

Научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии
Московской медицинской академии
им. И.М.Сеченова

**ГЛУТОКСИМ[®] В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**
пособие для врачей
выпуск 2-ой

Москва, 2007

МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.М. СЕЧЕНОВА



НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ

**ГЛУТОКСИМ® В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

пособие для врачей
выпуск 2-ой

Москва, 2007 г.

В пособии представлены результаты открытого сравнительного клинического исследования эффективности Глутоксима[®] в комбинации с противотуберкулезными препаратами при длительном (52 дня, 2 инъекции в сутки) и сокращенном (24 дня, 17 доз, 1 инъекция в сутки) его введении больным распространенным лекарственно-чувствительным и резистентным туберкулезом с прогрессирующим течением. Доказано, что укороченный курс введения Глутоксима[®] не снижает его эффективности и в плане активного воздействия препарата на туберкулезный процесс в легких и в плане профилактики обострения хронического гепатита и ликвидации симптомов медикаментозного поражения печени.

Организация - разработчик:

Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова

Авторы:

д.м.н., профессор Г.Б. Соколова,
д.м.н., профессор И.В. Богадельникова,
д.м.н. Я.В. Лазарева,
д.м.н А.Д. Куничан,
к.м.н. А.А. Цибанев,
М.В.Синицин - врач.

Под руководством академика РАМН, директора НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова, профессора М.И.Перельмана

Введение

Глутоксим[®] (G1) препарат из группы низкомолекулярных иммуномодуляторов пептидной природы, обладает иммунокорректирующей, гемостимулирующей активностями, повышает резистентность клеток и организма в целом к негативному воздействию токсинов различного происхождения, снижает риск развития побочных эффектов при проведении продолжительной комбинированной антибиотикотерапии.

Привлекательным для использования препарата Глутоксим[®] в лечении больных туберкулезом является его способность подавлять устойчивость микобактерий туберкулеза к действию антибиотиков. В основе антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) лежит их способность к паразитизму в макрофагах, которые используются как фармакологическое убежище. Непосредственным местом обитания микобактерий в клетке являются подмембранные гранулы, которые формируются вследствие фагоцитоза микобактерий макрофагами и неспособности последних к завершению фагоцитоза.

Среди средств иммуноориентированной терапии Глутоксим[®] оказался фактически единственным лекарственным препаратом, стимулирующее действие которого на макрофаги, в числе прочего, сопровождается индукцией процесса экзоцитоза подмембранных гранул с микобактериями туберкулеза, делая их доступными действию антибиотиков и антител. Количественные характеристики способности препарата Глутоксим[®] подавлять лекарственную устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза получены в эксперименте и подтверждены в клинической практике. Так в культуре ткани легкого доказано, что сочетание G1 с основными и резервными противотуберкулезными препаратами (ПТП) снижает интенсивность роста микроколоний лекарственно-чувствительных (ЛЧ) и резистентных (ЛР) МБТ в 5-10 раз соответственно (1). В эксперименте на мышах, зараженных ЛЧ и ЛР МБТ, показана способность G1 уменьшать распространенность и выраженность экссудативного компонента воспаления, ускорять эволюцию гранулем в печени, уменьшать высеваемость из органов МБТ по сравнению с результатами использования одной химиотерапии (2). G1 в комбинации с ПТП был применен у 76

больных туберкулёзом. Группа сравнения, состоящая из 63 человек, получала только аналогичные ПТП. Открытое рандомизированное клиническое исследование препарата Глутоксим[®] в комплексной терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-резистентного туберкулеза в продолжительном (52 дня) режиме продемонстрировало эффективность и переносимость препарата (3). В качестве средства сопровождения химиотерапии ранее была отработана схема, в соответствии с которой Глутоксим[®] вводили внутривенно и внутримышечно 3% раствор -1 мл два раза в сутки в течении 52 дней (3).

