

УДК 616.24-002.5-039.36

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-89-96

Масленников А.А.,
Оболонкова Н.И.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИКСОЗИДА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Масленников Андрей Анатольевич,
доцент кафедры факультетской терапии
Медицинского института НИУ «БелГУ», к.м.н
Оболонкова Наталья Ивановна,
доцент кафедры факультетской терапии
Медицинского института НИУ «БелГУ», к.м.н
НИУ «БелГУ», ул. Победы 85, г. Белгород, Россия.
obolonkova@bsu.edu.ru

Аннотация

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хиксозид. В исследование включены 30 больных туберкулезом органов дыхания, которые в течение 21 дня дополнительно к комбинированной противотуберкулезной химиотерапии получали Хиксозид в ингаляциях в соответствии с инструкцией по применению.

Значительную положительную динамику клинических, рентгенологических и эндоскопических проявлений туберкулеза наблюдали у большинства больных - 78,6%, у 10,7% – с полным излечением туберкулеза бронхов. У всех больных с сопутствующим неспецифическим эндобронхитом (33,3%) на фоне применения Хиксозида отмечали купирование неспецифического воспаления, уменьшение количества и вязкости мокроты. Признаков субклинической токсичности препарата не выявлено. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости препарата Хиксозид в составе комплексного лечения больных туберкулезом бронхов.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, химиотерапия, хиксозид..

UDC 616.24-002.5-039.36

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-89-96

*Maslennikov A.A.,
Obolonkova N.I.*

**COMPARATIVE EVALUATION
OF HIXOZIDE IN RESPIRATORY
TUBERCULOSIS**

Maslennikov Andrey Anatolievich, *PhD in Medicine, Associate Professor*

Department of Faculty Therapy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: lebedev_t@bsu.edu.ru

Obolonkova Natalya Ivanovna, *PhD in Medicine, Associate Professor*

Department of Faculty Therapy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: obolonkova@bsu.edu.ru

АBSTRAKT

The authors have conducted an open comparative study of the efficacy and safety of Hixozide. The study included 30 patients with pulmonary tuberculosis, who for 21 days in addition to the combination of TB chemotherapy received Hixozide inhalations in accordance with the instructions for use.

Significant positive dynamics of clinical, radiologic and endoscopic manifestations of tuberculosis were observed in the majority of patients – 78.6%, in 10.7% with a complete cure of bronchial tuberculosis. All patients with concomitant nonspecific endobronchitis (33.3%) during the treatment with Hixozide marked relief of nonspecific inflammation, reducing the amount and viscosity of sputum. Subclinical signs of toxicity were found. The results of the study indicate the efficacy and good tolerance of Hixozide in the complex treatment of patients with bronchial tuberculosis..

Keywords: ulmonary tuberculosis; chemotherapy, Hixozide.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации, несмотря на снижение заболеваемости, продолжает оставаться достаточно напряженной и необходимость интенсификации противоэпидемических мероприятий, в том числе и лечения, не вызывает сомнений [2]. Разумеется, в эпоху увлечения стандартными режимами этиотропной антибактериальной терапии остальные виды лечения не лишаются права на существование [8], однако определяющую роль в излечении больного играют противотуберкулезные препараты. Одной из причин неэффективного лечения (отрывы от лечения) является отказ больных от продолжения лечения вследствие развития нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты [4, 7].

Сами больные зачастую имеют низкий уровень социальных притязаний и нестойкую установку на продолжение лечения. В этой связи можно с определенной степенью говорить о роли побочных реакций в формировании туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ [6]. Химиотерапия позволяет в сложных современных эпидемиологических условиях добиться клинического излечения у больных туберкулезом. Однако проблема резистентности микобактерии приобрела глобальный характер. Этому способствует и ограниченный набор эффективных препаратов против туберкулеза [5]. Не обсуждая проблему создания абсолютно новых препаратов, решение которой потребует колоссальных затрат и длительных научных изысканий, поиск продолжается, но внедрять получаемые результаты зачастую просто экономически невозможно и они остаются в стенах клиник научно-исследовательских центров. На данном этапе активно развивается направление по модификации, имеющихся антибиотиков и созданию новых генераций, а также производству комбинированных препаратов.

