

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 47



2'2002

Научно-практический журнал

Глутоксим* в комплексной терапии туберкулеза

Г. Б. СОКОЛОВА, М. В. СЕНИЦИН, Л. А. КОЖЕМЯКИН, М. И. ПЕРЕЛЬМАН

НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, ЗАО «ВАМ — исследовательские лаборатории», Санкт-Петербург

Glutoxim in the Tuberculosis Complex Treatment

G. V. SOKOLOVA, M. V. SINITSYN, L. A. KOZHEMYAKIN, M. I. PERELMAN

Research Institute of Phthiopulmonology, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, ЗАО «VAM-Research Laboratories», St-Peterburg

Представлены результаты изучения глутоксима — препарата, принадлежащего к новому классу лекарственных средств — тиопозитинов. По комплексу свойств — модуляция внутриклеточных процессов тиолового обмена, инициация системы цитокинов, активация фагоцитоза и др. — препарат рассматривается как новый метаболический иммунореабилитатор. Проанализированы результаты лечения глутоксимом на фоне применения противотуберкулезных препаратов 42 больных туберкулезом (впервые выявленных и хронических форм). По результатам рандомизированного исследования у больных с тяжелым распространенным лекарственночувствительным и лекарственнорезистентным туберкулезом легких показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата. Применение глутоксима позволяет сократить сроки исчезновения симптомов туберкулезной интоксикации, сроки достижения негативации мокроты, обратного развития воспалительного процесса в легких. Использование глутоксима особенно эффективно у больных тяжелыми формами туберкулеза с сопутствующим гепатитом вирусного и медикаментозного происхождения.

Ключевые слова: туберкулез, вирусный гепатит, медикаментозный гепатит, глутоксим, метаболический иммунореабилитатор, комплексная терапия.

Results of Glutoxim investigation are presented. Glutoxim is the the drug of the new class — thiopoietins. It is considered to be immunorehabilitator as it modulates intracellular process of thiols metabolism, initiates cytokins system, activates phagocytosis etc. Results of the glutoxim administration at the 42 patients with tuberculosis using traditional treatment regimes are presented. Results of the randomized study at the patients with severe disseminated drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis demonstrated high efficacy of the glutoxim and its good tolerability. Glutoxim administration allowed to shorten the period of tuberculosis intoxication signs disappearance, to shorten the period of sputum negativation and shortened the period of pulmonary inflammation reverse process. Glutoxim application was specially favorable at the patients with severe tuberculosis complicated by viral or medicamental hepatitis.

Key words: tuberculosis, virus hepatitis, medicamental hepatitis, metabolic immunorehabilitator glutoxim, complex therapy.

В условиях развившейся в России за последние 9 лет эпидемии туберкулеза резко изменились течение туберкулезной инфекции и структура клинических форм. Возросла частота диссеминированных процессов, инфильтративно-казеозных и казеозных пневмоний. Участились случаи (до 72,3%) прогрессирующего течения туберкулеза с острым началом и массивным бактериовыделением. Проблемой в клинике туберкулеза явилось резкое увеличение числа больных с первичной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза — от 18 до 50% [1, 2].

В связи с этим значительно возрастает роль патогенетических средств, действие которых направлено на восстановление реактивности организма больного. К подобным препаратам можно отнести новый метаболический иммунореабилитатор Глутоксим.

© Коллектив авторов, 2002

Адрес для корреспонденции: 103030 Москва, ул. Достоевского, 4.
НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова

* Фирма-производитель препарата Глутоксим — ЗАО «ФАРМА-ВАМ»

Глутоксим представляет собой бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевую соль, относится к новому классу лекарственных средств — тиопозитинам, которые модулируют внутриклеточные процессы тиолового обмена, способствуют инициации системы цитокинов, активации фагоцитоза и повышению активности тканевых макрофагов. Глутоксим разрешен к медицинскому применению как средство профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с радиационными, химическими и инфекционными факторами; а также как гепатопротекторное средство при острых и хронических вирусных гепатитах (В и С); как средство потенцирования лечебных эффектов антибактериальной терапии неспецифических воспалительных заболеваний легких и как средство для профилактики послеоперационных гнойных осложнений.

