

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Кильдюшева Е.И., Медвинский И.Д., Залетаева Г.Е., Кравченко М.А., Фадина  
О.В., Гущин А.С.

ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, г. Екатеринбург

**Аннотация.** Проведено исследование безопасности и эффективности комбинированных препаратов Изопаска, Хиксозида и нового оригинального препарата Перхлозона в лечении больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Изопаск является безопасным препаратом с хорошей переносимостью и эффективностью. Нежелательные явления (НЯ), потребовавшие отмены противотуберкулезные препараты (ПТП), в группе с использованием Изопаск составили 6,4%, в контрольной группе – 27,5% ( $p < 0,05$ ). Препарат Хиксозид оказался безопасным и эффективным при туберкулезном поражении бронхов и неспецифических эндобронхитах у больных с туберкулезом органов дыхания. НЯ на фоне ингаляций Хиксозида были немногочисленны (8,6%), разрешались без отмены препарата и дополнительной терапии. При лечении Перхлозоном НЯ возникали в первые два месяца исследования, носили обратимый характер, купировались на фоне смены препарата или его отмены. Лечение Перхлозоном в сочетании с IV-V режимами противотуберкулезной терапии (ПТТ) показало его высокую эффективность уже в первые 90 дней лечения.

**Ключевые слова:** Изопаск, Хиксозид, Перхлозон, безопасность, эффективность, нежелательное явление

## TREATMENT SPECIFICITY OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANT

Kildisheva E. I., Medvinsky I. D., Zaletaeva G. E., Kravchenko M. A., Fadina O.  
V., Gushchin A. S.

Ural Research Institute for Phthisiopulmonology Ministry of Public health of  
Russian Federation

**Summary.** A study of the safety and efficacy of combined of Isopask, Hixozide and new original Perchlozon drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multi-drug resistant and extensively drug-resistant TB. Isopask is effective drug with a good absorption. Adverse events requiring discontinuation of drugs in the group using Isopask was 6,4%, in the control group was 27.% ( $p < 0.05$ ). Hixozide safety and effective in bronchial tuberculous and non-specific endobronchitis of patients with tuberculosis of respiratory organs. Adverse effects with the inhalation of Hixozide was rare (8,6%), stopped without repeal of the drug and additional therapy. In the treatment of Perchlozon adverse events occurred were in the first two months of the research, was reversible and stopped with the use of the drug or its cancellation. Treatment with Perchlozon in combination with IV-V modes of TB treatment demonstrated high efficacy in the first 90 days of treatment.

**Keywords:** Izopask, Hixozid, Perhlozon, safety, effective, adverse event

**Актуальность проблемы.** Проблема туберкулеза в России является высоко актуальной. Характерен рост доли первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ среди впервые выявленных бациллярных больных до 17,3%, а среди всех больных с бактериовыделением до 40,0% в 2013 г. [1]. Доля туберкулеза с широким спектром устойчивости (ШЛУ) составила 10% от доли туберкулеза с МЛУ. На Урале динамика показателя МЛУ МБТ у больных туберкулезом легких, как и в России, имеет тенденцию к росту (С.Н. Скорняков, В.А. Подгаева, Д.Н. Голубев 2013г.). Использование в лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезных препаратов 1 и 2 ряда не решило проблему низкой эффективности стандартного основного курса. МЛУ МБТ остается одним из основных препятствий в эффективном лечении. Все это определяет необходимость использования новых комбинированных препаратов.

**Целью работы** является исследование безопасности и эффективности исследуемых препаратов и повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя при использовании комбинированных препаратов Изопаск, Хиксозид и нового оригинального препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозона).

**Материалы и методы.** Клинические исследования проводились на базе ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России. В исследование эффективности и безопасности препарата Изопаск в комплексной терапии больных туберкулезом легких с МЛУ включены 60 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в интенсивной фазе лечения. В I группе, в схему лечения включены ПТП с учетом теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) и Изопаск, во II-й группе – ПТП с учетом ТЛЧ и ПАСК. Изопаск (Натрия парааминосалицилат – 1145мг + Изониазид-33,3мг) таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, производства ОАО «Фармасинтез», Россия. ПАСК – таблетки, покрытые оболочкой, 1000мг производства ОАО «Фармасинтез» в комплексной терапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ. Расчет дозы Изопаска проводился по ПАСК, в зависимости от массы тела больного с кратностью приема 2 раза в день. Срок лечения с использованием препарата Изопаск при проведении исследования – два месяца. Закончили курс продолжительностью два месяца 28 из 31 больного I-й группы и 28 из 29 больных II-й группы. Причиной прекращения терапии явился отрыв от лечения. Частота НЯ в I группе составила 32,2% и во II группе – 62,1% ( $p < 0,05$ ). НЯ у больных I и II групп наблюдения, связанные с Изопаск/ПАСК, проявлялись в виде тошноты, снижения аппетита, рвоты и диареи, а также гипотиреоза, развившегося во II-й группе наблюдения. Все НЯ были легкой степени тяжести. У ряда больных обеих групп отмечены некритические повышения показателей АЛТ, АСТ, встречающиеся у больных с хроническим гепатитом С: показатели нормализовались без отмены ПТП на фоне дезинтоксикационной терапии и назначения гепатопротекторов. НЯ разделены на устранимые – не связанные

