

ПРЕПАРАТЫ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А. В. МОРДЫК¹, О. Г. ИВАНОВА¹, Л. А. НАГИБИНА², С. В. СИТНИКОВА²

SUCCINIC ACID PREPARATIONS IN THE COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

A. V. MORDYKH¹, O. G. IVANOVA¹, L. A. NAGIBINA², S. V. SITNIKOVA²

¹ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России

²КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», г. Омск

В простом проспективном исследовании изучена эффективность применения реамберина для профилактики лекарственных гепатитов, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов у 144 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы: основную (в течение 1-2 нед. лечения получивших курс реамберина) и группу сравнения (не получавших реамберин). В основной группе купирование симптомов интоксикации (по лейкоцитарному индексу интоксикации на 35,3%) происходило в более короткие сроки, реже (16,6 против 36%) отмечали развитие лекарственных гепатитов, течение которых было более благоприятным. Эффективность лечения в основной группе была выше, чем в группе сравнения, как по критерию «закрытие полостей распада» (на 30,2%), так и по критерию «прекращение бактериовыделения» (на 24,8%), в том числе у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – на 13,9% чаще отмечено закрытие полостей распада и на 27,8% чаще регистрировали прекращение бактериовыделения, реже наблюдали трансформацию в фиброзно-кавернозный туберкулез. Полученные данные позволяют рекомендовать применение реамберина как средства профилактики лекарственных гепатитов, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов в период адаптации пациента к химиотерапии (1-2 нед. лечения).

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез, нежелательные побочные реакции, лекарственные поражения печени, реамберин.

A simple prospective investigation studied the efficacy of reamberine used to prevent antituberculosis drug-induced hepatitis in 144 patients with new-onset infiltrative pulmonary tuberculosis who were divided into 2 groups: 1) those who received a 1-2-week reamberine cycle (a study group) and 2) those who did not (a comparison group). In the study group, arrest of the symptoms of intoxication (by the leukocyte index by 35.3%) occurred in a shorter periods; drug-induced hepatitides, whose course was more favorable, were noted to develop less commonly (16.6 versus 36%). In the study group, therapeutic effectiveness was higher than that in the comparison group in terms of both the decay cavity closure index (by 30.2%) and the bacterial cessation index (by 24.8%), including in patients with multidrug-resistant in the pathogen, decay cavities were closed 13.9% more frequently and bacterial excretion cessation was seen 27.8% more often; transformation to fibrocavernous tuberculosis was also observed less commonly. The findings allow one to recommend the use of reamberine as an agent for the prevention of hepatitis caused by the intake of antituberculosis drugs during patients' adaptation to chemotherapy (1-2 weeks of treatment).

Key words: infiltrative tuberculosis, adverse reactions, drug-induced liver injury, reamberine.

Важной задачей современной фтизиопульмонологии является повышение качества лечения впервые выявленных больных. Один из путей решения этой проблемы – терапия сопровождения, которая предполагает назначение методов и средств, способствующих улучшению переносимости противотуберкулезной химиотерапии [4, 5]. Нежелательные побочные реакции (НПР) на прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) первого ряда развиваются в 8-61% случаев, при использовании резервных препаратов – в 92% случаев [2]. В структуре НПР одно из первых мест занимают лекарственные поражения печени, частота которых колеблется в широких пределах – от 7 до 74% [5, 7, 11]. Гипоксия – типовой патологический процесс, ведущий патогенетический фактор развития НПР на прием ПТП [4], характеризуется несоответствием энергопотребности клеток

энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования [6]. Для улучшения энергетического статуса клеток могут быть использованы фармакологические препараты-антигипоксанта [6, 9, 10]. Широкое практическое применение в качестве антигипоксантов находят препараты, поддерживающие активность сукцинатдегидрогеназного и сукцинатоксидазного звена – FAD-зависимого звена цикла Кребса, которое при гипоксии угнетается позднее NAD-зависимых дегидрогеназ и может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене сукцината (янтарной кислоты) [7-9, 11]. С учетом вышеизложенного сочли возможным предположить, что использование производных янтарной кислоты (реамберин) в период адаптации к противотуберкулезной терапии (1-3 нед.

основного курса лечения) может способствовать предупреждению развития лекарственных поражений печени.

Цель исследования – оценить эффективность применения производных янтарной кислоты (реамберин) для профилактики лекарственных поражений печени, обусловленных приемом ПТП, провести анализ результатов лечения больных, получавших реамберин.