Препарат выпускается в виде 1 и 3% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл и 2 мл.

Цель исследования — определить возможность и целесообразность использования глутоксима у больных туберкулезом.

В задачи исследования входила оценка влияния глутоксима на:

— течение распространенных и тяжелых форм туберкулеза легких;

— течение туберкулезного процесса у больных с множественной лекарственной резистентностью;

— течение послеоперационного периода у больных туберкулезом, а также оценка гепатопротекторного действия глутоксима при медикаментозных и вирусных гепатитах у больных туберкулезом.

Данное исследование было открытым, рандомизированным (метод конвертов). Продолжительность лечения пациентов составила 2 месяца, продолжительность дальнейшего наблюдения — 3 месяца.

Материал и методы

Критериями включения больных в исследование были:

- больные обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет;
- впервые диагностированный и хронический туберкулез легких;
- положительный высев лекарственночувствительного (ЛЧ) или лекарственнорезистентного (ЛР) возбудителя из мокроты;
- наличие хронического вирусного гепатита В или С;
- медикаментозный гепатит, обусловленный применением противотуберкулезных препаратов.

Критериями исключения больных были:

- инфаркт миокарда, перенесенный в течение последнего года;
- тяжелая стенокардия и сердечная недостаточность;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- психические заболевания;
- участие в клинических испытаниях других препаратов в течение 60 дней до начала настоящего исследования;
- беременность и кормление грудью.

График исследования:

- клинический осмотр (ежедневный);
- рентгенологическое исследование (до начала лечения, через 2 месяца и 4 месяца от начала лечения);
- определение наличия микобактерий туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева (до лечения и ежемесячно); определение чувствительности микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам;
- лабораторные исследования: анализ крови, мочи, определение пигментной, ферментативной и белково-синтетической функции печени, свертывающей системы крови, определение мочевины, креатинина и глюкозы в сыворотке крови (до начала лечения и ежемесячно);

- снятие электрокардиограммы;
- бронхоскопия по показаниям.

Методика лечения. Курс лечения глутоксимом составлял 52 дня (104 дозы). Препарат вводили внутривенно и внутримышечно по 1 мл 3 % раствора два раза в день. Введение препарата осуществляли после приема пищи в 10.00 и 18.30. Одновременно с глутоксимом больные получали изониазид, ломефлоксацин (максаквин), протионамид, канамицин или вместо максаквина — рифабутин. Дополнительно назначали витамин В₆, аллохол, фолиевую кислоту.

Противотуберкулезная терапия была идентичной у больных основной и контрольной групп. Инъекции глутоксима начинали у большинства больных через 2 недели после верификации диагноза туберкулеза или после обострения вирусного гепатита, или при появлении симптомов медикаментозного поражения печени. У пациентов контрольной группы в случаях обострения вирусного гепатита или при появлении симптомов медикаментозного поражения печени отменяли гепатотоксические противотуберкулезные препараты.

Критериями оценки эффективности (клинической, бактериологической и рентгенологической) лечения глутоксимом являлись:

- динамика туберкулезной интоксикации;
 - время наступления негативация мокроты;
 - рассасывание инфильтративных изменений и очагов диссеминации, уменьшение в размерах или закрытие полостей распада в легких;
 - неосложненное течение послеоперационного периода.
- Учитывали нежелательные явления, обусловленные глутоксимом и нежелательные явления, обусловленные применением противотуберкулезных препаратов (ПТП) на фоне лечения глутоксимом.

Результаты исследований

Исследования начаты в ноябре 2000 года. Проанализированы результаты лечения 72 больных туберкулезом легких.

Лечение глутоксимом на фоне ПТП проведено 42 больным (опытная группа). Из 42 пациентов 12 были подготовлены и успешно прооперированы. В послеоперационном периоде они продолжали получать глутоксим еще 12 дней. Контрольную группу составили 30 больных, получавших ПТП. Сравнительная клиническая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1–4.

