

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЦИТИНОВОЙ УЛЬТРАЗЭМУЛЬСИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

С.А. Медведев, С.Л.Нарышкина

Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза, директор –
заслуженный врач РФ, д.м.н. проф. В.А.Краснов.

Резюме. Одним из перспективных направлений повышения эффективности лечения и снижения токсичности антибактериальных препаратов является использование лецитиновых ультраэмульсий противотуберкулёзных препаратов. Применена методика лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких с использованием противотуберкулёзных препаратов в виде ультраэмульсии. Получены положительные результаты: в сравнении со стандартным методом лечения сроки купирования симптомов интоксикации сокращаются в 1,8 раза (1,7 и 0,9 месяцев, соответственно), прекращение бактериовыделения достигнуто в 97,2% случаев по сравнению с 89,7% в сроки 1,2 месяца и 1,8 месяцев, соответственно ($P=0,001$); закрытие полостей распада — в 89,1% и 76,0% случаев ($P=0,02$) в сроки 3, 4 и 3,7 месяцев ($P=0,047$), соответственно. Токсических и токсико-аллергических реакций не отмечалось.

Ключевые слова: лёгочный туберкулёз, лецитиновые ультраэмульсии, противотуберкулёзные препараты.

Медведев Сергей Анатольевич – врач 1 терапевтической клиники
Федерального государственного учреждения «Новосибирский научно-
исследовательский институт туберкулеза Федерального агентства по
высокотехнологичной медицинской помощи»; e-mail: Medvedev_SA77@mail.ru.

Нарышкина Светлана Леонидовна – старший научный сотрудник 1 терапевтической клиники, кандидат медицинских наук, врач высшей врачебной категории Федерального государственного учреждения «Новосибирский научно- исследовательский институт туберкулеза Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»; e-mail: NSL65@bk.ru.

В России сохраняется высокая заболеваемость туберкулёзом лёгких, высока доля остропрогрессирующих форм среди впервые выявленных больных. Несмотря на уже имеющийся на сегодняшний день целый комплекс терапевтических мероприятий, повышение эффективности лечения остаётся приоритетной задачей фтизиатрии. Одной из причин неудовлетворительных исходов в терапии лёгочного туберкулёза является плохая переносимость антибактериальных препаратов и частое сочетание туберкулеза и сопутствующими заболеваниями (хронические вирусные гепатиты, заболевания желудочно-кишечного тракта). В результате высокой частоты развития как обратимых, так и не обратимых побочных реакций (ПР) приходится прерывать на длительный срок приём противотуберкулёзных препаратов (ПТП), что снижает эффективность лечения, назначать терапию для купирования ПР, заменять ПТП на препараты резервного ряда, что удорожает лечение и снижает мотивацию больного к излечению. Всё вышеизложенное требует совершенствования применяемых методов интенсивной химиотерапии, режимов лечения, комбинаций ПТП, а также способов их введения, которые позволяют повысить эффективность лечения за счет улучшения переносимости препаратов, снижения частоты побочных реакций [1, 3, 4].

Одним из перспективных направлений в лечении больных туберкулезом легких является использование транспортных возможностей лимфатической системы с региональной доставкой ультраэмульсии антибактериальных препаратов в очаг поражения. Основой для образования ультраэмульсии является, как правило, лецитин (дипальмитоил- α -Е-фосфатидилхолин), обеспечивающий получение достаточно устойчивых соединений, не

обладающий выраженной токсичностью и не дающий побочных эффектов при парентеральном введении. Структура ультраэмульсии предполагает возможность включения в неё как гидрофильных, растворяющихся в водной (внутренней) фазе, так и гидрофобных веществ, ассоциирующихся с липидными слоями липосом [1, 3, 5, 6]. Использование в эксперименте ультраэмульсий противотуберкулезных препаратов показала, что данный метод лечения обеспечивает адресную доставку и создание высоких локальных концентраций их в очаге поражения, пролонгирование времени нахождения препаратов в легочной ткани, снижение токсичности и, соответственно, снижение выраженности побочных эффектов [3].