Химиотерапия обеих групп наблюдения включала: препараты I и II ряда в зависимости от чувствительности МБТ. Включение GI в комплексную терапию позволяло ускорить исчезновение симптомов туберкулёзной интоксикации, сократить сроки негитивации мокроты, ускорить обратное развитие воспалительного процесса в лёгких, успешно подготовить больного к операции. Назначение GI предупреждало обострение хронического гепатита у больных туберкулёзом, ликвидировало симптомы медикаментозного поражения печени, лейкопению, нормализовало менструальный цикл и повышало потенцию без отмены ПТП. Компания разработчик, продолжающая изучение механизма действия препарата Глутоксим[®], пришла к выводу, что курсовая схема может быть оптимизирована по длительности и кратности введения (4).

Цель настоящего исследования:

- оценить эффективность и безопасность Глутоксима[®] в комбинации с противотуберкулёзными препаратами при сокращенной в 3,1 раза продолжительности и в 6,1 раза кратности его введении больным туберкулёзом;
- определить роль Глутоксима[®] при укороченном сроке введения, как средства профилактики обострения хронического вирусного гепатита и медикаментозного поражения печени;
- выявить лечебные возможности Глутоксима[®] при укороченном пути введения по сокращению сроков

предоперационной подготовки и предупреждению послеоперационных осложнений.

Дизайн клинического исследования

Открытое сравнительное клиническое исследование эффективности Глутоксима[®] в комбинации с противотуберкулезными препаратами при длительном (52 дня) и сокращенном (24 дня) его введении больным туберкулезом.

Продолжительность введения Глутоксима[®] 3% раствора -1 мл (основная группа 38 пациентов) - первые 10 дней ежедневно внутримышечно 1 раз в сутки, последующие 14 дней одна инъекция 3% -1 мл в сутки через день. Полный курс лечения Глутоксимом[®] 24 дня (17 инъекций). Группа контроля 41 пациент, курс лечения препаратом Глутоксим[®] 3% -1 мл 52 дня, режим введения 2 раза в день; 1 инъекция утром внутривенно 3% -1 мл, вторая инъекция во второй половине дня 3% -1 мл внутримышечно. Препарат использовали у пациентов, находящихся на стационарном лечении.

Критерии включения

- в составе комплексной терапии остро прогрессирующих, распространенных лекарственно-чувствительных и лекарственно-резистентных форм туберкулеза (впервые диагностированные и длительно леченные);
- для профилактики обострения хронического гепатита на фоне противотуберкулезной терапии;
- для лечения медикаментозных гепатитов;
- при подготовке больных туберкулезом к операции;

Критерии исключения

- гиперчувствительность к препарату Глутоксим[®];
- беременность;
- период лактации

Методы динамического контроля

- * клинический осмотр (ежедневно);
- * рентгено-томография (до лечения, через 1 и 3 месяца);
- * определение МБТ в мокроте методами люминесцентной микроскопии и посева (до лечения, далее ежемесячно);
- * анализ крови, мочи, исследование пигментной, ферментативной и белково-синтетической функций печени, анализ крови на сахар (до начала лечения, ежемесячно и по показаниям);
- * осмотр офтальмолога (до, в конце курса и по показаниям);
- * электрокардиография (до, в конце курса и по показаниям);

Схема лечения

Основная группа: курс лечения Глутоксим[®] (3% раствор, 1 мл) составляет 24 дня (17 доз). Препарат вводится один раз в сутки внутримышечно.

Группа сравнения: курс лечения препаратом Глутоксим[®] (3% раствор, 1 мл) составляет 52 дня (104 дозы). Препарат вводят два раза в сутки внутривенно и внутримышечно.

Схема комплексной терапии, включающая Глутоксим[®], у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом представлена в таблице 1, лекарственно-резистентным в таблице 2.

