

Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

К.м.н. Е.И. Кильдюшева¹, к.м.н. Е.А. Егоров¹, к.м.н. С.Н. Скорняков¹, профессор И.Д. Медвинский¹, д.м.н. Г.Е. Залетаева¹, В.А. Подгаева², д.м.н. Т.К. Луговкина², д.м.н. В.В. Охтыркина², М.А. Кравченко¹, к.б.н. О.В. Фадина¹, С.В. Щипунов¹, А.С. Гущин³

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Екатеринбург

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

³АО «Фармасинтез», Иркутск

РЕЗЮМЕ

На фоне стабилизации заболеваемости туберкулезом в России в последнее десятилетие на первый план вышла проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза, особенно с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

Цель исследования: оценка клинических результатов включения новых комбинированных лекарственных форм и монопрепаратов с противотуберкулезной активностью в схемы лечения туберкулеза органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материал и методы: проанализированы клинические результаты дополнительного включения в индивидуализированные режимы противотуберкулезной терапии (ПТТ) следующих препаратов: натрия парааминосалицилат (ПАСК) + изониазид (Изопаск), гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид (Хиксозид), тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон®), Бедаквилин.

Результаты и обсуждение: комбинированная ПТТ с дополнительным включением Изопаска оценена как более безопасная в сравнении с ПАСК ($p < 0,005$). Лечение Перхлозоном в сочетании с 4-м режимом противотуберкулезной терапии обеспечило достижение целевого клинического и бактериологического результата уже в первые 90 дней химиотерапии. Однако число случаев развития сочетанных (2-х и более) нежелательных явлений у пациентов при лечении Перхлозоном оказалось достоверно выше в сравнении с контрольной группой (30 и 5,5% соответственно, $p < 0,05$). При этом нежелательные явления носили обратимый характер, купировались на фоне приема Перхлозона или его отмены. Использование Бедаквилина в индивидуализированном 5-м режиме ПТТ позволило повысить прекращение бактериовыделения у больных с ШЛУ возбудителя с 36,6 до 59,8% ($p < 0,05$). Удлинение интервала QT у 1,8% пациентов явилось причиной отмены Бедаквилина. Ингаляционное применение комбинированного препарата Хиксозид дополнительно к 4-му или 5-му режимам противотуберкулезной терапии обеспечило хорошую клиническую результативность при туберкулезном поражении бронхов и неспецифических эндобронхитах у больных туберкулезом органов дыхания. Полная регрессия эндобронхита на момент окончания курса ингаляций Хиксозидом наступила у 62,5% пациентов, в контрольной группе – только у 27,3% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: лечение туберкулеза легких, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, безопасность лекарственной помощи.

Для цитирования: Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н. и др. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // PMЖ. 2017. № 18. С. 1288–1295.

ABSTRACT

Clinical effectiveness of new drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis with multi-drug-resistant and extensively-drug-resistant pathogen

Kildyusheva E.I.¹, Egorov E.A.¹, Skornyakov S.N.¹, Medvinsky I.D.¹, Zaletaeva G.E.¹, Podgaeva V.A.², Lugovkina T.K.², Okhtyarkina V.V.², Kravchenko M.A.¹, Fadina O.V.¹, Schipunov S.V.¹, Guschin A.C.³

¹Ural Research Institute for Phthisiopulmonology

²Chelyabinsk Regional Clinical Antituberculosis Dispensary

³«Pharmasyntes», Irkutsk

In the last decade, the problem of drug-resistant tuberculosis, especially with multiple drug resistance (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) pathogen has come to the first place in Russia after stabilization of the tuberculosis incidence rate.

Aim of the study: assessing clinical results of the inclusion of new combined dosage forms and monopreparations with anti-tuberculosis activity in the treatment of tuberculosis of respiratory organs with MDR and XDR of the pathogen.

Patients and methods: the article analyzes the clinical results of additional inclusion of the following drugs into the individualized tubercular regimens (TRs): sodium para-aminosalicylate + isoniazid (Isopask), hydroxymethylquinoline dioxide + isoniazid (Hixozide), thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon®), Bedaquiline.

Results and discussion: Combined TR with additional inclusion of Isopask is evaluated as safer in comparison with PASK ($p < 0.005$). Treatment with Perchlozon in combination with the 4th tubercular regimen ensured the achievement of a targeted clinical and bacteriological result in the first 90 days of chemotherapy. However, the number of cases of concomitant (two or more) adverse events in patients treated with Perchlozon® was significantly higher in comparison with the patients in the control group (30% and 5.5%, respectively, $p < 0.05$). At the same time, undesirable phenomena were reversible in character, and stopped after continuation of using Perchlozon® or its cancellation. The use of Bedaquiline in the individualized 5th tubercular regimen made it possible to increase the cessation of bacterial excretion in patients with XDR from 36.6 to 59.8% ($p < 0.05$). The prolongation of the QT interval in 1.8% of patients was the reason for Bedaquiline's abolition. Inhalation of the combined drug Hixozide in addition to the 4th or 5th tubercular regimens provided good clinical efficacy for bronchial tuberculosis and nonspecific endobronchitis in patients with respiratory tuberculosis. The complete decrement of endobronchitis was observed in 62,5% of treated patients and in 27,3% - among the control group ($p < 0,05$).

