



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ГИДРОКСИМЕТИЛХИНОКСАЛИНДИОКСИД + ИЗОНИАЗИД В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА БРОНХОВ*

А. А. СТАРШИНОВА

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизат в составе комплексной полихимиотерапии у больных с туберкулезом бронхов, осложняющим туберкулез легких.

Материалы и методы. Нежелательные явления комбинированного препарата изучены у 26 пациентов с туберкулезом бронхов и легких, принимавших ингаляции с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизат.

Эффективность лечения туберкулеза бронхов сравнивали в I группе (24 пациента, получавших базовую терапию туберкулеза и ингаляции) и во II группе (34 пациента, получавших только базовую терапию).

Результаты исследования. Нежелательные явления возникли у 4/26 больных (15,4%, 95%-ный ДИ 5,5-34,2%), принимавших ингаляции с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата по поводу туберкулеза бронхов, у 2/26 (7,7% 95%-ный ДИ 1,0-25,3%) потребовалась отмена препарата.

У пациентов I группы установлена статистически значимо более высокая эффективность лечения туберкулеза бронхов (по данным эндоскопии) по сравнению со II группой (через 1 мес. лечения 20/24 (83,3%) и 14/34 (41,2%) соответственно; $p = 0,001$ ТТФ; через 6 мес. – 23/24 (95,8%) и 26/34 (76,5%) соответственно; $p = 0,041$ ТТФ).

Ключевые слова: туберкулез бронхов, изониазид, гидроксиметилхиноксалиндиоксид, хиксозид, ингаляции

Для цитирования: Старшинова А. А. Эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в лечении туберкулеза бронхов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 30-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-30-34>

THE EFFICACY OF THE COMBINATION DRUG OF HYDROXYMETHYLQUINOXALINEDIOXIDE + ISONIAZID LYOPHILISATE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL TUBERCULOSIS

A. A. STARSHINOVA

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

The objective of the study: to evaluate the safety and efficacy of the combination drug of hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate within chemotherapy of patients with bronchial tuberculosis complicating pulmonary tuberculosis.

Subjects and methods. Adverse effects of the combination drug were studied in 26 patients with bronchial and pulmonary tuberculosis who had inhalations with hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate.

The treatment efficacy of bronchial tuberculosis was compared in Group I (24 patients who received basic therapy for tuberculosis and inhalation) versus Group II (34 patients who received basic therapy only).

Results. Adverse events occurred in 4/26 patients (15.4%, 95% CI 5.5-34.2%) who had inhalations with a solution of hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate due to bronchial tuberculosis, 2/26 (7.7 % 95% CI 1.0-25.3%) had to have the drug discontinued.

Treatment efficacy of bronchial tuberculosis was statistically significantly higher in patients from Group I (based on endoscopy data) compared to Group II (after 1 month of treatment, 20/24 (83.3%) and 14/34 (41.2%), respectively; $p = 0.001$ Fischer's Exact test; after 6 months 23/24 (95.8%) and 26/34 (76.5%), respectively; $p = 0.041$ Fischer's Exact test).

Key words: bronchial tuberculosis, isoniazid, hydroxymethylquinoxalinedioxide, hixozide

For citations: Starshinova A.A. The efficacy of the combination drug of hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate in the treatment of bronchial tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 30-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-30-34>

Ингаляционная терапия (ИТ) при наличии туберкулезного поражения бронхов становится одним из важных компонентов лечения больного туберкулезом органов дыхания [2]. ИТ в этом случае обеспечивает доставку лекарственных препаратов, минуя большой круг кровообращения, непосредственно в зону туберкулезного воспаления в стенках бронхов, что необходимо для получения достаточной концентрации препаратов с бактерицидным эффектом [1, 4].

Препарат гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в виде лиофилизата (хиксозид) представляет собой комбинацию из антибактериального средства 2,3-бисгидроксиметилхиноксалин-1,4-диоксид (диоксидин) и противотуберкулезного препарата первого ряда – изониазида. Изониазид не влияет на биодоступность гидроксиметилхиноксалиндиоксида, а гидроксиметилхиноксалиндиоксид при совместном применении повышает биодоступность изониазида, при этом

* Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Медикал лизинг-консалтинг».

содержание в крови изониазида снижается за счет более быстрого проникновения его в ткани [4].