Таблица 1 **Режим лечения больных с остро прогрессирующим, распространенным, лекарственно-чувствительным туберкулезом.**

Препарат	Доза, мг/сут	Способ введения	Часы введения	Кратность введения	Продолжительность введения, дни
Глутоксим [®] (основная группа)	30	В/М	10	1 раз в сутки	24 10 дней ежедневно, 14 дней через день
Группа сравнения	60	В/М, В/В	10 и 18 ³⁰	2 раза в сутки	52
Изониазид	10,0 мг/кг	Внутри	10 и 18 ³⁰ после еды	2 раза в сутки, ежедневно	В период лечения Глутоксимом [®] и после его отмены
Пиразинамид	25 мг/кг	Внутри	14 после еды	1 раз в сутки ежедневно	
Рифампицин	10 мг/кг	Внутри	8 ³⁰ до еды	1 раз в сутки ежедневно	
Канамицин	16 мг/кг	В/М	10	1 раз в сутки ежедневно	

Таблица 2 Режим лечения больных с остро прогрессирующим, распространенным, лекарственно - резистентным туберкулезом

Препарат	Доза, мг/сут	Способ введения	Часы введения	Кратность введения	Продолжительность введения, дни
Глутоксим® (основная группа)	30	В/М	10	1 раз в сутки	24 (10 дней ежедневно, 14 дней через день)
(группа сравнения)	60	В/М, В/В	10 и 18 ³⁰	2 раза в сутки	52
Левифлоксацин (таваник)	8,3 мг/кг	Внутри	8 ³⁰ до еды	1 раз в сутки, ежедневно	В период лечения глутоксими и после его отмены
Пиразинамид	25 мг/кг	Внутри	14 после еды	1 раз в сутки ежедневно	
Циклосерин или Протионамид	12,5 мг/кг 12,5 мг/кг	Внутри Внутри	23 после еды 23 после еды	1 раз в сутки 1 раз в сутки	
Капреомицин	16 мг/кг	В/М	10	1 раз в сутки ежедневно	

Каждая группа больных получала Витамин В6 2 раза в сутки по 30 мг после еды (10 и 18 час).

Клиническая характеристика больных туберкулезом представлена в таблицах 3-8.

Таблица 3 Клинико-демографическая характеристика больных туберкулезом основной группы и группы сравнения

Группы больных	Пол		Возраст	Впервые диагностированные//длительно леченные	МБТ Чувствительность к ПТП		Наличие каверн
	М	Ж			Лекарственно чувствительные	МЛУ	
Основная n=38	29	9	18 - 51	30 (78,9)// 8 (21,1)	31 (81,5)	7 (18,4)	34 (89,5)
Группа сравнения n=41	31	10	17 - 52	33 (80,5)// 8 (19,5)	34 (82,9)	7 (17,1)	37 (90,2)

Как видно из табл., группы сравнения идентичны по числу больных, полу, возрасту, лекарственная резистентность наблюдалась несколько чаще в основной группе, а число каверн в группе сравнения.

Таблица 4 Формы туберкулеза у наблюдаемых больных

Форма туберкулеза	Всего больных	Группы больных	
		Основная	Группа сравнения
Инфильтративная	25	11 (44,0)	16 (64,0)
Казеозная пневмония	21	10 (47,6)	9 (42,9)
Диссеминированная	6	4 из 6	2 из 6
Туберкулема	10	4 (40,0)	6(60,0)
Фиброзно-кавернозная	17	9 (52,9)	8 (47,1)

Несколько чаще в основной группе наблюдались больные с казеозной пневмонией и фиброзно-кавернозным туберкулезом, а в группе сравнения больные с туберкулемой и инфильтративным туберкулезом.

Таблица 5 Частота и характер туберкулезной интоксикации

Группа больных	Всего больных	Характер туберкулезной интоксикации (абс., %)	
		Выраженная	Умеренная
Основная	38	25 (65,8)	13 (34,2)
Группа сравнения	41	27 (65,9)	14 (34,1)

Таблица 6 Распространенность туберкулезного процесса в легких

Группа больных	Распространенность процесса, абс., %			
	2 сегмента	1 доля	1 легкое	2 легких
Основная	4 (10,5)	9 (23,7)	12 (31,6)	13 (34,2)
Группа сравнения	4 (9,8)	9 (22)	17 (41,5)	11 (26,8)

Распространенность в группах наблюдения была практически идентичной.