Key words: treatment of pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, extensively- drug resistance, drug safety.

For citation: Kildyusheva E.I., Egorov E.A., Skornjakov S.N. et al. Clinical effectiveness of new drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis with multi-drug-resistant and extensively-drug-resistant pathogen //RMJ. 2017. № 18. P. 1288–1295.

Прозрачность исследования. Авторы не получали грантов, вознаграждений или спонсорской помощи при подготовке данной статьи. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна работы и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Актуальность

На фоне стабилизации заболеваемости туберкулезом в России в последнее десятилетие происходит изменение структуры лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза (МБТ). На первый план вышла проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза, особенно с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя. Так, в 2013 г. в Российской Федерации среди впервые выявленных бациллярных больных туберкулезом органов дыхания доля пациентов, выделяющих МБТ с МЛУ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), составила 17,3%, а среди всех больных туберкулезом различной локализации с бактериовыделением – 40,0% [1]. В 2015 г. отмечено увеличение доли впервые выявленных больных с МЛУ-туберкулезом до 23,0%, а среди всех больных туберкулезом с бактериовыделением – до 47,5%. В Уральском Федеральном округе эти цифры составили 24,1 и 50,2% соответственно [2]. Доля пациентов с выделением МБТ с ШЛУ возбудителя среди всех случаев бактериовыделения в России составляет в настоящее время более 10% [1].

Лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя проводится в России в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, утвержденными приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951 [3, 4].

При лечении этой категории больных у врача существенно ограничены возможности формирования эффективных режимов химиотерапии. Это связано не только с плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов, наличием сопутствующей патологии, но и с лекарственной устойчивостью к имеющимся в распоряжении клинической практики ПТП [5, 6]. В связи с этим изучение клинической результативности и эффективности новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза имеет большое практическое значение [7].

Цель исследования: оценка клинической результативности и безопасности включения в схемы противотуберкулезной химиотерапии новых комбинаций ПТП при лечении легочного туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

Материал и методы

Исследования проводились на базе клиники ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России с 2012 по 2016 г. Были проанализированы клинические результаты дополнительного включения в индивидуализированные режимы противотуберкулезной терапии (ПТТ) следующих препаратов:

1. Натрия парааминосалицилата (ПАСК) 1145 мг + изониазида (Изопакс) 33,3 мг – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.
2. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлорон®) по 200 мг и 400 мг – таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
3. Бедаквилина фумарат – таблетки по 100 мг.
4. Гидроксиметилхиноксалиндиоксида 100 мг + изониазида 250 мг (Хиксозид) – лиофилизат для приготовления раствора для внутривлепвального введения и ингаляций.

При мониторинге безопасности оценку тяжести нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения ПТП выполняли по пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений, версия 4.03» – Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.03) [8].

1. Для оценки клинической результативности дополнительного включения в схемы лечения препарата **Изопакс** были сформированы 2 группы пациентов с деструктивными формами туберкулеза. Группы были однородны по возрасту, полу, характеру и тяжести туберкулезного процесса. Основную часть составили пациенты с инфильтративным – 36 человек (60%) и фиброзно-кавернозным туберкулезом – 18 человек (30%). Были включены отдельные случаи с казеозной пневмонией и диссеминированным туберкулезом легких. Рандомизация пациентов для включения в исследование выполнялась путем автоматической генерации с использованием генератора случайных чисел.

Всего в исследовании для оценки клинической результативности дополнительного включения к индивидуализированному 4-му режиму ПТТ препарата **Изопакс** участвовали 60 пациентов: 39 (65%) мужчин, 21 (35%) женщин. Средний возраст составил 34 года. В основной группе при исследовании **Изопакса** 31 пациент в течение 2-х месяцев дополнительно получал **Изопакс** внутрь после приема пищи, запивая водой (150 мл). Доза **Изопакса** рассчитывалась в зависимости от массы тела больного. При массе те-

ла 30 кг назначалось 4 таблетки, 40 кг – 6 таблеток, 50 кг – 8 таблеток, 60 кг – 10 таблеток 2 р./сут. Более 10 таблеток не назначалось. Группа сравнения состояла из 29 пациентов, которые в течение 2-х месяцев получали дополнительно к 4-му режиму ПТТ ПАСК: таблетки по 1000 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. При массе тела 30 кг назначалось 4 таблетки, 40 кг – 6 таблеток, 50 кг – 8 таблеток, 60 кг – 10 таблеток 2 р./сут. Более 10 таблеток не назначалось.

Критериями включения пациентов в исследование были: отсутствие ВИЧ; возраст от 18 до 60 лет; наличие бактериовыделения с МЛУ возбудителя туберкулеза при сохранении чувствительности МБТ к ПАСК. Критерии не включения в исследование: наличие сопутствующих заболеваний в фазе декомпенсации, гиперчувствительность к ПАСК или изониазиду. Клинический результат оценивали по прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада, а также частоте и тяжести НЯ на фоне химиотерапии ПТП. Промежуточной точкой для оценки результата был срок 2 мес. приема Изопаска. Конечной точкой для оценки результата был выбран срок 6 мес. интенсивного этапа химиотерапии.