В этой связи актуальность представляет противотуберкулезный препарат Хиксозид. Он представляет собой комбинацию оригинального отечественного антибактериального лекарственного средства диоксидина и известного противотуберкулезного препара-

та изониазида. Создание двухкомпонентного препарата, обладающего как противотуберкулезной, так и антибактериальной активностью, должно позволить эффективнее воздействовать на микобактерии и неспецифическую флору, зачастую осложняющую течение туберкулеза органов дыхания [3]. Композиции изобретения были эффективнее отдельных ее активных ингредиентов в отношении микобактерий в 50-200 раз. К тому же ингаляционный способ использования препарата, может способствовать снижению пероральной дозы изониазида, а соответственно и уменьшению побочных реакций [4].

В литературе нет данных по клинической эффективности Хиксозида, его переносимости и соответственно перспективах его использовании. Из протоколов оценки клинической эффективности установлено, что назначение Хиксозида в комплексе с другими противотуберкулезными препаратами I ряда увеличивает их активность, что возможно объяснить значительной стимуляцией хиксазидом фагоцитарной активности тканевых макрофагов.

Доказано, что изониазид не влияет на биодоступность диоксидина [9]. Диоксидин при комбинированном применении с изониазидом влияет на биодоступность последнего. В присутствии диоксидина содержание в крови изониазида снижается за счет более быстрого его проникновения в ткани.

Механизм действия диоксидина связан с тем, что он ингибирует синтез ДНК в микробной клетке не влияя на синтез РНК и белка. С влиянием препаратов на синтез ДНК связано и отрицательное биологическое свойство - мутагенная активность, что ограничивает его назначение [1]. Кроме того, он оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие, а в токсических дозах избирательно повреждающее действие на надпочечники. Несмотря на указанные отрицательные свойства, высокая антибактериальная активность при правильном применении позволяет получить терапевтический эффект.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность, безопасность и переносимость Хиксозида в составе комплексной терапии у больных туберкулезом органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С этой целью наблюдали 90 больных с новыми случаями туберкулеза органов дыхания (инфильтративный туберкулез – 66,7%, диссеминированный – 10,0%, очаговый – 16,6%, туберкулез бронхов – 6,6%), которые были рандомизированы на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту и формам с учетом бактериовыделения и данных лучевых и эндоскопических методов обследования.

В группы не включались лица с асоциальным поведением, тяжелой формой других сопутствующих патологий (стадии субкомпенсации и декомпенсации), а также страдающие психическими заболеваниями, препятствующими исследованию жалоб пациента и данных анамнеза заболевания. Исключались также лица, перенесшие на протяжении последнего месяца острые заболевания респираторной и пищеварительной систем.

Бактериовыделение отмечалось у 43 (47,8%) пациентов, в том числе с наличием лекарственной устойчивости МБТ (к изониазиду – 17 (18,9%), к стрептомицину – 19 (21,1%)). Деструктивные изменения отмечались соответственно у 21 пациента (23,3%) при инфильтративном процессе и 6 при диссеминированном (6,7%).

Первую группу составили 30 человек, принимавших стандартную противотуберкулезную терапию. Во второй группе наблюдали 30 человек, которые принимали противотуберкулезные препараты по стандартным режимам химиотерапии и ингаляции хиксозидом в течение 21 дня.

Третью группу составили 30 человек, которые принимали противотуберкулезные препараты по стандартным режимам наряду с использованием в течение 21 дня ингаляционной терапии изониазидом и диоксидином.