Механизм действия диоксида связан с ингибированием синтеза ДНК в микробной клетке (при отсутствии влияния на синтез РНК и белка). Этим эффектом обусловлено и его отрицательное биологическое свойство – мутагенная активность, что ограничивает его назначение. Кроме того, диоксид оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие, а в токсических дозах – избирательно повреждающее действие на надпочечники. Несмотря на указанные отрицательные свойства, высокая антибактериальная активность данного препарата при правильном применении позволяет получить хороший терапевтический эффект.

При тестировании противотуберкулезного действия препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид определяли его воздействие на штаммы микобактерий туберкулеза, чувствительные и устойчивые к изониазиду, в концентрациях, близких к критической концентрации изониазида (0,1 мкг/мл). Концентрацию комбинированного препарата определяли в пересчете на изониазид в его составе [3].

Критическая концентрация, установленная для противотуберкулезных препаратов, имеет клиническое значение, так как отражает воздействие терапевтических доз препарата на микобактерии туберкулеза в условиях макроорганизма. Однако необходимо учитывать, что эта концентрация справедлива в случае перорального приема препарата. Следует принимать во внимание, что хиксозид вводится непосредственно в очаг туберкулеза и, следовательно, концентрация его там оказывается существенно выше [5].

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид для ингаляций в составе комплексной полихимиотерапии у больных с туберкулезом бронхов, осложняющим туберкулез легких.

Материалы и методы

Данное ретроспективно-проспективное исследование проведено в 2014-2016 гг. с включением 60 пациентов, получавших лечение в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», в возрасте от 18 до 60 лет с туберкулезом органов дыхания, осложненным туберкулезом бронхов, с наличием бактериовыделения и сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий.

Согласно дизайну исследования, в него включены пациенты (мужчины и женщины) в возрасте 18-75 лет с бактериовыделением (выявление умеренного или значительного количества микобактерий 2+ или 3+ по шкале граций результатов микроскопического исследования мокроты пациента),

с туберкулезом легких и специфическим поражением одного или нескольких бронхов 2-5-го порядка (главные – субсегментарные бронхи).

Критерии исключения: патология печени, почек, надпочечников, психические расстройства, ВИЧ-инфекция, наркотическая и алкогольная зависимость, период беременности и кормления грудью.

Выведены из исследования 2 пациента в связи с нежелательными явлениями (НЯ) на ингаляционное введение раствора лиофилизата гидроксиметилхиноксалиндиоксида + изониазида.

Полностью завершили исследование 58 пациентов. Среди них мужчины и женщины составляли 33 (56,9%) и 25 (43,1%) соответственно. Большинство пациентов – 41 (70,7%) – были в возрасте до 30 лет.

Все 58 пациентов, полностью завершивших исследование, получили лечение туберкулеза препаратами 1-го ряда согласно Федеральным клиническим рекомендациям [6]. Из них 24 пациента (I группа) дополнительно ингаляционно получали раствор лиофилизата гидроксиметилхиноксалиндиоксида + изониазид (в виде препарата хиксозид), остальные 34 пациента (II группа) этот препарат не получали. В I группе всем пациентам во время ингаляционного лечения в составе схемы противотуберкулезной терапии по 1-му режиму обязательно назначали дополнительно изониазид внутрь в суточной дозе 10 мг/кг.

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту и клиническим формам туберкулеза легких и туберкулеза бронхов.

Приготовление раствора лиофилизата гидроксиметилхиноксалиндиоксида + изониазид для ингаляций проводили согласно инструкции фирмы производителя хиксозида. Содержимое флакона растворяли в воде для инъекций (10 мл). Для ингалирования использовали компрессорный ингалятор (BOREAL F400, Флаем Нуова, Италия), пациенты с массой тела 30-40 кг получали 5 мл раствора, 40-50 кг – 8 мл, 60 кг и более – 10 мл ежедневно, 1 раз в сутки, до приема пищи. Всего 21 ингаляция на курс.

Структура клинических форм туберкулеза легких в группах представлена в табл. 1. В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез, остальное – диссеминированные процессы, разница по группам статистически не значима $p > 0,05$.

У пациентов определялось наличие симптомов интоксикации в виде повышенной утомляемости, слабости и потливости. Статистически значимых различий по частоте между группами не выявлено (15/24 (62,5%) – в I группе и 25/34 (73,5%) – во II группе, $p > 0,05$; ТТФ). Пациентов чаще всего беспокоили боли в грудной клетке, повышение температуры, у всех пациентов были жалобы на кашель.