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость применения ультраэмульсии противотуберкулезных препаратов, вводимых ректально, у больных с впервые выявленным деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 92 впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких. Из них основную группу составили 46 больных, получавших лечение по предложенной методике; группу контроля – 46 больных, которых лечили по стандартному первому режиму химиотерапии. Дизайн исследования – «случай – контроль». Сопоставимость клинических пар производилась по полу, возрасту, распространённости туберкулёзного поражения лёгких, размеру и количеству деструктивных изменений. Критерии невключения в исследование – наличие множественной лекарственной устойчивости возбудителя, болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией, варикозная болезнь прямой кишки в стадии обострения, отказ пациента от участия в исследовании.

Среди больных преобладали мужчины – 67,4%. Средний возраст составил $30,9 \pm 1,65$ лет в основной и $31,6 \pm 1,49$ лет – в группе контроля. Инфильтративный туберкулёз легких зарегистрирован в обеих группах в 89,1% случаев, диссеминированный – в 10,8%. У 25 больных (54,4%) основной

группы и у 24 (52,2%) группы контроля отмечались симптомы туберкулёзной интоксикации. У всех больных процесс в лёгких был деструктивным с бактериовыделением. Первичная лекарственная устойчивость наблюдалась у 45,6% бактериовыделителей основной группы и у 41,3% – группы сравнения. В обеих группах почти в равной пропорции выявлена монорезистентность (23,9% и 21,7%), устойчивость микобактерий туберкулеза к двум противотуберкулёзным препаратам основного ряда (21,7% и 19,5% соответственно). Устойчивость микобактерий к сочетанию изониазид + стрептомицин выявлена в 15,2% случаев в основной группе и в 10,8% – в группе контроля; рифампицин + стрептомицин – в 6,5% и 10,8% случаев, соответственно.

Сопутствующая патология установлена у 31 (67,4%) пациента основной группы и у 29 (63,1%) - группы контроля, в том числе наличие двух и более нозологий регистрировалось в 32,6% и 36,9%, соответственно ($P=0,157, W$). Наличие хронических вирусных гепатитов отмечено у 19 (41,3%) больных основной группы, в группе контроля – у 20 (43,4%), $P=0,375, W$. Таким образом, представленные группы сопоставимы.

Всем больным в условиях стационара проведено полное стандартное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование согласно положению Приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.2003г «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации». Методы статистического исследования, использованные в работе: парный критерий Вилкоксона (W), метод Каплана-Майера (серия выживания), критерий сопряженности Пирсона χ^2 , двухфакторный дисперсионный анализ по Фридману.

В основной группе лечение больных осуществлялось следующим образом: ультраэмульсию лецитина и комплекса противотуберкулёзных препаратов (изониазид – 10 мг/кг веса больного, рифампицин – 600 мг, канамицин – 1,0 г), приготовленных *ex tempore*, вводили больному болюсно ректально, за 1,5 часа до введения больные получали внутрь пиразинамид в

дозе 1,5 г и этамбутол – 1,2-1,6 г натошак. Лечение осуществлялось ежедневно, 5 раз в неделю в течение 3-х месяцев, затем – в интермиттирующем (2 раза в неделю) режиме. Общий срок лечения составил в среднем $5,5 \pm 1,34$ месяцев (90 доз).

Все пациенты группы контроля получали лечение по стандартному первому режиму химиотерапии: изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин (этамбутол) ежедневно. Продолжительность интенсивной фазы составила в среднем $4,3 \pm 0,49$ месяцев (115 доз).