с отменой ПТП, вызвавшего нежелательное явление и неустранимые, связанные с отменой ПТП, вызвавшего нежелательное явление. Частота устранимых и неустранимых НЯ представлена в табл.1. В целом, нежелательные явления, потребовавшие отмены ПТП, в I группе составили 6,4%, во II группе – 27,5% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Эффективность лечения оценивалась у 28 больных I группы и 28 больных II группы, закончивших курс противотуберкулезной терапии продолжительностью два месяца. Исчезновение симптомов интоксикации к двум месяцам лечения отмечено у 16 (57,1%) больных I группы и 12 (42,8%) больных II группы. К двум месяцам лечения у 16 (57,1%) больных I группы наблюдалось увеличение массы тела от 1 до 5 кг (в среднем увеличение массы тела составило  $2,6 \pm 1,0$  кг). Во II группе масса тела увеличилась у 7 (25%) больных, в среднем, соответственно,  $1,57 \pm 0,9$  кг ( $p < 0,05$ ). В I группе прекращение бактериовыделения при бактериоскопии к двум месяцам лечения наступило у 17 (73,9%) больных. Во II группе – у 13 (50%) больных ( $p < 0,01$ ). Прекращение бактериовыделения культуральным методом в I группе имело место у 20 (71,4%) больных. Во II группе – у 16 (57,1%) больных. Регрессия инфильтрации, очагов обсеменения наблюдалась у 27 (96,4%) больных I группы, во II группе – у 21 (75%) больного ( $p < 0,01$ ). Закрытие полости распада в I группе достигнуто у 5 (17,9%) больных, уменьшение полостей распада у 23 (82,1%). Закрытие полости распада во II группе не отмечено, уменьшение полостей распада – у 21 (75%). 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. Изучена терапевтическая эффективность, переносимость нового отечественного противотуберкулезного двухкомпонентного препарата – гидроксиметилхиноксалиндиоксид+Изониазидом (Хиксозид) в комплексной терапии пациентов с туберкулезом бронхов. Лекарственная форма –

лиофилизат для приготовления раствора для внутривлепвального введения и ингаляций. Наряду с ПТП в соответствии с ТЛЧ МБТ проводили ингаляции раствором гидроксиметилхинок-салиндиоксида 1000мг и изониазида 250мг №21. Согласно протоколу в исследование были включены 24 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ возбудителя в фазе интенсивной терапии. У 8 (33,3%) пациентов при ФБС с биопсией выявлен инфильтративный туберкулез бронха. У 7 (29,2%) пациентов – признаки эндобронхита 2 ст. воспаления. У 9 (37,5%) пациентов – признаки эндобронхита 1 ст. воспаления. НЯ на фоне ингаляций Хиксозида были немногочисленны – у двух пациентов (8,6%), развились на первой неделе лечения в виде тошноты, сухого кашля после ингаляций и разрешились в течение недели без отмены препарата и дополнительной терапии.

При контрольной ФБС после окончания курса ингаляций у 8 пациентов с инфильтративным туберкулезом бронха отмечены уменьшения инфильтрации, гиперемии, отека. У 7 пациентов с эндобронхитом 2 ст. воспаления и 9 пациентов с эндобронхитом 1 ст. наступила полная регрессия эндобронхита. Одним из российских достижений в области создания препаратов для лечения туберкулеза является тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон) – ПТП, обладающее выраженным ингибирующим действием на жизнеспособность МБТ, устойчивых к существующим ПТП (ОАО «Фармасинтез», Россия). В исследование эффективности и безопасности препарата Перхлозон включены 22 пациента больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ в интенсивную фазу лечения. Срок лечения с использованием препарата Перхлозон – три месяца. Перхлозон применялся в дозе 9,5мг/кг в I группе, 12,5мг/кг во II группе в сочетании с ПТП IV-V режима ПТТ. III группа – контрольная. Группы больных соответствовали критериям включения/невключения и были сопоставимы по полу, возрасту, формам туберкулезного процесса и бактериовыделению с наличием МЛУ/ШЛУ возбудителя. Преобладали распространенные формы деструктивного