Сопутствующая патология зарегистрирована у 11/24 (45,8%) в I и у 15/34 (44,1%) – во II группе): заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет в стадии компенсации.

Таблица 1. Структура клинических форм туберкулеза легких в группах наблюдения
Table 1. Structure of clinical forms of pulmonary tuberculosis in the Groups

Клинические формы туберкулеза легких	Группы больных			
	I группа (n = 24)		II группа (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%
Инфильтративный туберкулез	17	70,8	25	73,5
Диссеминированный туберкулез	7	29,2	9	26,5

Средняя масса тела больных перед включением в исследование составляла $65,7 \pm 13,4$ кг (медиана 64 кг, интерквартильный размах 53-78 кг).

При эндоскопическом исследовании у всех пациентов выявлено туберкулезное поражение бронхов. Эндоскопическая картина характеризовалась наличием инфильтрации устья бронха(ов), гиперемии и изменения рельефа слизистой оболочки бронхов (неровность, отек, стертый рельеф хрящевых колец в зоне поражения), контактной кровоточивости, эрозий, также отмечался воспалительный стеноз пораженного бронха 1-3-й степени. Специфический характер воспалительных изменений подтверждался результатами цитологического исследования материала браш-биопсии из зоны поражения в бронхах: наличие лимфоидно-макрофагальной инфильтрации, гигантских клеток Пирогова – Лангханса, казеозного некроза, кислотоустойчивых микобактерий. Эти изменения были расценены как инфильтративный туберкулез бронха (у 14/24 (58,3%) в I группе и у 22/34 (64,7%) – во II группе) и инфильтративно-язвенный туберкулез бронха (у 10/24 (41,7%) и у 12/34 (35,3%) по группам соответственно). Все пациенты были бактериовыделителями с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Обследование включало физикальные, лучевые и лабораторные методы, а также проведение фибробронхоскопии.

Лучевой комплекс обследования включал мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки перед началом исследования и при динамическом наблюдении. Лабораторные исследования мокроты проводили с использованием люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетического метода (Gene Xpert) для быстрого определения лекарственной чувствительности возбудителя к рифампицину, посева на жидкую питательную среду в системе Bactec MGIT 960. Бронхоскопию выполняли до включения пациента в исследование, затем после 1 мес. терапии и после 6 мес. основного курса лечения. Только при первой бронхоскопии выполняли биопсию из очага поражения в бронхах для уточнения этиологии процесса. Далее проводили только визуальную оценку состояния стенок пораженного бронха с фиксацией динамики по отношению к предыдущему исследованию.

Мониторинг и оценку нежелательных реакций на препараты осуществляли по шкале «Критерии оцен-

ки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовали методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При оценке различий в группах применяли точный тест Фишера (ТТФ), статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$, 95%-ный доверительный интервал вычисляли по откорректированному методу Вальда.

Результаты исследования

При оценке НЯ на ингаляционное введение раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида + изониазид лиофилизата на фоне химиотерапии по 1-му режиму (сумарная доза изониазида не более 10 мг/кг массы тела) отмечено, что у 4/26 больных (15,4%, 95%-ный ДИ 5,5-34,2%) имели место НЯ, которые возникли в течение 1-й нед. применения препарата и характеризовались гипертермией. У 2/26 (7,7%, 95%-ный ДИ 1,0-25,3%) из них НЯ расценены как 3-я степень тяжести – кроме гипертермии (39°C и выше), отмечалось затруднение дыхания, а у 1 – еще и появление кровохарканья, поэтому проведена отмена ИТ и пациенты выведены из исследования. У остальных 24 больных, составивших I группу исследования, лечение с применением ингаляций с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида + изониазид лиофилизата (хиксозид) было завершено.

Динамика уменьшения и исчезновения клинических проявлений туберкулеза (потливость, быстрая утомляемость, повышение температуры тела) статистически значимых отличий в группах не имела. У всех пациентов обеих групп до начала лечения был кашель – основное клиническое проявление туберкулеза бронхов, к окончанию 1-го мес. лечения у пациентов I группы (завершение курса ИТ) кашель исчез у всех 22/24 (91,7%) пациентов, а во II группе – у 24/34 (70,5%).

