wsp. (1963 r.)	CS 20 30 40		Dla CS i WM 50—100% mutantów opornych przy 20 mcg/ml lub 10% przy 30 mcg/ml dla ETA — 10% mutantów opornych przy 20 mcg/ml
	WM 20 30 40		
	ETA 10 20 30		
Woźniak (1964 r.)	CS 10 20 40		Wzrost 75% lub 100% w porównaniu z kontrolą przy współczynniku 2 lub niezależnie od obfitości wzrostu przy współczynniku 4
	WM 10 20 40 80		
	ETA 10 20 40		

Buraczewska (1964 r.)	CS WM ETA	10 20 40 10 20 40 5 10 20 40	CS WM ETA	5 2,5 5 2,5 2,5 1,25	Wskaźnik oporności 2
Łukiański i wsp. (1964 r.)					CS i WM — wzrost + przy 20 mcg/ml; ETA — wzrost +++ przy 10 mcg/ml oraz wzrost + przy 20 i 30 mcg/ml
Kowalczyk i wsp. (1965 r.)	CS WM ETA	20 40 20 40 10 20 30	CS WM ETA	5 10 20 40 5 10 20 40 5 10 20 40	CS i WM — wzrost ++++ przy 20 mcg/ml; ETA — wzrost ++++ przy 10 mcg/ml, lub jakikolwiek wzrost na stężeniach wyższych
Średnicka i wsp. (1965 r.) materiał niniejszej pracy	CS WM ETA	20 40 20 40 10 20	CS WM ETA	20 40 20 40 10 20	Wzrost 25% przy najniższym stężeniu leku
Zduńczuk - Pawełek (1966 r.)	CS WM ETA	20 30 40 20 30 40 10 20 30	CS WM ETA	20 30 40 20 30 40 10 20 30	Metoda proporcji
Mikrobiologiczne metody diagnostyki laboratoryjnej stosowane w ośrodkach przeciwcgruźliczych IG (1966)	CS WM ETA	10 20 40 10 20 40 10 20 40	CS WM ETA	2,5 5 2,5 5 2,5 5	Wzrost 25—50%; ++ lub +++ przy stężeniu 2 razy wyższym niż szczep wzorcowy H ₃₇ Rv.
Marion i wsp. (1966 r.)	CS WM ETA	20 30 40 20 30 40 10 20 30			Stosowano metodę proporcji

w 1,8% i na **ETA** w 3,2%. Zajączkowska i wsp., wśród 30 chorych obserwacji oporność prątków na **ETA** (na podłożu Yumansa) u 3 chorych. Marion i wsp. (1966 r.) podają znacznie niższe odsetki zarówno pierwotnej, jak i wtórnej oporności prątków na leki zastępcze. Również Cesarz-Fronczyk (1966 r.) obserwowała niskie odsetki pierwotnej oporności prątków na leki zastępcze (**CS** — 0,8%, **ETA** — 0,4%, **WM** — 0,4% oraz **CS** + **WM** — 0,4%).

W naszym materiale należy podkreślić wysoki odsetek oporności prątków na **CS**, **WM** i **ETA** u chorych stosunkowo młodych, w grupie wieku od 30—39 lat. Ponadto na uwagę zasługuje zwiększenie się odsetka oporności prątków na te leki w 1965 r. wśród mężczyzn. Należy dodać, że u wszystkich chorych z prątkami opornymi na leki zastępcze stwierdzono oporność prątków na leki klasyczne, w tym na 1 lek (na **INH**) w 1,7%, na 2 leki w 33,9% (głównie na **INH** + **SM**) oraz na 3 leki w 64,4%, co jest zjawiskiem wysoce niepokojącym. ~

Zdając sobie sprawę z trudności porównania naszych wyników z wynikami innych autorów, wydało nam się celowe przedstawienie tak dużego materiału badawczego. Wobec coraz szerszego stosowania leków przeciwprątkowych zastępczych w leczeniu gruźlicy płuc, dalsze prowadzenie badań zarówno nad metodyką, jak i interpretacją wyników oporności prątków na te leki, jest celowe.