2. Тиоуреидоиминометилпирдиния перхлорат (Перхлозон®) – новый препарат, выраженно ингибирующий жизнеспособность МБТ, устойчивых к существующим противотуберкулезным препаратам [2]. Оценка клинической результативности препарата в комплексной терапии деструктивного МЛУ туберкулеза легких была выполнена в открытом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании с 38 ВИЧ-отрицательными пациентами. Мужчин было 27 (71,1%), женщин – 11 (28,9%). Средний возраст составил 32,5 года. Все пациенты были бактериовыделителями с МЛУ МБТ. Инфильтративный туберкулез имел место у 28 (73,7%) пациентов, фиброзно-кавернозный туберкулез – у 10 (26,3%). Среди всех пациентов преобладали больные с распространенными формами деструктивного туберкулеза с множественными деструкциями с одно- и двусторонним обсеменением. В исследовании были включены ВИЧ-отрицательные пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с МЛУ возбудителя туберкулеза. К критериям не включения в исследование были отнесены сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, гиперчувствительность к компонентам, входящим в состав исследуемого препарата. Пациенты, отвечавшие критериям включения, были рандомизированы по принципу случайных чисел. Все пациенты, разделенные на 3 группы, были на индивидуализированном 4-й режиме ПТТ. В 2-х основных группах пациенты дополнительно получали на протяжении 3-х мес. Перхлозон® в разных дозировках: I группа в дозе 9,5 мг/кг (9 пациентов) и II группа – в дозе 12,5 мг/кг (11 пациентов) 1 р./сут после еды. Третья группа (группа сравнения) включала 18 пациентов, получавших индивидуализированную 5-компонентную ПТТ без Перхлозона.

Промежуточной точкой для оценки клинической результативности был срок окончания приема Перхлозона – 3 мес. Конечной точкой для оценки клинической результативности во всех 3-х группах был определен момент окончания интенсивной фазы лечения – 6 мес.

3. Для оценки клинической результативности дополнительно включенного в схему 5-го режима ПТТ **Бедаквилина** проводилось 6-месячное проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование 222 ВИЧ-отрица-

тельных пациентов с деструктивным туберкулезом, обусловленным штаммами МБТ с ШЛУ, в возрасте от 24 до 52 лет. Мужчин было 63 (28,4%), женщин – 159 (71,6%). Впервые выявленных пациентов было 28 (12,6%), прошедших неэффективный курс лечения – 194 (87,4%). Давность заболевания туберкулезом до года отмечена у 28 (12,6%), 1-3 года – у 151 (68%), более 3-х лет – у 43 (19,4%) пациентов. Все пациенты на момент включения в исследование были бактериовыделителями с ШЛУ МБТ, подтвержденной методом посева, у 131 (59%) бактериовыделение было определено также бактериоскопически. Полости распада в легочной ткани имелись у всех пациентов, двустороннее поражение – у 145 (65,6%). Основную группу составили 112 пациентов, контрольную группу – 110 пациентов. Группы были идентичны по полу, возрасту, формам туберкулеза, характеру лекарственной устойчивости возбудителя. Курс химиотерапии в основной группе включал 4 препарата первого и второго ряда с сохраненной чувствительностью возбудителя, в качестве 5-го препарата был выбран линезолид, который применялся в дозе 600 мг при весе 33–70 кг и в дозе 1200 мг при весе более 70 кг. Дополнительно, 6-м препаратом в схему химиотерапии был включен Бедаквилин. В первые 2 нед. пациенты получали 400 мг Бедаквилина 1 р./сут во время еды, в дальнейшие 22 нед. – по 200 мг 3 р./нед. ЭКГ и подсчет QT проводились до начала лечения и ежемесячно. Пациенты контрольной группы получали 6-компонентную схему химиотерапии только из препаратов первого и второго ряда. Конечной точкой для оценки клинической результативности в обеих группах был определен срок 6 мес. – момент окончания интенсивной фазы лечения по критерию прекращения бактериовыделения, подтвержденного результатами посева мокроты, закрытия полостей распада, регрессии рентгенологических изменений.

4. Исследование по оценке клинической результативности включения в схемы ПТТ комбинированного препарата **гидрокси метилхиноксалиндиоксид + изониазид (Хиксозид)** было выполнено как открытое нерандомизированное. Препарат в виде ингаляций был включен дополнительно в химиотерапию туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя, осложненного специфическим и неспецифическим поражением бронхиального дерева. В исследовании участвовали 46 ВИЧ-отрицательных пациентов: 25 (54,3%) мужчин, 21 женщина (45,7%). Их средний возраст составил 38,5 года. Все пациенты были бактериовыделителями с МЛУ/ШЛУ МБТ при наличии инфильтративных и фиброзно-кавернозных изменений в легких и активных специфических или неспецифических изменений бронхов, выявленных при фибробронхоскопии (ФБС). Критериями не включения в исследование были сопутствующие заболевания в фазе функциональной декомпенсации, наличие гиперчувствительности к изониазиду и диоксидину. Группы (основная и группа сравнения) были идентичны по полу, возрасту, формам туберкулеза, характеру лекарственной устойчивости возбудителя, сопутствующим заболеваниям. Основная группа состояла из 24 пациентов, которые получали Хиксозид (гидрокси метилхиноксалиндиоксид 100 мг + изониазид 250 мг) в ингаляционной форме, 1 ингаляция в день, общее количество доз – 21, на фоне 5-компонентной ПТТ из препаратов первого и второго ряда. Группа сравнения состояла из 22 пациентов, получавших 5-компонентную ПТТ из препаратов первого и второго ряда, исключая Хиксозид в ингаляциях. Промежуточной точкой контроля служила дата окон-