Как видно из табл. 1–4 больные опытной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту, характеру туберкулезного процесса. Туберкулезная интоксикация (повышение температуры тела, кашель, хрипы в легких, изменения ге-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных туберкулезом в группах наблюдения

Группа больных	Всего больных	Пол		Возраст	Характер процесса		Высев МБТ	Наличие каверны
		М	Ж		впервые выявленный	хроническая форма		
Основная	42	32	10	18–50	29	13	37	32
Контроль	30	18	12	19–50	22	8	28	27

Таблица 2. Частота туберкулезной интоксикации у больных в наблюдаемых группах

Группа больных	Всего больных	Туберкулезная интоксикация		
		выраженная	умеренная	отсутствует
Основная	42	29	10	3
Контрольная	30	18	8	4

Таблица 3. Формы туберкулеза легких у больных опытной и контрольной групп

Форма туберкулеза	Всего больных	Группы больных	
		основная	контрольная
Инфильтративная	17	10	7
Казеозная пневмония	21	12	9
Диссеминированная	10	6	4
Множественные туберкулемы	11	6	5
Фиброзно-кавернозная	13	8	5
Всего	72	42	30

Таблица 4. Распространенность туберкулезного процесса в легких в группах наблюдения

Контингент больных	Распространенность процесса (основная/контрольная группы)			
	оба легких	одно легкое	одна доля	два сегмента
Впервые выявленные	3/1	7/4	16/14	3/3
Длительно болеющие	3/1	6/2	3/4	1/1
Всего	6/2	13/6	19/18	4/4

Таблица 5. Динамика исчезновения симптомов интоксикации в группах наблюдения

Группа больных	Всего больных	Из них с интоксикацией, абс/%	Исчезновение интоксикации, %, через мес			
			1	2	3	всего
Опытная	42	39/92,9	46,2	35,9	17,9	100
Контрольная	30	26/86,7	26,9	30,8	34,6	92,3

Таблица 6. Частота и сроки прекращения бактериовыделения в группах наблюдения

Группа больных	Всего больных (МБТ+)	Лекарственная чувствительность МБТ	Прекращение бактериовыделения, %, через мес			
			1	2	3	Всего
Опытная	37	ЛЧ — 20	35,0	55,0	5,0	95,0
		ЛР — 17	41,2	41,2	5,9	88,3
Контрольная	28	ЛЧ — 18	16,7	44,4	27,8	88,9
		ЛР — 10	—	40,0	30,0	70,0

мограммы, дефицит массы тела, нарушение менструального цикла, депрессивное состояние) наблюдалась у 39 из 42 больных опытной и у 26 из 30 больных контрольной групп (см. табл. 2).

Динамика исчезновения симптомов интоксикации представлена в табл. 5.

Как видно из табл. 5, в первые два месяца лечения у больных опытной группы туберкулезная интоксикация исчезла в 82,1% случаев. В контрольной группе в течение этого же срока — в 57,7%. При лечении глутоксимом у больных за более короткий срок, по сравнению с пациентами контрольной группы, наблюдалась нормализация температуры тела, исчезновение кашля и хрипов в легких, нормализация показателей периферической крови, восстановление гормональных нарушений, повышение потенции и улучшение настроения. В первые два месяца у больных опытной группы наблюдалась значительная прибавка в весе (в среднем на 8,9 кг), в контрольной — на 4,7 кг.

В табл. 6 представлена частота и сроки прекращения бактериовыделения в группах наблюдения.

По срокам и частоте негативации мокроты у больных опытной группы, выделяющих чувствительные и, особенно, резистентные к ПТП микобактерии туберкулеза, отмечалось быстрое прекращение бактериовыделения.

При рентгенологическом исследовании через 2 месяца у больных, получавших глутоксим, по сравнению с пациентами контрольной группы, наблюдалось более выраженное рассасывание инфильтратов в легких, перифокальной и перикавитарной инфильтрации, уменьшение размера очагов, частичная регрессия казеозно-пневмонических фокусов.