Всем больным проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Комплекс исследований в условиях специализированного стационара включал в себя бактериологические, клинические, лучевые (СКТ), бронхоскопические и функциональные методы диагностики.

Хиксозид применялся ежедневно в течение 21 дня в виде ингаляций через небулай-

зер. Содержимое флакона хиксозидом перед введением растворяли в воде для инъекций (10мл). Ингаляционно: пациентам с массой тела 40-50 кг – 8 мл, при массе 60 кг и более – 10 мл. Препарат вводили 1 раз в сутки, после завтрака.

У каждого пациента имелся индивидуальный небулайзер, учитывая эпидемиологические требования для больных туберкулезом. Назначение других противотуберкулезных препаратов осуществлялось в рамках стандартных режимов (включая назначение изониазида из расчета 10 мг/кг массы тела, витамин В6 30 мг 2 раза в сутки после еды, включая случаи лекарственной устойчивости к изониазиду), с учетом характера лекарственной устойчивости.

Респираторные показатели (одышка, кашель) имели место почти у половины больных (43 человека, 47,7%); у 12 больных (13,3%) отмечался частый кашель с отхождением большого количества мокроты и одышка в покое (как симптом легочно-сердечной недостаточности 2-3 степени).

У 38 (42,2%) больных имелись сопутствующие заболевания. В половине случаев их течение требовало включения в схему лечения дополнительных медикаментов – инсулина, пероральных сахароснижающих препаратов, ангиопротекторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов.

Кроме того, 16 (17,8%) больных на момент включения в исследование принимали препараты, направленные на коррекцию побочного действия ПТХ (гепатопротекторы, омега-3, пробиотики).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2003 и SPSS 11.5. При оценке различий показателя в динамике использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера для качественных признаков, критерий Вилкоксона для количественных переменных. Для оценки взаимосвязи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эффективности лечения показал, что на конец интенсивной фазы химиотерапии среди больных 1 и 3 групп по закрытию деструктивных изменений различий не было - 66,7%. Во второй группе деструктивные изменения удалось ликвидировать в 88,9% случаев, причем все эти случаи стали завершёнными через 3 месяца. Негативация мокроты произошла у всех больных, однако во 2 группе это отмечалось через 2 месяца в 100% случаев при том, как в 1 группе за это время, негативация отмечалась только у 73,3% больных, а в 3 – соответственно у 93,3%. Расширения спектра лекарственной устойчивости выделяемых за срок исследования МБТ

не отмечено.

Положительная динамика клинических симптомов в виде уменьшения интоксикации и степени дыхательной недостаточности отмечена у 27 из 30 больных второй группы; 7 (25%) больных отмечали, что значительно улучшилось отхождение мокроты, она стала менее вязкой.

Следует отметить, что у всех 58 пациентов с сопутствующим эндобронхитом применение Хиксозида способствовало выраженной положительной динамике в виде значительного уменьшения воспалительных изменений и количества отделяемой мокроты, снижения вязкости последней и улучшения ее отхождения.

Таблица 1

Оценка деструкции и абацилирования после лечения

Table 1

Assessment of degradation and acylation after treatment

Группа	Эффективность по закрытию деструкции				Эффективность абацилирования по мазку			
	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	На конец интенсивной фазы	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	На конец интенсивной фазы
1 (МБТ+) – 15; деструкция – 9	–	1/11,%	2/22,2%	3/33,3%	6/40,0%	5/33,3%	3/20,0%	1/6,7%
2 (МБТ+) – 13; деструкция – 9	–	3/33,3%	5/55,5%	–	10/76,9%	3/23,1%	–	–
3 (МБТ+) – 15; деструкция – 9	–	2/22,2%	3/33,3%	1/11,1%	8/53,3%	6/40,0%	1/6,7%	–

Среди 10 больных второй группы с ростом неспецифической микрофлоры при исходном исследовании браш-биоптатов у 7 человек при контрольном посеве роста грибков и бактериальной флоры не получено. Помимо комбинированной ПТХ и хиксозида, двое из этих пациентов получали амфотерицин интратрахеально, еще один – нистатин *per os*. У двух пациентов сохранялся рост грибковой флоры (*Candida*) при подавлении роста стрептококка и синегнойной палочки, еще у одного пациента *Candida* появились *de novo* после завершения курса лечения Хиксозидом. У одного пациента рост неспецифической микрофлоры сохранялся в прежнем объеме.