туберкулеза с множественными деструкциями, с одно – и двусторонним обсеменением. 2/3 пациентов – бактериовыделителей, имевшие лекарственную устойчивость к четырем и более ПТТ. Закончили курс продолжительностью три месяца 15 из 22 пациентов. Причиной прекращения терапии явились НЯ у четырех пациентов, нарушение протокола – у трех. Мониторинг и оценку НЯ проводили по пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений, версия 3,0» СТСАЕ (Common terminology Criteria for Adverse Events). НЯ со стороны ЖКТ преобладали в I и II группах: тошнота, рвота, снижение аппетита, изменение вкуса пищи. Отмечались реакции 1ст. тяжести, они не требовали отмены препарата, проходили самостоятельно или при помощи симптоматических средств. Снижены дозы исследуемого препарата у одного пациента II группы. Аллергические реакции (лихорадка, транзиторная сыпь, крапивница) 2ст. тяжести встретились у трех пациентов I и II групп. Потребовалась отмена исследуемого препарата, досрочное завершение исследования у трех больных. У одного больного аллергическая реакция была связана с применением капреомицина. Препарат отменен. Аллергические реакции купированы десенсибилизирующими средствами и нестероидными противовоспалительными препаратами, у одного больного II группы проведен короткий курс преднизолона. Гепатобилиарные нарушения проявлялись в виде токсического гепатита 2ст. тяжести у одного пациента II группы: снижена дозы исследуемого препарата, проведена симптоматическая терапия (реамберин, гептрал, урсосан). Нормализация клинических и биохимических показателей произошла к трем неделям терапии. Эндокринные нарушения наблюдались у одного пациента II группы в виде подострого тиреоидита, развившегося к 8 неделям приема исследуемого препарата: лихорадка в течение 7 дней, увеличение щитовидной железы 2ст., эутиреоз. Расценено как серьезное НЯ (СНЯ) и является важным явлением с медицинской точки зрения. Потребовалась отмена исследуемого препарата. СНЯ разрешилось без последствий для здоровья на фоне терапии

преднизолоном в дозе 25 мг в сутки.

Токсический нефрит развился у одного пациента III группы на фоне приема капреомицина, потребовавший отмены препарата и проведения симптоматической терапии с регрессией симптоматики. Неврологические нарушения отмечены у двух пациентов II группы (инверсия сна 1 ст. тяжести), вероятно обусловленная приемом циклосерина: купировались симптоматическими средствами. Костно – суставные нарушения (артропатии) у одного больного I и III групп, купировалась симптоматической терапией. Определенная связь с приемом пиразинамида прослеживалась в обоих случаях, но отмены препарата не потребовалось. НЯ возникали в первые два месяца исследования – ИП (другой ПТП), носили обратимый характер, купировались на фоне препарата или его отмены. Характеристика НЯ в группах исследования представлена в таблице 2. Эффективность лечения к 90 дням законченной терапии представлена следующим образом. Локальные признаки туберкулеза и симптомы интоксикации в I и II группах к 90 дням лечения исчезли у 7 из 9 пациентов. В III группе – у 1 из 6 пациентов. Прекращение бактериовыделения методом микроскопии и посева наступило у 8 из 9 пациентов I и II групп и у 1 из 6 пациентов в III группе соответственно.. Закрытие полостей распада наступило у 5 из 9 пациентов I и II групп. В III группе полости распада к 90 дням терапии сохранялись.

**Выводы.** Комбинированная ПТТ, включающая Изопаск, является безопасной, обладает хорошей переносимостью и эффективностью, что позволяет использовать ее у больных с НЯ при применении ПАСК в анамнезе. Применение комбинированного препарата Хиксозид показало его эффективность и безопасность при туберкулезном поражении бронхов и неспецифических эндобронхитах у больных туберкулезом органов дыхания. Лечение перхлозоном в сочетании с другими препаратами IV-V режимов показало его высокую эффективность уже в первые 90 дней лечения. НЯ носили обратимый характер, купированы на фоне приема перхлозона или его отмены.

Таблица 1

Частота устранимых и неустранимых НЯ в группах наблюдения

Характеристика НЯ	I гр. (n=31)				II гр. (n=29)			
	Устранимые		Неустранимые		Устранимые		Неустранимые	
	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

Таблица 2

Характеристика НЯ в группах исследования

Характеристика НЯ	Группа I (n=6)		Группа II (n=8)		Группа III (n=8)	
	Количество нарушений	ПТП, вызвавший НЯ	Количество нарушений	ПТП, вызвавший НЯ	Количество нарушений	ПТП, вызвавший НЯ
Нарушения ЖКТ	3	Перхлорзон-определенная или вероятная связь	4	Перхлорзон-определенная или вероятная связь	3	Левофлоксацин/протионамид-вероятная связь
Аллергические нарушения	1	Перхлорзон, определенная связь	1 2	Капреомицин - определенная связь Перхлорзон-определенная связь	1	Капреомицин-определенная связь
Гепато-билиарные нарушения			1	Перхлорзон-определенная связь		
Эндокринные нарушения			1	Перхлорзон-определенная связь		
Токсический нефрит					1	Капреомицин-определенная связь
Неврологические нарушения			2	Циклосерин-вероятная связь		
Костно-суставные нарушения	1	Пиразидами-определенная связь			1	Пиразинамид-определенная связь
Всего	5		11		6	



## ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез в России в 2012-2013 году, монография / М.В. Шилова М. - 2014. - 244с.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М - Тверь: ООО «Издательство «Триада». – 2014. - 72с.
3. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Яблонский П.К., «История развития и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиюреидоиминометилпиридиния (перхлозон)». Журнал «Здоровье нации». - 2015. - №1. – С.2-4.

Ответственный за переписку: Кильдюшева Елена Ивановна – 8-343-333-4467  
kildyusheva043@gmail.com