Нежелательные явления. На фоне лечения глутоксимом у трех больных повышалась температура тела до 37,2 — 37,9 °С. После отмены препарата на 1–2 дня температура нормализовалась. В последующие 3 дня глутоксим назначали в половинной суточной дозе, один раз в сутки. Температурная реакция не возобновлялась. Лечение глутоксимом было продолжено. Ни у одного из 9 больных опытной группы, страдающих хроническим гепатитом, не возникло обострения этого заболевания. В то же время из 5 пациентов с хроническим гепатитом контрольной группы появление симптомов заболевания печени имело место в трех случаях. У этих больных были отменены гепатотоксические препараты, проводилась дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. В 5 случаях курс лечения глутоксимом назначали в связи с появлением медикаментозного гепатита и еще в 6 — с лейкопенией медикаментозного генеза. Исчезновение симптомов поражения печени и нормализация числа лейкоцитов достигалась через 14 — 21 день лечения глутоксимом без отмены

ПТП. В контрольной группе при появлении симптомов медикаментозного поражения печени (2 чел.) и лейкопении (3 чел.) гепатотоксические препараты отменяли. Попытка возобновить терапию этими препаратами вызывала повторное появление гепатотоксических реакций и снижение числа лейкоцитов. Эффективной оказалась терапия глутоксимом при нарушении менструального цикла (в 6 случаях) и при снижении потенции у 5 больных. Подобные гормональные нарушения у пациентов контрольной группы сохранялись на протяжении всего периода интенсивной противотуберкулезной терапии.

Выводы

1. Открытое рандомизированное исследование глутоксима у больных с тяжелым распространенным лекарственночувствительным и лекарст-

веннорезистентным туберкулезом легких продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость препарата.

2. Использование глутоксима позволяет сократить сроки исчезновения симптомов туберкулезной интоксикации, сроки достижения негативации мокроты и обратного развития воспалительного процесса в легких.

3. Назначение глутоксима предупреждает обострение хронического гепатита у больных туберкулезом, ликвидирует симптомы медикаментозного гепатита, лейкопению, нормализует менструальный цикл и повышает потенцию без отмены ПТП.

4. Использование глутоксима в клинике туберкулеза перспективно, особенно у больных тяжелым лекарственнорезистентным туберкулезом с сопутствующим гепатитом вирусного или медикаментозного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколова Г. Б. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких. Автореферат дисс. докт мед наук. М. : 2000; 67.
2. Шмелев Е. И., Чуканов В. И. Применение фторхинолонов при туберкулезе. *Congress Med* 2001; 11: 429–432.

Поступила 27. 11. 01

ГЛУТОКСИМ®

Раствор для инъекций 1% и 3% в ампулах по 1мл и 2 мл
Регистрационное удостоверение № 99/292/5

Представитель нового класса лекарственных веществ — тиопозтинов.

Глутоксим обеспечивает:

- повышение эффективности противотуберкулезной химиотерапии, в том числе при наличии множественной лекарственной резистентности (сокращение сроков исчезновения симптомов туберкулезной интоксикации, достижения негативации мокроты и обратного развития воспалительного процесса в легких);
- возможность непрерывного проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- профилактику осложнений противотуберкулезной химиотерапии (медикаментозный гепатит, лейкопения, нейротоксические эффекты);
- предупреждение послеоперационных осложнений;
- сокращение сроков восстановления качества жизни.

Новые возможности противотуберкулезной химиотерапии достигаются вследствие:

- реставрации системы иммунитета;
- регуляции системных цитопротекторных эффектов, эндогенной продукции интерлейкинов и гемопозитических факторов;
- активации апоптоза инфицированных МБТ макрофагов.

Показания к применению

- Активный туберкулез легких.
- Активный туберкулез внелегочных локализаций.
- Противорецидивные курсы противотуберкулезной химиотерапии.
- Хирургические вмешательства по поводу туберкулеза.

Производитель: ЗАО «ФАРМА ВАМ». 107120, Москва, Костомаровский пер., д.3, стр.1А.
Тел/факс: (095) 363-15-27; <http://www.farmavam.chat.ru>; e-mail: farmavam@rinet.ru;