Положительную рентгенологическую динамику через 3 недели комбинированной противотуберкулезной химиотерапии в сочетании с Хиксозидом наблюдали у 25 больных (89,3%) в виде частичного рассасывания очаговых изменений (22 пациента, 78,6%), уменьшения размеров инфильтрата (22 пациента, 78,6%), уменьшения размеров полостей (3 больных, 10,7%). Случаев закрытия полости в исследуемой группе за столь короткий срок не отмечено.

Субклинические проявления возможного токсического действия препарата отсутствовали.

Статистически достоверных различий в переносимости различных режимов лечения по группам отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования свидетельствуют об эффективности ингаляционного применения препарата Хиксозид в составе комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания: значительная положительная динамика процесса по клиническим, рентгенологическим, эндоскопическим и цитологическим данным отмечена у подавляющего большинства больных с полным излечением туберкулеза бронхов. Отсутствие ответа на лечение может быть обусловлено наличием устойчивости к изониазиду. У всех больных с сопутствующим неспецифическим гнойным эндобронхитом (33,3% от общего числа) на фоне применения Хиксозида отмечена выраженная положительная динамика в виде купирования неспецифического воспаления, уменьшения количества и вязкости мокроты.

Признаков субклинической токсичности препарата при контрольных лабораторных исследованиях не выявлено.

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности, безопасности и хорошей переносимости препарата Хиксозид в составе комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания, в особенности туберкулеза бронхов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008.
2. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Пути повышения эффективности этиотропного лечения больных туберкулезом // В сб. науч. трудов к 70-летию В. И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2011. С. 70-97.
3. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А. М. И. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез. 2012. № 12. С. 15-22.
4. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочные действия противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М., 2004. 206 с.
5. Соколова Г. Б., Визель А. А. Противотуберкулезные препараты // В кн.: Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М., 2007. – С. 414-416.
6. Burman W., Gallicano K., Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacologists of the antibacterials // Clin. Pharmacokinetic. 2001. Vol. 40. P. 327-341.
7. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1999. Vol. 3. P. 231-279.
8. Ginsberg A. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb). 2010. Vol. 90, № 3. P. 162-167.
9. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10, № 3. P. 381-401.

REFERENCES:

1. Astakhov A.V., Lepakhin V.K. Medicines: Adverse Side Effects and Safety Control. 2nd ed. M.: Eksmo, 2008.
2. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. How to Improve the Etiotropic Treatment of Tuberculosis Patients // In: scientific works of the 70th anniversary of VI Litvinov. M.: MNPTSBT, 2011. Pp. 70-97.
3. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. The Frequency and Risk of Developing Severe Adverse Reactions in the Treatment of new TB Cases // Tuberculosis. 2012. № 12. Pp. 15-22.
4. Mishin V.Yu, Chukanov V., Grigoriev Y.G. Side Effects of TB Drugs in Standard and Customized Regimens. Moscow, 2004. 206 p.
5. Sokolova G.B., Wiesel A.A. TB Drugs // In: Phthiology. National Leadership / Ed. MI Perelmana. M., 2007. Pp. 414-416.
6. Burman W., Gallicano K., Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacologists of the antibacterials // Clin. Pharmacokinetic. 2001. Vol. 40. Pp. 327-341.
7. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1999. Vol. 3. P. 231-279.
8. Ginsberg A. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb). 2010. Vol. 90, № 3. P. 162-167.
9. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10, № 3. P. 381-401.