FISMIENNICTWO

1. Buraczewska M.: Diagnostyka mikrobiologiczna. Gruźlica pod red. W. Jaroszewicz. PZWL, 1964, 32—45.
2. Canetti G., Rist N., Grosset J.: Rev. de Tuberculose et de Pneumologie, 27, 217—272, 1963.
3. Cesarz-Fronczyk M.: Lekooporność pierwotna na leki zastępcze w materiale Kliniki Gruźlicy Płuc Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 1963—1965. Biuletyn ZG PTF, 3—4, 12, 1966.
4. Janowiec M.: Gruźlica i Choroby Płuc, 34, 903—906, 1966.
5. Janowiec M., Krakowska P.: Gruźlica i Choroby Płuc, 33, 273—276, 1965.
6. Komisja Leczenia Gruźlicy Rady Naukowej IG.: Wytyczne. Gruźlica, XXVIII, 10, 821—832, 1960.
7. Komisja Mikrobiologiczna Rady Naukowej IG.: Bakteriologiczne metody diagnostyki gruźlicy. Wyd. 2 w opracowaniu E. Paryskiego, 1960, 1—55.
8. VIII Konferencja Kierowników Laboratoriów Przeciwgruźliczych, Wrocław 7—9 V 1964, Biuletyn ZG PTF, 1, 41—46, 1965.
9. Kowalczyk H., Radecki A., Łukiański M.: Gruźlica i Choroby Płuc, 33, 31—34, 1965.
10. Łukiański M., Radecki A., Kowalczyk H.: Gruźlica i Choroby Płuc, 32, 1087—1092, 1964.
11. Marion L., Raynaud de Lage E., Bréant Y.: Rev. de Tuberculose et de Pneumologie, XXX, 1, 140—158, 1966.

12. Mikrobiologiczne metody diagnostyki laboratoryjnej stosowane w ośrodkach przeciwgruźliczych. Instytut Gruźlicy, 1966, 52—59.
 13. Paryski E.: Gruźlica i Choroby Płuc, 33, 1038—1041, 1965.
 14. Ropek M., Strupczewska-Januszowa H., Szymański A.: Gruźlica i Choroby Płuc, 30, 1085—1090, 1962.
 15. Woźniak I.: Gruźlica i Choroby Płuc, 32, 1027—1030, 1964.
 16. Zajączkowska J., Maszczyk Z., Piekarniak K., Manowska W.: Gruźlica, 28, 765—774, 1960.
 17. Zduńczyk-Pawełek H.: Gruźlica i Choroby Płuc, 34, 255—263, 1966.
- Pracę otrzymano 4 IX 1967.

Устойчивость микобактерий к циклосерину, виомицину и этионамиду у больных туберкулёзом лёгких

Резюме

Изучалась первичная и вторичная устойчивость микобактерий у больных туберкулёзом лёгких, леченных в фтизиатрической клинике Медицинской академии в Люблине в 1962—1965 гг., к следующим препаратам второго ряда: циклосерину, виомицину и этионамиду.

Была определена устойчивость микобактерий к лекарствам у 2213 штаммов. Восприимчивые штаммы составляли 88,7%, устойчивые же — 11,3%. Первичная устойчивость микобактерий к циклосерину составляет 4,3%, к виомицину — 1,6% и к этионамиду — 0,6%. Вторичная: к циклосерину — 41,7%, к виомицину — 24,0%, и к этионамиду — 12,1%.

Штаммы микобактерий происходили от 1035 больных. Больных, выделяющих восприимчивые микобактерии, было 88,6%, а выделяющих устойчивые микобактерии — 11,4%. Первичная устойчивость к лекарствам установлена у 5,5% больных, вторичная — у 42,6%.

Устойчивые микобактерии чаще всего обнаруживались у людей в возрасте 30—39 лет, больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом.

У всех больных, выделяющих микобактерии, устойчивые к циклосерину, виомицину и этионамиду, одновременно была установлена устойчивость к классическим противотуберкулёзным препаратам, что следует признать тревожным явлением.

Resistance of Tubercle Bacilli to Cycloserine, Viomycin and Ethionamide in Patients Suffering from Pulmonary Tuberculosis

Summary

Primary and secondary resistance of tubercle bacilli to the second line drugs such as cycloserine, viomycin and ethionamide in pulmonary tuberculous patients was studied in the years 1962—1965, in the Phthisic Clinic of the Medical Academy, Lublin.

Drug resistance was determined in 2213 strains, including 88.7% of sensitive strains and 11.3% of resistant strains to tubercle bacilli. Primary resistance of tubercle bacilli to cycloserine, viomycin and ethionamide was found in 4.3%, 1.6% and 0.6%, respectively. Secondary resistance of tubercle bacilli to cycloserine, viomycin and ethionamide was found in 41.7%, 24.0% and 12.1%, respectively. The strains of tubercle bacilli were obtained from 1035 patients. The findings showed that 88.6% of the patients were resistant to antituberculous drugs and 11.4% of the patients were sensitive. Primary and secondary drug resistance was found in 5.5% and 42.6% of the patients, respectively. In patients aged from 30 to 39 years, who suffered from fibro-cavernous tuberculosis, tubercle bacilli were found mostly resistant.

In all patients in whom tubercle bacilli proved resistant to cycloserine, viomycin and ethionamide, a simultaneous resistance to major anti-tuberculous drugs was observed.