Оценка эффективности лечения туберкулеза бронхов в группах по данным эндоскопического исследования представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, через 30 дней от начала лечения при контрольном эндоскопическом обследовании у больных I группы (у которых был закончен

Таблица 2. Излечение туберкулеза бронхов в группах наблюдения по данным эндоскопического обследования
Table 2. The cure of bronchial tuberculosis in the Groups based on endoscopy results

Форма туберкулеза бронхов		Излечение туберкулеза бронхов (исчезновение визуальных проявлений)		
		I группа (n = 24)	ТТФ*	II группа (n = 34)
Инфильтративный туберкулез бронхов	1 мес.	12/14 (85,7%)	$p = 0,008$ $p = 0,124$	9/22 (40,9%)
	6 мес.	14/14 (100,0%)		18/22 (81,8%)
Инфильтративно-язвенный туберкулез бронхов	1 мес.	8/10 (80,0%)	$p = 0,071$ $p = 0,188$	5/12 (41,7%)
	6 мес.	9/10 (90,0%)		8/12 (66,7%)
Всего	1 мес.	20/24 (83,3%)	$p = 0,001$ $p = 0,041$	14/34 (41,2%)
	6 мес.	23/24 (95,8%)		26/34 (76,5%)

Примечание: * – при $p < 0,05$ ТТФ – разница статистически значима между группами

21-дневный курс ИТ) исчезновение визуальных признаков поражения при инфильтративном туберкулезе бронхов отмечалось статистически значимо чаще, чем во II группе (12/14 (85,7%) против 9/22 (40,9%); $p = 0,008$ ТТФ). При инфильтративно-язвенном туберкулезе бронхов эффективность лечения была в I группе значительно выше, но не достигла статистически значимой разницы, вероятно, из-за малого числа наблюдений. После 6 мес. химиотерапии разница в эффективности лечения инфильтративного и инфильтративно-язвенного туберкулеза бронхов стала менее выраженной между группами и статистически незначимой.

При анализе эндоскопических результатов в группах без разделения на формы туберкулеза бронхов получена статистически значимая разница лучшей эффективности лечения туберкулеза бронхов в I группе (использовали ИТ) по сравнению со II группой (не применяли ИТ) (табл. 2).

Пример излечения инфильтративно-язвенного туберкулеза левого верхнедолевого бронха у пациента I группы с диссеминированным туберкулезом после месяца лечения с использованием ИТ представлен на рис.

Заключение

НЯ возникли у 4/26 больных (15,4%, 95%-ный ДИ 5,5-34,2%), принимавших ингаляции с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата на фоне химиотерапии по 1-му режиму по поводу туберкулеза легких и бронхов. У 2/26 (7,7%, 95%-ный ДИ 1,0-25,3%) из них НЯ были 3-й степени тяжести, поэтому проведена отмена ИТ и пациенты выведены из исследования.

У пациентов I группы, получивших полный курс ингаляционного введения раствора гидроксиме-

