

## КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗОПАСК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

*Кильдюшева Е.И., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д.,  
Кравченко М.А., Гущин А.С.*

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург

## COMBINED PREPARATION OF ISOPACK IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

*Kildyusheva E.I., Skornyakov S.N., Medvinsky I.D.,  
Kravchenko M.A., Gushchin A.S.*

Ural scientific research Institute of Phthisiopulmonology, Ekaterinburg

**Резюме.** Использование в лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезных препаратов I и II ряда не решило проблему низкой эффективности стандартного основного курса. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ остается одним из основных препятствий в эффективном лечении. При использовании резервных препаратов наблюдается более высокий уровень побочных реакций. Существенное влияние на эффективность лечения оказывают сопутствующие туберкулезу заболевания печени и желудочно – кишечного тракта. Все это определяет необходимость использования новых комбинированных препаратов с исследованием их эффективности и безопасности. Целью работы является повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя и обеспечении лучшей переносимости терапии при использовании комбинированного препарата Изопакс.

В исследование включены 60 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в интенсивной фазе лечения. В 1 группе в схему лечения включены противотуберкулезные препараты (ПТП) с учетом теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) и Изопакс, во 2 группе – ПТП и ПАСК. Частота нежелательных явлений в 1 группе составила 32,2%, во 2 группе – 62,1% ( $p<0,05$ ). Частота неустранимых нежелательных явлений в 1 группе составила 6,4%, во 2 – 27,6% ( $p<0,05$ ). Прекращение бактериовыделения к двум месяцам лечения имело место у 71,4% больных 1 группы и 57,1% больных 2 группы ( $p<0,01$ ). Регрессия инфильтрации, очагов отмечена в 96,4% в 1 группе и 75% во 2 группе ( $p<0,01$ ). Комбинированная ПТП, включающая препарат ИЗОПАСК является безопасной, обладает хорошей переносимостью и эффективностью, что позволяет использовать ее у больных с сопутствующими заболеваниями и с нежелательными явлениями при использовании ПАСК в анамнезе.

**Ключевые слова:** комбинированный препарат, Изопакс, безопасность, эффективность, множественная лекарственная устойчивость.

**Summary.** Use in the treatment of patients with pulmonary TB drugs I and II series have not resolved the problem of low efficiency standard of the main course. Multi-drug resistance (MDR), the office remains one of the main obstacles to effective treatment. When using backup drugs have higher levels of adverse reactions. Significant impact on the effectiveness of treatment have related TB disease of liver and gastrointestinal tract. All this determines the necessity of using new combination drugs study of their effectiveness and safety. The aim is to increase the efficiency of treatment of pulmonary tuberculosis patients with MDR pathogens and provide the best treatment tolerance when using a combined drug, IsoPack.

The study included 60 patients with destructive pulmonary tuberculosis MDR office in the intensive phase of treatment. In group 1 in the regimen included anti-TB drugs (PTP) with regard to drug sensitivity test (DST), IsoPack, in group 2 - anti-TB drugs and PAS. The incidence of adverse events in group 1 was 32.2%, in group 2 - 62.1% ( $p<0.05$ ). The frequency of fatal adverse events in

group 1 was 6.4%, in the 2 - 27,6% ( $p < 0.05$ ). Smear conversion to two months of treatment occurred in 71,4% of patients of the 1st group and 57.1% of patients of group 2 ( $p < 0.01$ ). Regression infiltration areas marked by 96.4% in group 1 and 75% in group 2 ( $p < 0.01$ ).

Combined anti-TB drugs, including drug ISOPACK is safe, has good tolerability and effectiveness, which allows its use in patients with concomitant diseases and unwanted phenomena using PAS in history.

**Key words:** combined drug, IsoPack, safety, efficiency, multi-drug resistance.

Проблема туберкулеза в России является высоко актуальной. За последние 20 – 25 лет в России отмечены значительные изменения уровня регистрируемой заболеваемости. Постепенное снижение показателя до 34,0 в 70 – 80 годы XX века сменилось ростом до 90,7 в 2000г., стабилизацией в первые годы нового столетия на уровне 82 – 85,0. В течение последних двух лет заболеваемость туберкулезом снизилась до 77,4 на 100 тыс. населения в 2010 г. Также отмечается существенное снижение показателя смертности от туберкулеза с 22,6 в 2005 г. до 15,4 на 100 тыс. населения в 2010 г. Все это свидетельствует об эффективности противотуберкулезных мероприятий, проводимых в стране в последние годы.

В тоже время современная эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации характеризуется сохранением высокой доля больных с бактериовыделением – 41,7%, отсутствием снижения доли деструктивного туберкулеза легких среди впервые выявленных больных, в 2010 г. она составила 45,9%. Сохраняется рост туберкулеза с МЛУ: среди впервые выявленных больных до 17,3 %, а среди всех больных с бактериовыделением до 30,3% к 2010 г. По–прежнему высока доля больных с хроническими формами туберкулеза [1].