чания курса ингаляционной терапии Хиксозидом. Конечной точкой для оценки клинической результативности был выбран срок 6 мес. – окончание интенсивного этапа базовой противотуберкулезной химиотерапии.

Оценка клинической результативности ингаляционно-применения Хиксозидом при лечении специфического и неспецифического поражения бронхов проводилась по динамике результатов эндоскопического, гистологического (материал щипцовой биопсии) и цитологического (материал браш-биопсии) исследований, а также по клинкорентгенологическим и бактериологическим критериям в 2-х контрольных точках:

- 1) после окончания 21-дневной ингаляционной терапии Хиксозидом;
- 2) после окончания 6 мес. базовой противотуберкулезной химиотерапии.

При ФБС до начала исследования были установлены следующие изменения в бронхах: неспецифический эндобронхит с I-II степенью воспаления был выявлен у 11 (45,8%) пациентов в группе с Хиксозидом и у 10 (45,6%) пациентов группы сравнения; специфический эндобронхит с I-II степенью воспаления – у 12 (50%) и 12 (54,4%) пациентов соответственно; III степень специфического бронхита выявлена у 1 пациента из группы с Хиксозидом. Специфический характер поражения бронхов был подтвержден гистологически у 8 (33,3%) пациентов группы с Хиксозидом и 6 (27,2%) пациентов группы сравнения в виде продуктивного туберкулеза стенки бронха в активной фазе. Кроме того, у 5 (20,8%) пациентов группы с Хиксозидом и 6 (27,2%) пациентов группы сравнения были обнаружены в цитогамме эпителиоидно-клеточные гранулемы, казеозный некроз, лимфоцитарная инфильтрация, макрофаги. Клинические симптомы в виде кашля, одышки при физи-

ческой нагрузке имели место у 21 (87,5%) пациента основной группы и 19 (86,4%) пациентов группы сравнения.

После окончания курса ингаляций Хиксозидом (через 21 день лечения) была проведена оценка изменений эндоскопической картины бронхов и динамики бактериовыделения в основной группе. Общая клиническая результативность в обеих группах оценивалась по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полости распада через 6 мес. – на момент окончания базовой противотуберкулезной химиотерапии.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного обеспечения Statistica 9.

Результаты исследования

Изопаск

НЯ в группе с Изопаском составили 32,2%, в группе с ПАСК – 62,1% ($t=2,4285$, $p<0,005$). НЯ у пациентов обеих групп наблюдения, связанные с приемом препаратов Изопаск/ПАСК, проявлялись в виде гастроинтестинальных нарушений: тошноты, снижения аппетита, рвоты и диареи, а также эндокринных (гипотиреоз, развившийся в группе наблюдения с ПАСК). Все НЯ были I степени тяжести по СТСАЕ. У ряда пациентов обеих групп с хроническим гепатитом С отмечены клинически незначимые повышения показателей АЛТ, АСТ, которые нормализовались без отмены ПТП на фоне гепатопротекторной терапии.

Частота устранимых и неустраимых НЯ на фоне дополнительного приема Изопаска представлена в таблице 1.

НЯ, потребовавшие отмены ПТП, в группе с Изопаском составили 6,4%, а в группе с ПАСК – 27,5% ($t=2,2483$, $p<0,005$).

Оценка клинической результативности в промежуточной точке наблюдения (через 2 мес.). Исчезновение симптомов

Таблица 1. Частота устранимых и неустраимых НЯ в группах наблюдения

Характеристика НЯ	Группа с Изопаском (n=31)				Группа с ПАСК (n=29)			
	Устранимые НЯ		Неустраимые НЯ		Устранимые НЯ		Неустраимые НЯ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НЯ, вызванные Изопаском	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*

* $p<0,005$

Таблица 2. Характеристика НЯ в группах исследования с применением Перхлозона

Характеристика НЯ	Группа I (n=9)			Группа II (n=11)			Группа III (n=18)		
	Количество НЯ		ПТП, вызвавший НЯ	Количество НЯ		ПТП, вызвавший НЯ	Количество НЯ		ПТП, вызвавший НЯ
	n	%		n	%		n	%	
Гастроинтестинальные	5	55,6	Перхлозон®	6	54,5	Перхлозон®	8	44,4	Протионамид
Поражения кожи	2	22,2	Перхлозон®	2	18,2	Перхлозон®	–	–	–
Аллергические	–	–	–	1	9,1	Капреомицин	2	11,1	Капреомицин
Гепатотоксические	–	–	–	1	9,1	Перхлозон®	1	5,6	Пиразинамид
Эндокринные	–	–	–	1	9,1	Перхлозон®	–	–	–
Нефротоксические	–	–	–	1	9,1	Капреомицин	1	5,6	Капреомицин
Психические	1	11,1	Перхлозон®	–	–	–	–	–	–
Нейротоксические	–	–	–	2	18,2	Циклосерин	–	–	–
Артралгии	1	11,1	Пиразинамид	–	–	–	2	11,1	Пиразинамид
Всего	9	100	–	14	127	–	14	77,8	–