Результаты и обсуждение

Симптомы интоксикации на фоне лечения купированы в $96,0 \pm 0,12\%$ случаев у больных основной группы и в $91,6 \pm 0,19\%$ – группы контроля. Средний срок ликвидации интоксикационного синдрома в основной группе составил $0,9 \pm 0,14$ месяца, в группе контроля – $1,7 \pm 0,26$ месяца, ($P=0,032, W$). То есть, при проведении противотуберкулёзной терапии с использованием ультраэмulsion химиипрепаратов, исчезновение интоксикационного синдрома происходит достоверно быстрее.

На терапевтическом этапе негативация мазка мокроты зарегистрирована у $97,2 \pm 0,2\%$ (35/36) пациентов основной группы, и у $89,7 \pm 0,4\%$ (35/39) – группы контроля ($P=0,317, W$), средние сроки в обеих группах составили $1,2 \pm 0,054$ и $1,8 \pm 0,19$ месяцев, соответственно ($P=0,001, W$). Прекращение бактериовыделения, выявляемое методом посева, у больных в основной группе составило $95,7 \pm 0,03\%$ (44/46 человека), в группе контроля – $89,1 \pm 0,04\%$ (41/46 человек), $P=0,257, W$, средние сроки составили $1,9 \pm 0,16$ и $2,4 \pm 0,16$ месяца в группах, соответственно ($P=0,027, W$). Доли больных с прекращением бактериовыделения в обеих группах были равны, но достижение этих показателей происходило в достоверно ранние сроки в основной группе, чем в группе контроля, что имеет существенное значение для эпидемиологии туберкулеза – больной раньше становится незаразным для окружающих его людей.

Оценка рентгенологической динамики процесса выявила быструю и выраженную регрессию изменений в лёгких при предложенном методе лечения, а так же более частое закрытие полостей распада. К концу интенсивной фазы лечения ликвидация деструктивных изменений в лёгких достигнута в основной группе у 41 больного ($89,1 \pm 0,04\%$), в группе контроля – у 35 ($76,0 \pm 0,06\%$), $P=0,020$, в средние сроки $3,4 \pm 0,18$ и $3,7 \pm 0,16$ месяцев, соответственно ($P=0,041$, W). На терапевтическом этапе лечения значительное улучшение достигнуто в основной группе у 41 больного ($89,1 \pm 0,046\%$), в группе контроля – у 35 ($76,0 \pm 0,06\%$), $P=0,020$, W.

Темпы прекращения бактериовыделения, определенные методом посева у пациентов, и темпы ликвидации деструктивных изменений в обеих группах представлены на рис. 1.