Материалы и методы

Простое, проспективное исследование проводили на базе Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 г. Омска. В исследование были включены 144 больных с впервые выявленным туберкулезом легких в соответствии с критериями включения/исключения. Критерии включения: наличие впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких, возраст пациента – 18-50 лет, лечение в стационаре, наличие информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие изменений функциональных проб печени (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, конъюгированный билирубин). Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 50 лет, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, участие пациента в другом исследовании, наличие у пациента ВИЧ-инфекции, злокачественных новообразований, болезней крови, психических болезней, системных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.), наличие хронического вирусного гепатита. Пациенты, включенные в исследование, рандомизированы в группы методом «копия-пара» – в группы набирали пациентов со сходными признаками, при распределении учитывали возраст, пол пациента, характер туберкулезного процесса (распространенность поражения, наличие распада легочной ткани, бактериовыделения). Основную группу (ОГ) составили 72 больных, которым в течение первых двух недель основного курса химиотерапии был назначен реамберин; группу сравнения (ГС) – 72 пациента, получавших стандартную терапию. В ОГ и ГС 50 (69,4%) пациентов были лица мужского пола, 22 (30,6%) – женского ($\chi^2 = 0,033$; $p = 0,856$). Сред-

ний возраст больных составил $29,0 \pm 3,2$ года – в ОГ, $30,5 \pm 2,1$ года – в ГС ($t = -0,392$; $p = 0,696$). Характеристика туберкулезного процесса у больных в группах сравнения представлена в табл. 1. Согласно данным, представленным в табл. 1, достоверных различий по характеру туберкулезного процесса у пациентов в группах сравнения не выявлено. Повышение температуры тела отмечено у 28 (38,9%) больных ОГ (у 12 – субфебрильная, у 16 – фебрильная); в ГС – у 29 больных (14 – субфебрильная, 15 – фебрильная). Средние величины температуры тела у пациентов ОГ до начала лечения составили $37,8 \pm 1,2^\circ\text{C}$, в ГС – $37,9 \pm 0,8^\circ\text{C}$ ($t = -0,069$; $p = 0,945$).

Сопутствующую патологию (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, артериальная гипертензия) имели 20 (27,8%) больных в ОГ, 22 (30,5%) – в ГС, ($\chi^2 = 0,034$; $p = 0,86$). Всем пациентам ОГ проводили клиническое, лабораторное [общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, конъюгированный билирубин, АлАТ, АсАТ, тимоловая проба)], рентгенологическое обследование до начала курса реамберина и далее каждые 2 мес.; пациентов ГС обследовали по аналогичной схеме. Бактериологическая диагностика включала методы люминесцентной микроскопии, Bactec MGIT, культуральный метод, ПЦР. Лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) определяли с помощью непрямого метода абсолютных концентраций в соответствии с Приказом № 109 Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ СР) от 21 марта 2003 г. Для оценки тяжести состояния больных и определения степени интоксикации рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я. Я. Кальф-Калифа [3]. В норме ЛИИ по этой формуле составляет от 0,5 до 1,5 усл. ед. ($1,0 \pm 0,5$ усл. ед.).

Все больные в группах сравнения получали лечение согласно основным положениям приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.03 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Основной курс лечения начинали со схемы I или III режима химиотерапии, далее, через 2-3 нед., после получения результата исследования мокроты методом Bactec MGIT, в за-

Таблица 1

Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование

Группы больных	Характеристика туберкулезного процесса					
	Объем поражения			Фазы распада (абс., %)	Бактериовыделение (абс., %)	МЛУ (абс., %)
	1-2 сегмента (абс., %)	Доля (абс., %)	Более доли (абс., %)			
ОГ (n=72)	21 (29,2)	33 (45,8)	18 (25)	45 (62,5)	52 (72,2)	12 (16,7)
ГС (n=72)	19 (26,4)	32 (44,3)	19 (26,3)	46 (63,8)	53 (73,6)	18 (25)
χ^2	0,035	0,000	0,000	0,000	0,000	0,310
p	0,850	1,000	1,000	1,000	1,000	1,050

Примечание: критическое значение критерия χ^2 при числе степеней свободы – 1 и $p < 0,05$ равно 3,8.

висимости от наличия или характера лекарственной устойчивости МБГ, либо индивидуализировали схему лечения (при моно-, полирезистентности МБГ), либо осуществляли регистрацию на IV режим химиотерапии. В ОГ I режим химиотерапии был назначен 54 (75%) больным, III режим – 18 (25%), 10 (13,9%) пациентам проведена модификация режима с добавлением резервных препаратов после выявления полирезистентности МБГ, на IV режим после установления множественной лекарственной устойчивости МБГ зарегистрировано 12 (16,7%) больных. В ГС I режим химиотерапии был назначен 56 (77,8%) больным, III режим – 19 (26,4%), 11 (15,3%) больным проведена модификация режима, на IV режим зарегистрировано 18 (25%) больных ($\chi^2 = 0,31$; $p = 1,05$). Больше число пациентов, зарегистрированных на IV режим в ГС, объясняется более частыми и длительными перерывами в лечении, связанными с развитием НПР на прием ПТП, по сравнению с ОГ.