интоксикации отмечено у 16 (57,1%) пациентов группы с Изопаском и у 12 (42,8%) пациентов группы с ПАСК. В группе с Изопаском прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии, к 2-му месяцу лечения наступило у 17 (73,9%) пациентов, в группе с ПАСК – у 13 (50%). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, в группе с Изопаском имело место у 20 (71,4%) пациентов, в группе с ПАСК – у 16 (57,1%).

Регрессия инфильтрации, очагов обсеменения наблюдалась у 27 (96,4%) пациентов группы с Изопаском, в группе с ПАСК – у 21 (75%) пациента ($t=2,4022$, $p<0,05$). Закрытие полости распада в группе с Изопаском достигнуто у 5 (17,9%) пациентов, уменьшение полостей распада у 23 (82,1%). Закрытия полости распада в группе с ПАСК не отмечено, уменьшение полостей распада произошло у 21 (75%) пациента.

Клинические результаты в конечной точке наблюдения. Завершили 6-месячную интенсивную фазу терапии 26 пациентов из группы с Изопаском и 27 пациентов из группы с ПАСК. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное всеми методами, наблюдалось у 22 (84,6%) пациентов группы с Изопаском и у 18 (66,6%) – группы с ПАСК ($t=1,6037$, $p>0,05$). Закрытие полостей распада произошло у 16 (61,5%) и 11 (40,7%) пациентов соответственно ($t=1,5917$, $p>0,05$).

Перхлозон®

Закончили курс продолжительностью 3 мес. 29 из 38 пациентов. Причиной прекращения терапии Перхлозоном явились НЯ, которые возникали в первые 2 мес. исследования. НЯ носили обратимый характер. Характеристика НЯ в группах исследования представлена в таблице 2.

Гастроинтестинальные НЯ преобладали в I и II группах: тошнота, рвота, снижение аппетита, изменение вкуса пищи наблюдались у 11 (55%) пациентов. Отмечались НЯ I степени тяжести, они не требовали отмены препарата, проходили самостоятельно или на фоне симптоматической терапии. Снижение дозы Перхлозона потребовалось у одного пациента II группы с 12,5 мг/кг до 9,5 мг/кг. В III (контрольной) группе гастроинтестинальные нарушения I степени тяжести составили 44,4% (8 пациентов). Значимых различий между НЯ в 2-х группах не выявлено.

Кожные поражения в виде транзиторной сыпи, сопровождавшиеся лихорадкой II степени тяжести, имели место у 4-х (20%) пациентов I и II групп. В контрольной группе подобные реакции не наблюдались ($t=2,2361$, $p<0,05$). Потребовались отмена Перхлозона и досрочное завершение исследования у 3-х больных. Кожные поражения регрессировали на фоне десенсибилизирующих средств. У 1 больного II группы (на дозе Перхлозона 12,5 мг/кг) возникла необходимость в коротком курсе преднизолона.

Эндокринные нарушения наблюдались у 1 пациента II группы (на дозе Перхлозона 12,5 мг/кг) в виде подострого тиреоидита III степени тяжести, развившегося к 8-й неделе приема Перхлозона, проявлявшегося лихорадкой в течение 7 дней, увеличением щитовидной железы II степени на фоне эутиреоза. Данное наблюдение было расценено как серьезное НЯ, и Перхлозон® был отменен. На фоне терапии преднизолоном 30 мг/сут (60 дней со снижением дозы преднизолона через 30 дней) НЯ разрешилось без последствий. В контрольной группе эндокринных нарушений не выявлено.

Гепатотоксические НЯ проявились в виде токсического гепатита II степени тяжести у одного пациента II группы:

снижена доза Перхлозона с 12,5 мг/кг до 9,5 мг/кг, проведена дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия. Клинические и биохимические показатели после 3-х недель терапии нормализовались.

Психические нарушения II степени тяжести со зрительными галлюцинациями через 1 нед. приема Перхлозона развились у 1 пациентки и потребовали полной отмены Перхлозона.

Немногочисленные НЯ и другие ПТП соответствовали I степени тяжести. Сочетание 2-х и более НЯ имело место у 6 (30%) пациентов I и II групп и у 1 (5,5%) пациента контрольной группы ($t=2,1175$, $p<0,05$). Сочетались нарушения со стороны ЖКТ, печени, эндокринной системы и кожи.