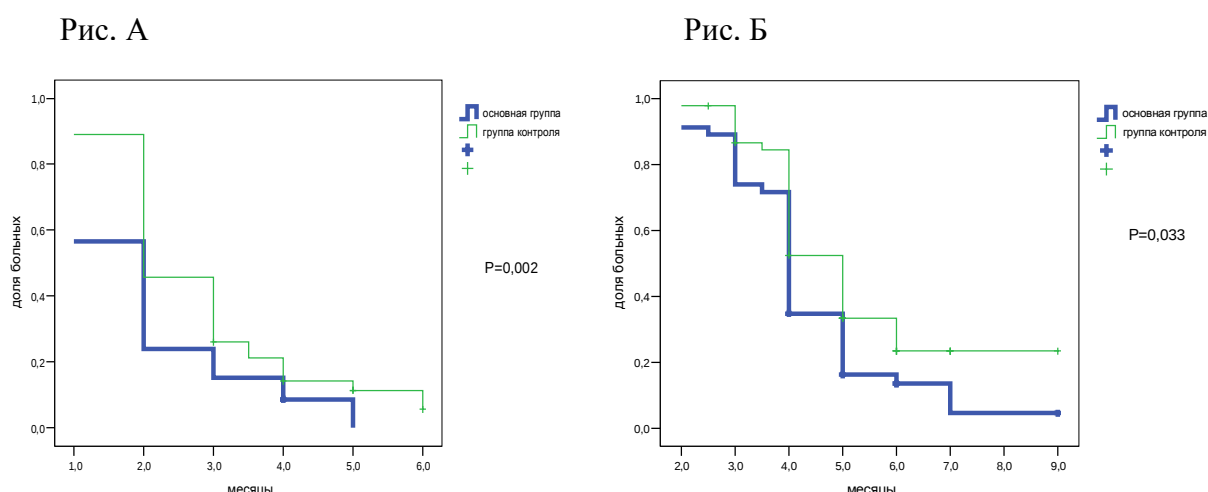


Рис. 1. Темпы прекращения бактериовыделения (рис. А) и ликвидации деструктивных изменений (рис. Б) у больных в основной группе и группе контроля. Использован метод статистического анализа Каплана-Майера.

Побочные реакции на противотуберкулезные лекарственные средства возникли в процессе лечения у 3-х (6,5%) больных основной и 19-ти (41,3%) контрольной группы ($P<0,001$, W), в том числе во второй группе у 6-ти (13,0%) пациентов реакции непереносимости зарегистрированы на несколько препаратов. В основной группе все побочные реакции были устранимы и не потребовали отмены препарата, тогда как в группе сравнения 10 (21,7%)

больным потребовался произвести подбор другого противотуберкулёзного препарата (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика побочных реакций на противотуберкулёзные препараты в наблюдаемых группах больных

Примечание: * Использован критерий сопряженности Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность.

Для определения гепатотоксичности применяемых способов химиотерапии произведено сравнительное изучение в динамике уровня трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ, АСТ) как маркёров цитолитического синдрома печени на фоне лечения пациентов в обеих клинических группах.

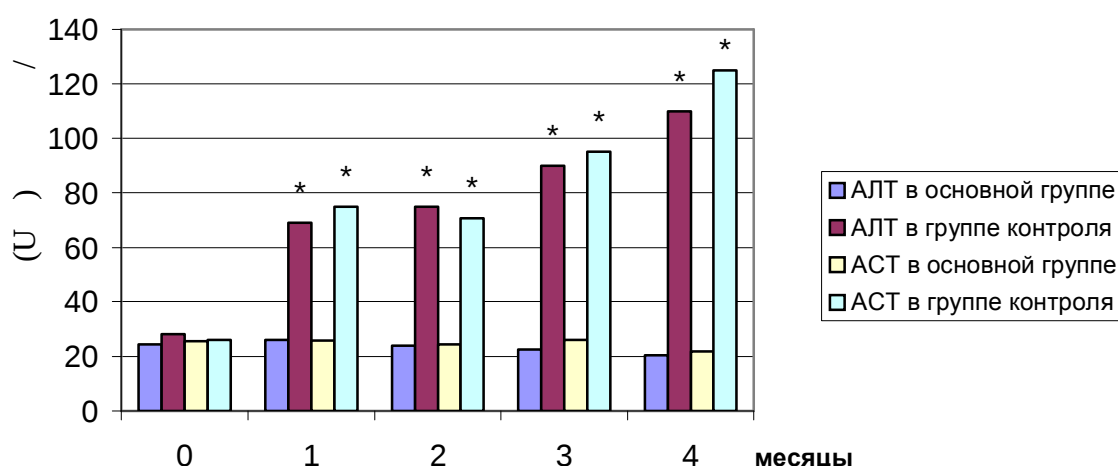


Рис. 2. Динамика уровня аминотрансфераз сыворотки крови у больных в наблюдаемых группах.

Примечание: знаком «*» отмечены статистически значимые отличия, $p < 0,01$ (использован двухфакторный дисперсионный анализ по Фридману).

При стандартной химиотерапии гипераминотрансфераземия сохранялась на всём протяжении интенсивной фазы с постепенным и постоянным ростом ее уровня, тогда как при лечении по предложенной методике данный показатель оставался на весь период терапии на одном уровне (рис. 2). Трёхкратное увеличение уровня трансаминаз в группе контроля зарегистрировано у 7 (15,2%) человек, пятикратное – у 4 (8,7%), что потребовало перерывов в лечении. Использование противотуберкулёзных препаратов в виде ультраэмульсии позволяет полностью избежать гепатотоксических реакций.