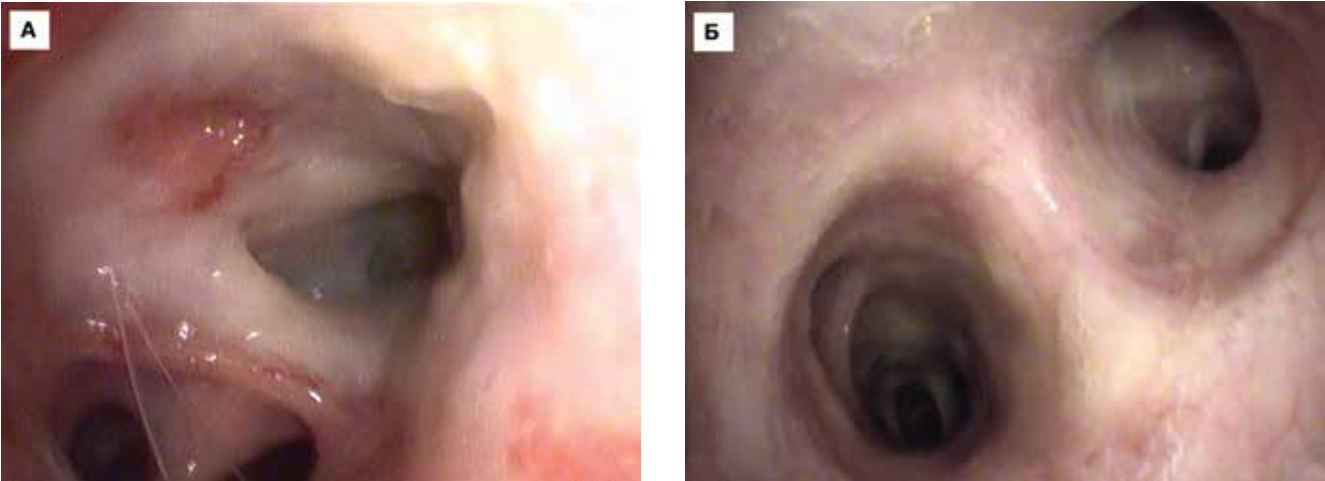


Рис. Эндофото бронхов пациента К. с инфильтративно-язвенным туберкулезом левого верхнедолевого бронха: А – до лечения, Б – после 1 мес. химиотерапии по 1-му режиму, дополненной ингаляциями раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата (всего 21 ингаляция). Исчезновение инфильтрата и язвы, полное восстановление слизистой бронха
Fig. Endophoto of the bronchi of patient K. with infiltrative-ulcerative tuberculosis of the left upper lobe bronchus A – before treatment, Б – after 1 month of chemotherapy with regimen 1 supplemented with inhalations of a solution of hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate (total 21 inhalations). Resolution of infiltration and ulcers, the complete healing of the bronchial mucosa

тилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата, установлена статистически значимо более высокая эффективность лечения туберкулеза бронхов (по данным эндоскопии) по сравнению со II груп-

пой пациентов, не получавших ИТ (через 1 мес. лечения 20/24 (83,3%) и 14/34 (41,2%); $p = 0,001$ ТТФ; через 6 мес. 23/24 (95,8%) и 26/34 (76,5%); $p = 0,041$ ТТФ соответственно).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глушков М. И. и др. Комбинированные противотуберкулезные лекарственные средства, представляющие собой композицию производных хиноксалин-1,4-диоксида с известными противотуберкулезными препаратами: патент 2209067 РФ / – Оpubл. 27.07.2003 Бюл. № 21.
2. Глушков Р. Г. и др. Новый подход к химиотерапии туберкулеза. Оригинальное комбинированное противотуберкулезное средство Диоксазид // Пробл. туб. – 2007. – № 3. – С. 20-25.
3. Глушков Р. Г., Соколова Г. Б. Новый комбинированный противотуберкулезный препарат Хиксозид // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 5-6. – С. 11-13.
4. Кирьянова В. В., Левашов А. Н. Физиотерапия больных туберкулезом органов дыхания // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – № 1. – С. 37-48.
5. Логунова И. В., Богомолова Н. С., Чистяков В. В. Экспериментальное исследование биодоступности комбинированного препарата Диоксазид // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. – № 1. – С. 29-32.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.: Триада, 2014. – С. 55.

REFERENCES

1. Glushkov M.I. et al. *Kombinirovannye protivotuberkuleznye lekarstvennye sredstva, predstavlyayushchie soboy kompozitsiyu proizvodnykh khinoksalin-1,4-dioksida s izvestnymi protivotuberkuleznymi preparatami*. [Combination anti-tuberculosis drugs consisting of quinoxalin-1,4-dioxide with known anti-tuberculosis drugs]. RF Patent no. 2209067, published as of 27.07.2003, Bull. no. 21.
2. Glushkov R.G. et al. New approaches to chemotherapy of tuberculosis. The original combination anti-tuberculosis drug of Dioxazid. *Probl. Tub.*, 2007, no. 3, pp. 20-25. (In Russ.)
3. Glushkov R.G., Sokolova G.B. The new combination anti-tuberculosis drug of Khixozid. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2008, no. 5-6, pp. 11-13. (In Russ.)
4. Kiryanova V.V., Levashov A.N. Physiotherapy for respiratory tuberculosis patients *Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitatsiya*, 2010, no. 1, pp. 37-48. (In Russ.)
5. Logunova I.V., Bogomolova N.S., Chistyakov V.V. Experimental study of bioavailability of the combination drug of Dioxazid. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*, 2012, no. 1, pp. 29-32. (In Russ.)
6. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, Triada Publ., 2014. pp. 55.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Старшинова Анна Андреевна

ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 297-16-26.
E-mail: starshinova777@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Anna A. Starshinova

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036
Phone/Fax: +7 (812) 297-22-63; +7 (812) 297-16-26.
Email: starshinova777@mail.ru

Поступила 17.09.2018

Submitted as of 17.09.2018