Закончили курс продолжительностью 6 мес. 29 из 38 пациентов. Девять пациентов прекратили курс лечения по причине: нарушения протокола – 1 пациент; НЯ – 5 пациентов I и II групп; у 3-х пациентов группы сравнения выявлено нарушение протокола.

Клиническую результативность в промежуточной точке наблюдения оценивали после 3-х месяцев терапии Перхлозоном: локальные признаки туберкулеза и симптомы интоксикации в I и II группах с использованием Перхлозона исчезли у 11 из 14 (78,6%) пациентов, в III (контрольной) группе – у 5 из 15 (33,3%) пациентов. Различия результатов в группах статистически достоверны ($t=2,7578$, $p<0,01$). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом микроскопии, наступило у 12 из 14 (85,7%) пациентов I и II групп, в III группе – у 5 из 15 (33,3%) пациентов ($t=3,4138$, $p<0,001$). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, наступило у 11 из 14 (78,6%) пациентов I и II групп, в III группе – у 4 из 15 (26,7%) пациентов ($t=3,2784$, $p<0,01$). Закрытие полостей распада наступило у 5 из 14 (35,7%) пациентов I и II групп, в III группе полости распада сохранялись и к 90-му дню терапии.

В конечной точке оценки клинической результативности – после 6 мес. интенсивной фазы химиотерапии прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом микроскопии, наступило у 13 из 14 (92,9%) пациентов I и II групп, в III группе – у 9 из 15 (60%) пациентов ($t=2,2861$, $p<0,05$). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, наступило у 12 из 14 (85,7%) пациентов I и II групп, в III группе – у 9 из 15 (60%) пациентов. Закрытие полостей распада наступило у 10 из 14 (71,4%) пациентов I и II групп, в III группе – у 8 из 15 (53,3%) пациентов ($t=5,2712$, $p<0,001$).

Бедаквилин

Полностью 24-недельный курс завершили 110 (98,2%) человек основной группы и 107 (97,2%) – контрольной группы ($t=0,3448$, $p>0,05$). Причиной прекращения терапии у 2-х пациентов основной группы послужили НЯ III степени. Отмечалось удлинение интервала QT до 520 мс к 2-му месяцу терапии, связанное с приемом Бедаквилина, расцененное как серьезная угроза жизни, Бедаквилин был отменен. Через 2 нед. после отмены препарата интервал QT нормализовался. У 3-х пациентов группы сравнения причиной прекращения терапии явилось нарушение протокола.

Другие НЯ I и II степени выраженности (слабой и умеренной степени по STCAE) были отмечены у 64 (57,4%) пациентов основной группы и у 69 (62,7%) – контрольной группы ($p>0,05$). Среди НЯ преобладали гастроинтестинальные – 44,4%, нейротоксические – 23,8%, гепатотоксические –

АМИЗОЛИД

ЛИНЕЗОЛИД

Таблетки
200, 300, 400, 600 мг
Инфузионный раствор
100, 200, 300 мл



ПРЕИМУЩЕСТВА:

Таблетки (200, 300, 400, 600 мг.)

- ✓ **Удобство в применении:** 200, 300, 400 мг - дополнительные дозировки, позволяющие обеспечить точный подбор препарата пациентам.
- ✓ **Экономическая выгода** - для лечебного учреждения при работе с дополнительными дозировками, которые позволяют обеспечить точный подбор препарата пациентам и нивелировать перерасход препарата.
- ✓ **Удобство в применении для детской практики,** благодаря наличию минимальной дозировки.

Инфузионный раствор (100, 200, 300 мл.)

- ✓ **Удобство в применении** - дополнительные дозировки позволяющие обеспечить точный подбор препарата пациентам.
- ✓ **Экономическая выгода** - для лечебного учреждения при работе с дополнительными дозировками, которые позволяют обеспечить точный подбор препарата пациентам и нивелировать перерасход препарата.
- ✓ **Удобство в применении для детской практики,** благодаря наличию минимальной дозировки.
- ✓ **Предложение по стоимости:** за комбинацию в 100 мл +200 мл при эксклюзивном предложении от АО «Фармасинтез» экономически более выгодно предложения за 300 мл от «других производителей».
- ✓ **Форма выпуска:** 200 мл (400 мг) является самой выгодной при рекомендуемом режиме дозирования для детей младше 12 лет, т.к. разовая доза при среднем весе ребенка в 40 кг составляет 200 мл (400 мг), в рамках рекомендованной дозы по инструкции - 10 мг/кг в/в каждые 8 ч.



123100, г. Москва, Пресненская наб., д. 12,
Башня Федерация (Запад), 42 этаж,
тел. (495) 750-54-37, 942-38-34
e-mail: moscow@pharmasyntez.com

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3
для писем: 664040, Иркутск а/я 17
тел. (3952) 55-03-55, 55-03-20, факс: (3952) 55-03-25
e-mail: info@pharmasyntez.com

19,0%, артралгические – 7,9%, аллергические – 4,8%. Все они были слабой или умеренной степени выраженности по СТСАЕ и не связаны с исследуемым препаратом.