Лимфотропные свойства веществ, ведущие к преимущественному накоплению их в лимфатической системе, сочетаются с лизосомотропными свойствами. Следовательно, придание модифицированному химиопрепарату лимфотропных свойств за счет включения в ультраэмульсии или агрегации с высокомолекулярным носителем ведет к внутриклеточному накоплению препарата, обеспечивая воздействие на вне- и внутриклеточно локализованные микобактерии туберкулёза как в очаге поражения, так и в системе мононуклеарных фагоцитов [1, 2, 4, 5]. Реализация лизосомотропных свойств ультраэмульсии противотуберкулезных препаратов способствует снижению токсичности, так как внутриклеточное разрушение микровезикул происходит постепенно, что препятствует созданию критических концентраций лекарственного препарата в крови [2, 3, 7].

Таким образом, основываясь на достаточно богатом положительном опыте доклинического изучения ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов и на результатах проведённого нами клинического исследования, доказана высокая эффективность и хорошая переносимость ректального способа введения ультраэмульсии ПТП в терапии деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулёза лёгких у впервые выявленных больных, что позволяет рекомендовать предложенный способ для практического применения во фтизиатрии.

EFFICIENCY OF LECITHIN ULTRA EMULSION OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH FIRST REVEALED LUNG TUBERCULOSIS

S.A. Medvedev, S.L. Narishkina

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

Abstract. Lecithin ultra emulsion of anti-tuberculosis drugs is a promising method in treatment of patients with destructive lung tuberculosis. We obtained positive results. Compared with standard treatment method, lecithin ultra emulsion decreased cupping period of intoxication symptoms by 1.8 times (1.7 and 0,9 months respectively). Bacterial cessation was reached in 97.2% in comparison with 89.7%

during the period of 1.2 and 1.8 months respectively ($P=0,001$), cavity closure was reached in 89.1% and 76.0% of cases ($P=0.02$) during the period 3, 4 and 3.7 month ($P=0.047$) respectively. Toxic or toxic-allergic reactions were not observed.

Key words: lung tuberculosis, lecithin ultra emulsion of anti-tuberculosis drugs

Литература

1. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Чехонин В.П., Жирков Ю.А. Липосомальные формы антрациклиновых антибиотиков // Биомедицинская химия. – 2004. – Т.50, Вып.5. – С. 411-419.
2. Голышевская В.И., Селищева А.А., Мартынова Л.П. Оценка эффективности действия липосомальной формы изониазида в отношении различных видов микобактерий *in vitro* // Проблемы туберкулеза. – 2006. – №8. – С.61-64.
3. Курунов Ю.Н., Каледин В.И., Матиенко Н.А. Изучение эффективности антибактериальных препаратов, заключенных в липосомы, при лечении экспериментального туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 1982. – № 10. – С. 23-27.
4. Трошкина О.А., Салина Е.Г., Сорокоумова Г.М. и др. Влияние липосом на рост и чувствительность *M. smegmatis* к изониазиду // Прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – Т.43, №1. С.47-52.
5. Semple S.C; Narasym T.O. Immunogenicity and rapid blood clearance of liposomes containing polyethylene glycol-lipid conjugates and nucleic acid // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2005. – Vol. 312. – P. 1020.
6. Wang X.Y., Ishida T.I. Influence of the physicochemical properties of liposomes on the accelerated blood clearance phenomenon in rats // J. Cont. Release. – 2005. – Vol.104. – P. 91.
7. Martin H. Ellbogen Efficacy of Liposome-encapsulated Ciprofloxacin Compared to Ciprofloxacin and Ceftriaxone in a Rat Model of Pneumococcal Pneumonia //Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2003. – Vol. 47, № 10. – P. 3343-3344.