Таблица 7 Сопутствующие заболевания у больных туберкулезом в наблюдаемых группах

Группа больных	Сопутствующие заболевания				
	Хронический гепатит «В», «С»	Лейкопения	Нарушение менструального цикла	Снижение потенции	Диабет
Основная n=38	12 (31,6)	2 (5,3)	6 (15,8)	7 (18,4)	3 (7,9)
Группа сравнения n=41	14 (34,1)	3 (7,3)	7 (17,1)	9 (21,9)	3 (7,3)

Полный курс лечения Глутоксимом* (основная группа и группа сравнения) проведен у 37 из 38 и у 39 из 41 больного соответственно. Один пациент из основной и два из группы сравнения выбыли из-за нежелательных явлений, требующих

отмены Глутоксима[®], пипразинамида и капреомицина (табл.9), 14 больных основной и 16 группы сравнения были оперированы.

Как видно из табл. 3 - 7, больные основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, характеру туберкулезного процесса. Туберкулезная интоксикация, выражалась в повышении температуры тела до субфебрильной у 12 и до фебрильной у 26 больных основной группы; и до 11 и 30 больных в группе сравнения соответственно. Слабость, потливость, дефицит веса, депрессивное состояние наблюдались одинаково часто у всех больных обеих групп. Изменения гемограммы периферической крови имели все пациенты: лейкоцитоз от $8,1 \times 10^9$ до $15,9^9$ /л. Ускорение СОЭ 29 - 54 мл/час, увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов 11% - 26%, пониженный уровень гемоглобина 89 - 92 г/л были отмечены одинаково часто у больных обеих групп. Нарушение менструального цикла выявлено у 9 и 11 женщин обеих групп соответственно. Таким образом, контингент больных в обеих группах был тяжелым. Выраженная интоксикация наблюдалась у 65,8% пациентов основной группы и 65,9% группы сравнения, большая распространенность процесса - 89,5% и 90,3 %; множественная лекарственная устойчивость у 18,4% и 17,1% соответственно.

Таблица 8 Динамика исчезновения симптомов интоксикации в группах наблюдения

Группа больных	Из них с интоксикацией	Исчезновение симптомов интоксикации, мес., %			
		1	2	3	Всего
Основная n= 37	37	14 (37,8)	17 (44,7)	5 (15,2)	36 (97,3)
Группа сравнения n=39	39	16 (41,0)	16 (41,0)	5 (12,8)	37 (94,9)

Таблица 9 Частота и сроки прекращения бактериовыделения в группах наблюдения

Группа, число больных	Лекарственная чувствительность МБТ	Прекращение бактериовыделения мес, абс.,%			Всего
		1	2	3	
Основная n=37	ЛЧ – 30	11(36,7)	12 (40)	6 (20)	29(96,7)
	МЛУ – 7	2 (28,6)	3(42,9)	1(14,3)	6 (85,7)
Группа сравнения n=39	ЛЧ – 32	12(37,5)	14(43,8)	6 (18,8)	32 (100)
	МЛУ = 7	2 (28,6)	3(,42,9)	1(1,43)	5 (85,7)

Оценка частоты и сроков прекращения бактериовыделения в группах наблюдения свидетельствует об отсутствии влияния коротких сроков введения Глутоксима® больным туберкулезом на скорость негативации мокроты.

При контрольной КТ исследовании больных через 1-2 мес. в обеих группах наблюдения, получавших Глутоксим® в комбинации с ПТП наблюдалось частичное рассасывание перифокальной, перикавитарной и перибронхиальной инфильтрации, восстановление проходимости бронхов, уменьшение размера очагов, полостей распада, частичная регрессия казеозно-некротических фокусов.

Таблица 10 Число больных туберкулезом, оперированных после проведенного курса лечения Глутоксимом[®] (24 и 52 дня)

Форма туберкулеза, число больных	Всего больных	Оперировано больных, сроки операции до 1, до 2, до 3 мес.					
		Основная группа			Группа сравнения		
		1	2	3	1	2	3
Казеозная пневмония	10	-	1	4	-	2	3
Фиброзно-кавернозная	14	1	3	4	-	2	4
Туберкулема	6	1	2	-	2	1	
Всего	30	2	6	8	2	5	7

Обращает внимание, что число операций у больных основной группы в первые 2 месяца составило 57,1%, в группе сравнения 43,7%. Послеоперационных осложнений среди оперированных больных обеих групп не наблюдалось.