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, прекратилось в основной группе у 59,8%, в контрольной – у 36,6% пациентов ($t=1,9733$, $p<0,05$), закрытие полости деструкции отмечено соответственно у 23,9% и 15,4% ($t=1,1184$, $p>0,05$), прогрессирование процесса – у 15,2% и 28,2% ($t=1,9883$, $p<0,05$).

Хиксозид

Оценка клинической результативности в промежуточной точке наблюдения. Курс лечения с ингаляциями Хиксозида закончили все 24 пациента. НЯ I степени по СТСАЕ на фоне ингаляций Хиксозида в виде сухого кашля отмечены у 4-х (16,6%) пациентов, лечение не потребовалось. Признаков субклинической токсичности Хиксозида при контрольных лабораторных исследованиях (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы) не выявлено. Исчезновение кашля после курса ингаляций Хиксозида отмечено у 7 (33,3%) из 21 пациента, снижение интенсивности кашля – у 14 (66,7%) пациентов. В группе сравнения (без ингаляций Хиксозида) исчезновение клинических симптомов не наблюдалось в промежуточной точке наблюдения, а снижение интенсивности кашля отмечено у 5 (22,7%) пациентов. Изменения эндоскопической картины у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом представлены в таблице 3. Регрессия неспецифического эндобронхита I–II степени после ингаляций Хиксозида при выполнении ФБС после завершения ингаляций наступила у всех 11 пациентов (100%).

Специфический эндобронхит I–II степени во всех случаях осложнился воспалительным стенозом бронха. У 8 из 12 пациентов после ингаляций Хиксозида сохранилась I степень специфического эндобронхита со стенозом I степени. У 4-х пациентов отмечена полная регрессия специфического эндобронхита. У 1 пациента со специфическим эндобронхитом III степени и стенозом III степени наступила частичная регрессия инфильтрации, отека и стеноза до II степени. В группе сравнения у 16 пациентов, не получавших ингаляции Хиксозида, изменений эндоскопической картины при контрольной ФБС в промежуточной точке контроля не выявлено. Полная регрессия эндобронхита (специфического и неспецифического) в группе с Хиксозидом наступила у 15 (62,5%) пациентов, в группе сравнения – у 6 (27,3%) пациентов ($t=2,5681$, $p<0,05$).

Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом люминесцентной микроскопии, наступило у 18 (75%) пациентов основной группы уже на момент окончания ингаляций Хиксозида (на 21-й день), в контрольной группе – у 5 (22,7%).

Результаты лечения по критерию прекращения бактериовыделения и закрытия полости распада через 6 мес. интенсивной фазы (в конечной точке контроля) следующие: прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии и посева, в группе с Хиксозидом составило 83,3% (20 пациентов из 24), закрытие полости распада – 75% (18 пациентов из 20). В группе сравнения после 6 мес. ПТТ прекращение бактериовыделения, подтвержденное методами бактериоскопии и посева, составило 77,3% (17 пациентов из 22), закрытие полости распада – 68,2% (15 пациентов из 20). Статистически значимых различий между показателями в группах не выявлено.

Обсуждение

Трудности в формировании эффективных режимов химиотерапии при туберкулезе с МЛУ/ШЛУ возбудителя делают необходимым изучение эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов лечения туберкулеза. Проведенное нами исследование клинической результативности включения новых лекарственных препаратов в схемы лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ продемонстрировало возможность дополнить существующие схемы химиотерапии. Комбинированный препарат Изопакс целесообразно использовать при токсической непереносимости ПАСК. Наиболее рационально дополнительное включение Перхлозона в ситуации, когда формирование базового режима из 6 противотуберкулезных препаратов оказывается невозможным. Включение в 5-й режим Бедаквилина подтвердило его эффективность и безопасность. Использование ингаляций комбинированного препарата Хиксозид обеспечило полную регрессию неспецифического и в ряде случаев специфического эндобронхита. Преобладала слабая или умеренная степень выраженности НЯ при приеме исследуемых препаратов, III степень наблюдалась в единичных случаях (табл. 4).

Таблица 4. Степень выраженности НЯ при приеме новых лекарственных препаратов в группах наблюдения (по СТСАЕ v.4.03)

Новые лекарственные препараты	Степень выраженности НЯ			
	I n / (%)	II n / (%)	III n / (%)	IV n / (%)
Изопакс (n=31)	4 / 12,9	–	–	–
Перхлозон® (n=20)	11 / 55	6 / 30	1 / 5	–
Бедаквилин (n=112)	–	–	2 / 1,8	–
Хиксозид (n=24)	4 / 16,6	–	–	–

Таблица 3. Изменения эндоскопической картины у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне противотуберкулезной терапии

Эндоскопическая картина	Группа с Хиксозидом (n=24)				Контрольная группа (n=22)			
	До лечения Хиксозидом		После лечения Хиксозидом		До лечения ПТТ		Через 1 мес. лечения ПТТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неспецифический эндобронхит I–II степени воспаления	11	45,8*	0	0*	10	45,6	5	22,7
Специфический эндобронхит I–II степени воспаления	12	50	8	33,3	12	54,4	11	50
Специфический эндобронхит III степени воспаления	1	4,2	1	4,2	–	–	–	–
Всего	24	100	9	37,5	22	100	16	72,7

* $p<0,05$

Выводы:

1. Дополнительное применение при стандартном 4-м режиме ПТТ Изопасака более безопасно, чем применение ПАСК. НЯ в группе пациентов, получавших дополнительно Изопасака, были зарегистрированы в 32,2% случаев, в группе с применением ПАСК – в 62,1% ($p < 0,005$). Доля НЯ, потребовавших отмены ПТП, в группе с Изопасаком – 6,4%, в группе с ПАСК – 27,5% ($p < 0,005$).