В настоящее время противотуберкулезная терапия в Российской Федерации проводится на основании приказа №109 (от 21 марта 2003г.) [2]. Стандартные режимы этиотропного лечения легли в основу стратегии DOTS [3].

Существующие режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ основаны на длительном (18 – 24 мес.) применении противотуберкулезных препаратов «резервного» или «второго» ряда, которые за исключением фторхинолонов и инъекционных препаратов являются бактериостатиками с низкой эффективностью и высокой токсичностью [4,5].

Использование в лечении химиопрепаратов I и II ряда не решило проблему низкой эффективности стандартного основного курса. В целом по Российской Федерации эффективность лечения когорты впервые выявленных больных туберкулезом легких 2009 г. с бактериовыделением остается низкой – 55,3%. Показатель прекращения бактериовыделения в 2010 г. составил 66,4%, а закрытие полости распада – 58,8% [1].

Эффективность лечения больных туберкулезом легких с МЛУ низкая. По данным 2010 г. эффективность лечения по прекращению бактериовыделения составило 36% от всех исходов [1].

Выявляемые побочные реакции осложняют проведение стандартных режимов химиотерапии. При лечении больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом резервными препаратами наблюдается более высокий уровень побочных реакций [6,7]. Существенное влияние на эффективность лечения оказывают сопутствующие туберкулезу заболевания: сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта и печени. Чаще всего имеет место сочетание нескольких неблагоприятных факторов: сопутствующие заболевания и побочные реакции на химиопрепараты.

Низкая эффективность лечения деструктивного туберкулеза легких, особенно при МЛУ туберкулезе, отсутствие резервов химиотерапии, определяет необходимость разработки новых комбинированных препаратов для проведения режимов этиотропного лечения туберкулеза и исследование их эффективности и безопасности.

**Цель работы.** Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя и обеспечении лучшей переносимости терапии при использовании комбинированного препарата Изопакс.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 60 взрослых ВИЧ –

отрицательных больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в возрасте от 18 до 60 лет в интенсивной фазе лечения. Больные рандомизированы по двум группам. В 1 группе (31 больной) в схему лечения включены четыре – пять ПТП с учетом ТЛЧ и Изопакс, во 2 группе (29 больных) – четыре – пять ПТП и ПАСК. Группы были идентичны по полу, возрасту, формам туберкулеза, характеру МЛУ, сопутствующим заболеваниям. Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием парного критерия Стьюдента.

В 1 группе мужчин было 20 (64,5%), во 2 группе – 19 (65,6%). Женщин, соответственно, 11 (35,5%) и 10 (34,4%). Средний возраст больных в 1 группе составил 32,2 года ( $\sigma=9,24$ ). Средний возраст больных во 2 группе составил 35,7 лет ( $\sigma=9,36$ ).

Распределение больных по клиническим формам представлено следующим образом: в обеих группах основную часть составили больные с инфильтративным туберкулезом: в 1 группе – 20 (64,5%) человек, во 2 группе – 16 (55,3%), больные с фиброзно – кавернозным туберкулезом, соответственно, 9 (29,1%) и 9 (31,1%). В единичных случаях встречались казеозная пневмония и диссеминированный туберкулез легких.

Все больные были бактериовыделителями с МЛУ МБТ. ЛУ к препаратам первого ряда отмечена у 24 (77,4%) больных 1 группы и 22 (75,9%) больных 2 группы. ЛУ к препаратам первого и второго ряда – у семи (22,6%) больных 1 группы и семи (24,1%) больных 2 группы.

У 18 (58,1%) больных 1 группы и 20 (68,9%) больных 2 группы имелись сопутствующие заболевания. При этом хронические воспалительные заболевания были в фазе ремиссии. Чаще всего встречались нейро – сенсорная тугоухость – у 6 (33,4%) больных 1 группы и 7 (35%) больных 2 группы. А также вирусный гепатит В или С минимальной степени активности, соответственно, у 4 (22,2%) и 3 (15%) больных.

Симптомы туберкулезной интоксикации были выражены у всех больных.

Наиболее часто встречавшимися нарушениями в клиническом анализе крови были: увеличение СОЭ – у 15 (48,4%) больных 1 группы и 17 (58,6%) больных 2 группы, лейкоцитоз – у 13 (41,9%) и 11 (37,9%), соответственно. Лимфоцитопения – у 10 (32,3%) и 8 (27,6%), моноцитоз – у 15 (48,4%) и 12 (41,4%), соответственно. Эти нарушения характеризовали остроту процесса и выраженность туберкулезной интоксикации.