Таблица 11 **Характеристика нежелательных неустрашимых явлений в группах наблюдений**

Группы наблюдений, n	Из них с нежелательными явлениями, абс.,%	Снижение слуха	Боли в суставах	Повышение температуры тела до 38,6 ⁰	Медикаментозное поражение печени	Отмена препарата
Основная n=38	5 (13,2)	1	-	-	4	1 (2,6)
Группа сравнения n=41	8 (1,5)	-	1	2	5	3 (7,3)

В период лечения нежелательные явления, обусловленные Глутоксимом[®], наблюдались только в группе сравнения в 2 случаях. Клинически они проявлялись повышением температуры до 38 - 38,9⁰. При попытке повторного назначения Глутоксима[®] вновь появлялась температурная реакция. Нежелательные явления, не связанные с Глутоксимом[®] (снижение слуха, как проявление ототоксического действия капреомицина, возникновение болей в суставах влияние пиразинамида), имели место по одному больному в каждой группе. Таким образом, общее число нежелательных явлений, требующих отмены Глутоксима[®] составило 2,6 и 7,3% в основной и группе сравнения соответственно. В процессе лечения Глутоксимом[®] у больных основной группы с 5, 7, 9 и 11 дня, а у больных группы сравнения с 7, 10 и 12 появились лабораторные данные, свидетельствующие о медикаментозном поражении печени. Клинические симптомы поражения печени отсутствовали. Отмечалось увеличение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз в 2,5 и 3 раза. Значения показателей пигментного обмена, белково-синтетической функции печени были в пределах нормы. Нормализация лабораторных показателей печени наступила без отмены ПТП через 5, 7 и 9 дней.

Открытое рандомизированное клиническое исследование препарата Глутоксим[®] в комплексной терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-резистентного туберкулеза в продолжительном (52 дня) и укороченном режиме (24 дня) продемонстрировало идентичную эффективность и переносимость препарата. Введение Глутоксима[®] в течение 24 (17 инъекций) дней аналогично 52-дневному (104 инъекции) приводило к сокращению сроков исчезновения интоксикации, сроков достижения негативации мокроты и обратного развития воспалительного процесса в легких. Аналогично, 17-кратное введение Глутоксима[®] позволяло в сжатые сроки подготовить больных к операции и предупредить послеоперационные осложнения. Лечение Глутоксимом[®] в укороченные сроки также предупреждает обострение хронического гепатита у больных туберкулезом, ликвидирует симптомы медикаментозного поражения печени, нормализует менструальный цикл и повышает потенцию, снижение которой обусловлено побочным действием ПТП.

Экономический эффект использования укороченной схемы применения Глутоксима[®] позволяет снизить стоимость курса лечения более чем в шесть раз.

Использование Глутоксима[®] в лечении туберкулеза перспективно, особенно у больных с тяжелыми лекарственно-резистентными формами туберкулеза, с сопутствующим гепатитом вирусного и медикаментозного генеза.

Литература

1. Куничан А.Д., Соколова Г.Б., Синицин М.В., Бугаенко С.Е., и др. Влияние Глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза и на активность основных противотуберкулезных препаратов в культуре легочной ткани.// Большой Целевой Журнал о туберкулезе.-2002.- № 15. С. 22-24.
2. Куничан А.Д., Соколова Г.Б., Перельман М.И. Влияние Глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза при его сочетании с противотуберкулезными препаратами второго ряда в культуре легочной ткани мышей.// «Антибиотики и химиотерапия».- 2002, т.47; 6. С. 18-21.
3. Соколова Г.Б., Синицин М.В., Перельман М.И. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза.// «Антибиотики и химиотерапия».- 2002, 47; 2. С. 20-23
4. Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Василенко К.П., Бурова Е.Б. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом Глутоксим.// Материалы первого всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века», Москва 12-15 апреля 2005, стр.405-407 Тезисы.