2. Лечение Перхлорозом на фоне 4-го режима ПТТ обеспечило достижение целевого клинического и бактериологического результата уже в первые 90 дней лечения. Однако уровень сочетанных (2-х и более) НЯ у пациентов при лечении Перхлорозом был достоверно выше по сравнению с таковым в контрольной группе – 30% и 5,5% соответственно ($p < 0,05$).

3. Включение Бедаквилина в комплексную терапию туберкулеза с ШЛУ возбудителя на фоне 4-х ПТП первого и второго ряда, к которым сохранена чувствительность МБТ, и линезолида позволяет добиться прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом посева, в основной группе у 59,8% пациентов, в группе сравнения – у 36,6% ($p < 0,05$).

4. Ингаляционное применение комбинированного препарата Хиксозидом дополнительно к 4-му или 5-му режимам ПТТ эффективно и безопасно при туберкулезном поражении бронхов и неспецифических эндобронхитах у больных туберкулезом органов дыхания. Полная регрессия эндобронхита на момент окончания курса (21 день) ингаляций Хиксозидом наступила у 62,5% пациентов, в контрольной группе – у 27,3% ($p < 0,05$).

Литература

1. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [Prikaz Minzdrava Rossii ot 29.12.2014 № 951 «Ob utverzhenii metodicheskikh rekomendacij po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dyhaniya»] (in Russian).
2. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 году, монография. М. 2014. 244 с. [Shilova M.V. Tuberkulez v Rossii v 2012–2013 godu, monografiya. M. 2014. 244 s. (in Russian)].
3. Подгаева В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2015 году (статистические материалы) / под ред. Скорнякова С.Н. Екатеринбург. ФГБУ УНИИФ. 2016. 405 с. [Podgaeva V.A. Jepidemičeskaja situacija po tuberkulezu i dejatel'nost' protivotuberkuleznoj sluzhby na Urale v 2015 godu (Statističeskie materialy) / pod redakciej Skornjakova S.N. Ekaterinburg. FGBU UNIF. 2016. 405 s. (in Russian)].
4. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М., 2015. [Vasil'eva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyanc G.S. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dyhaniya s mnozhestvennoj i širokoj lekarstvennoj ustojčivost'ju vozбудitelya. M., 2015 (in Russian)].
5. Борисов С.Е., Литвинова Н.В., Иванушкина Т.Н. и др. Лекарственная устойчивость возбудителя и результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания // МедАльянс. 2013. №1. С.74–78 [Borisov S.E., Litvinova N.V., Ivanushkina T.N. i dr. Lekarstvennaja ustojčivost' vozбудitelya i rezul'taty intensivnoj fazy lechenija bol'nyh tuberkulezom organov dyhaniya // MedAl'jans. 2013. №1. S.74–78 (in Russian)].
6. Кильдюшева Е.И., Кравченко М.А. Особенности течения туберкулеза у больных с ШЛУ // Туберкулез и болезни легких. 2011. №4. С.188–189 [Kildyusheva E.I., Kravchenko M.A. Osobennosti techeniya tuberkuleza u bolnih s ShLU // Tuberkulez i bolezni legkih. 2011. №4. S.188–189 (in Russian)].
7. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Яблонский П.К. История развития и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминотилпиридиния (перхлорозон) // Здоровье нации. 2015. №1. С.2–4 [Pavlova M.V., Vinogradova T.I., Jablonskij P.K. Istorija razvitija i rezul'taty kliničeskikh issledovanij novogo protivotuberkuleznogo preparata tioureidoiminotilpiridiniya (perhlorozon) // Zdorov'e nacii. 2015. №1. S.2–4 (in Russian)].
8. Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03:June 14, 2010). U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute.

Реклама

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

XI Съезд Общероссийской общественной организации «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (ВНПОЭМП)
«Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения»

Съезд включен в план основных организационных мероприятий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2017 год (приказ №120 от 06.03.2017). В рамках Съезда пройдет **III Национальный конгресс бактериологов.**

Место проведения конгресса: **Москва, здание Мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36).**
 Проезд: до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Краснопресненская».

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «Экспо пресс», т/ф.: +7 (495) 617-36-43/44;
 Моб.: +7 (962) 935-70-50 Львов Михаил Геннадьевич
 E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; vk.com/expodata

ПО ВОПРОСАМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ:

+7 (499) 973-27-17- Демина Юлия Викторовна,
 +7 (926) 876-19-46 - Михайлов Михаил Иванович,
 E-mail: demina_jv@gse.ru; michmich2@yandex.ru

Дополнительная информация и регистрация на сайте: www.expodata.info



**16-17
ноября
2017**