Наблюдалась умеренная эозинофилия у 9 (29%) больных 1 группы и у 10 (34,4%) больных 2 группы. Изменения возникали, как правило, у больных с повторными курсами при длительном использовании ПТП.

Изменения в биохимическом анализе крови отмечены у 5 (16,1%) больных 1 группы и 5 (17,2%) больных 2 группы в виде небольшого и умеренного повышения АЛТ и АСТ у больных с хронической патологией печени.

Длительность противотуберкулезного лечения, предшествовавшего включению в исследование представлена следующим образом: впервые выявленные пациенты 1 группы – 16 (51,6%) больных, 2 группы – 15 (51,7%), с отсутствием эффекта повторных курсов – 13 (41,9%) и 11 (37,9%) больных, с рецидивом – 2 (6,5%) и 3 (10,4%) больных, соответственно.

Схемы ПТТ назначались в зависимости от характера выявленной ЛУ, подтвержденной ТЛЧ и включали четыре – пять ПТП и ИЗОПАСК в 1 группе и четыре – пять ПТП и ПАСК во 2 группе.

Схемы ПТТ назначались в зависимости от характера выявленной ЛУ, подтвержденной ТЛЧ и включали четыре – пять ПТП и ИЗОПАСК в 1 группе и четыре – пять ПТП и ПАСК во 2 группе.

**Результаты.** Закончили курс продолжительностью два месяца 28 из 31 больного 1 группы и 28 из 29 больных 2 группы. Один больной 1 группы исключен из исследования через 15 дней лечения из – за диспептических явлений, некупируемых симптоматическими средствами; двое больных 1 группы и один больной 2 группы исключены из исследования после одного месяца терапии из – за отрыва от лечения.

Частота нежелательных явлений (НЯ) в 1 группе составила 32,2% и во 2 группе – 62,1% ( $p < 0,05$ ). Нежелательные явления до двух месяцев лечения у больных 1 и 2 групп наблюдения представлены в таблице 1.

**Таблица 1 - Нежелательные явления у больных до двух месяцев лечения**

Характеристика НЯ	Гр.А(n=31)		Препарат, вызвавший НЯ	Гр.Б(n=29)		Препарат, вызвавший НЯ
	абс.	%		абс.	%	
Тошнота, снижение аппетита, диарея	3	9,7	Изопакс	5	17,2	PAS
Рвота, диарея	1	3,2	Изопакс			
Гипотиреоз				1	3,4	PAS
Тошнота, рвота, анорексия	3	9,7	Pto	5	17,2	Pto
Нефротоксичность				2	6,8	Cm
Усиленное сердцебиение, единичные экстрасистолы на ЭКГ	2	6,5	Lfx			
Головные боли, судороги	1	3,2	Cs			
Повышенная тревожность, нарушение сна				2	6,8	Cs
Боли в крупных суставах, ограничение движений				2	6,8	Z
Токсический гепатит				1	3,4	Z
Всего	10	32,3		18	62,1	

НЯ, связанные с Изопакс в 1 группе и ПАСК во второй группе, были легкой степени тяжести.

У ряда больных обеих групп отмечены отклонения в лабораторных показателях крови без выраженной клинической симптоматики. Отмечено повышение АЛТ у трех (9,7%) больных 1 группы в среднем с 46,6 МЕ/л до 97 МЕ/л через 1 – 2 месяца противотуберкулезной терапии. У трех (10,3%) больных 2 группы, соответственно, с 47,6 МЕ/л до 62,7 МЕ/л. Также отмечено повышение АСТ у семи (22,6%) больных 1 группы в среднем с 46,6 МЕ/л до 70,4 МЕ/л и шести больных (20,6%) 2 группы с 45,5 МЕ/л до 62 МЕ/л. Показатели повышения АЛТ, АСТ были не критичными, встречались у больных с хроническим гепатитом С и нормализовались без отмены ПТП на фоне дезинтоксикационной терапии и гепатопротекторов.

НЯ разделены на устранимые – не связанные с отменой ПТП, вызвавшего нежелательное явление и неустраиваемые, связанные с отменой ПТП, вызвавшего нежелательное явление. Частота устранимых и неустраиваемых НЯ представлена в таблице 2.

**Таблица 2 - Частота устранимых и неустраимых НЯ в группах наблюдения**

Характеристика НЯ	1 гр. (n=31)				2 гр. (n=29)			
	Устранимые		Неустраимые		Устранимые		Неустраимые	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НЯ, вызванные Изопаск	3	9,7	1	3,2				
НЯ, вызванные ПАСК					5	17,2	1	3,4
НЯ, вызванные другими ПТП	5	16,1	1	3,2	5	17,2	7	24,1
Всего	8	25,8	2	6,4	10	34,4	8	27,5

НЯ, вызванные Изопаск в 1 группе, составили 12,9%, Из них потребовавшие отмену препарата – 3,2%. НЯ, вызванные ПАСК во 2 группе, составили 20,7%, потребовавших отмену ПАСК – 3,4%. НЯ, вызванные другими препаратами, в 1 группе составили 19,3%, во 2 группе – 41,3% .

В целом, нежелательные явления, потребовавшие отмены ПТП, в 1 группе составили 6,4%, во 2 группе – 27,5% ( $p < 0,05$ ).

Эффективность лечения оценивалась у 28 больных 1 группы и 28 больных 2 группы, закончивших курс противотуберкулезной терапии продолжительностью два месяца.

Исчезновение симптомов интоксикации к двум месяцам лечения отмечено у 16 (57,1%) больных 1 группы и 12 (42,8%) больных 2 группы . К двум месяцам лечения у 16 (57,1%) больных 1 группы наблюдалось увеличение массы тела от 1 до 5 кг, в среднем увеличение массы тела составило  $2,6 \pm 1,0$  кг. Во 2 группе масса тела увеличилась у 7 (25%) больных, в среднем, соответственно,  $1,57 \pm 0,9$  кг ( $p < 0,05$ ).

Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения, регрессии инфильтрации, очагов обсеменения, рубцевания полостей представлено в таблице 3.

**Таблица 3 - Эффективность лечения больных в группах наблюдения**

Показатели эффективности лечения	1 группа (n=28)		2 группа (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
Прекращение бактериовыделения методом бактериоскопии	17 из 23	73,9	13 из 26	50
Прекращение бактериовыделения методом посева	20 из 28	71,4	16 из 28	57,1
Регрессия инфильтрации, очагов обсеменения	27 из 28	96,4	21 из 28	75
Закрытие полости распада	5 из 28	17,9	-	-

В 1 группе прекращение бактериовыделения при бактериоскопии к двум месяцам лечения наступило у 17 (73,9%) больных. Во 2 группе – у 13 (50%) больных ( $p < 0,01$ ).

Прекращение бактериовыделения методом посева в 1 группе имело место у 20 (71,4%) больных. Во 2 группе – у 16 (57,1%) больных.

Регрессия инфильтрации, очагов обсеменения наблюдалась у 27 (96,4%) больных 1 группы, во 2 группе – у 21 (75%) больного ( $p < 0,01$ ).

Закрытие полости распада в 1 группе достигнуто у 5 (17,9%) больных, уменьшение полостей распада у 23 (82,1%). Закрытие полости распада во 2 группе не отмечено.

**Обсуждение и выводы.** По результатам клинического исследования наблюдается высокая степень эффективности комбинированной терапии МЛУ туберкулеза с

использованием Изопакс. Так, после двух месяцев терапии, прекращение бактериовыделения методом бактериоскопии в 1 группе составило 73,9%, во 2 группе – 50% ( $p<0,01$ ). Регрессия инфильтрации, очагов отмечена в 96,4% случаев в 1 группе, во 2 группе – в 75% ( $p<0,01$ ). Выраженное снижение симптомов интоксикации в 1 группе, в сравнении со 2 группой, подтверждается статистически достоверным различием в повышении массы тела больных в 1 группе через два месяца терапии ( $p<0,05$ ). Комбинированная ПТТ, включающая препарат Изопакс, является безопасной и обладает хорошей переносимостью. Частота НЯ в 1 группе составила 32,2%, во 2 группе – 62,1% ( $p<0,05$ ). Частота неустраняемых НЯ в 1 группе составила 6,4%, во 2 группе – 27,6% ( $p<0,05$ ).

При анализе биохимических показателей крови в группах наблюдения не было выявлено статистически значимых различий до и после лечения, что также свидетельствует о безопасности комбинированной ПТТ, включающей Изопакс.

### Литература

1. Туберкулез в Российской Федерации 2010г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М.; 2011: 1-279.
2. Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Приложение № 6 «Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом».
3. World Health Organization WHO Tuberculosis Programme. Framework for effective tuberculosis control. Geneva:WHO, 1994. WHO/TB/ 94.
4. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. - Geneva, World Health Organization, 2006. WHO/HTM/2006.361.
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. - Geneva, World Health Organization, 2011. WHO/HTM/TB/2011.6.
6. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимов химиотерапии. М.:2004: 1-207.
7. Мишин В.Ю. Режимы химиотерапии / В кн.: Фтизиатрия. Национальное руководство. Под редакцией М.И.Перельмана. М.; 2007: 418-427.

### Автор, ответственный за переписку:

Кильдюшева Елена Ивановна – зав. отделением лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии», старший научный сотрудник лаборатории консервативных и хирургических технологий лечения туберкулеза, кандидат медицинских наук  
kildusheva-ei@mail.ru