Больным в ОГ на 2-3-й нед. лечения назначали реамберин, схема применения которого предполагала внутривенное введение 400 мл 1,5% 3 раза в неделю, курс лечения составил 7-10 процедур (в среднем 3 нед.). Реамберин – меглюмина натрия сукцинат, сбалансированный полиионный раствор (Полисан, Россия, ЛСР № Р N001048/01, дата регистрации 06.09.2007 г.), наряду с антигипоксантами активностью, обусловленной сукцинатом, обладает дезинтоксикационными и антиоксидантными свойствами (за счет активации ферментативного звена антиоксидантной системы) [7, 9]. Форма выпуска – 1,5% раствор во флаконах по 200 и 400 мл [9]. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 мес., по истечении которых оценивали эффективность лечения по критериям «закрытие полостей распада», «прекращение бактериовыделения», принимая во внимание улучшение общего состояния больного и положительную динамику изменений при рентгенологическом исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов прикладных статистических программ Biostat и Statistica 6.0. Началу расчетов предшествовало определение характера распределения. Поскольку характер распределения соответствовал критериям нормального, рассчитывали показатели описательной статистики [среднее (M), ошибка среднего (m), стандартное отклонение (σ)]; сравнение величин показателей в группах выполняли с использованием критерия χ^2 , парного и непарного критериев Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных ОГ в динамике на фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение величины ЛИИ на 35,3% в сравнении с исходными данными

(табл. 2). У больных ГС ЛИИ за тот же временной период увеличился на 17%. Продолжительность лихорадочного периода у пациентов ОГ составила $3,2 \pm 0,3$ нед., в ГС – $5,3 \pm 0,6$ нед. ($t = -5,270$; $p = 0,001$). В результате лечения с применением реамберина у всех больных ОГ отмечено улучшение общего состояния, нормализовались сон, аппетит, отмечены положительные сдвиги в гемограмме. Полученные данные позволяют утверждать, что использование реамберина для коррекции эндогенной интоксикации у больных туберкулезом дает положительный результат, улучшая функцию органов детоксикации.

При сравнении величин показателей функциональных проб печени у пациентов ОГ после курса реамберина отмечено снижение уровня АлАТ на 35%, в ГС – на 23,8% ($p < 0,05$). В ОГ отмечено незначительное снижение уровня общего (на 12,2% от исходных цифр) и конъюгированного билирубина (на 9,0%) ($p > 0,05$). В ГС, напротив, отмечено увеличение содержания общего (на 44,5%) и конъюгированного билирубина (в 2 раза) ($p = 0,04$). У 26 (36%) больных ГС к 6-8-й нед. наблюдения развился токсический гепатит с 3-кратным у 18 (69,2%) и 5-кратным у 8 (30,7%) больных повышением уровня трансаминаз. У 5 (19,2%) пациентов токсический гепатит протекал с преобладанием явлений холестаза, у остальных (80,8%) – с преобладанием явлений цитолиза. Увеличение уровня аминотрансфераз в 1,5-2,0 раза регистрировали у 18 (25,0%) больных ГС, всем проводили дезинтоксикационную терапию (глюкозо-солевые

Таблица 2

Динамика показателей функциональных проб печени и ЛИИ на фоне приема препарата реамберин у пациентов в группах сравнения

Показатель	Группы сравнения	
	ОГ $M \pm m$	ГС $M \pm m$
АлАТ-1, АлАТ-2 Е/л	$28,0 \pm 2,3$ $18,2 \pm 2,4^*$	$26,5 \pm 3,4$ $27,8 \pm 2,6^*$
АсАТ-1 АсАТ-2 Е/л	$22,2 \pm 1,3$ $14,2 \pm 1,4^*$	$24,4 \pm 1,5$ $34,5 \pm 1,2^*$
ОБ-1 ОБ-2 мкмоль/л	$8,2 \pm 2,3^*$ $7,2 \pm 1,8$	$8,3 \pm 2,8$ $12,0 \pm 1,3^*$
КБ-1 КБ-2 мкмоль/л	$2,2 \pm 0,3^*$ $2,0 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,2$ $4,5 \pm 0,4^*$
ЛИИ 1 ЛИИ 2 усл. ед.	$1,90 \pm 0,76$ $1,23 \pm 0,15^*$	$1,75 \pm 0,67$ $2,05 \pm 0,80$

Примечание:

* достоверные различия в показателях, $p < 0,05$;

1 – показатель до начала курса лечения,

2 – показатель на 6-8-й нед. лечения,

ОБ – общий билирубин, КБ – конъюгированный билирубин.

растворы) и назначали гепатопротекторы из разных групп, у 5 – были отменены химиопрепараты в связи с дальнейшим улучшением показателей. В ОГ лекарственный гепатит с развернутой клинической картиной и 3-кратным повышением уровня трансаминаз наблюдали лишь у 4 больных, еще у 12 (16,6%) было отмечено нарастание уровня АлАТ в 1,5-2,0 раза от верхней границы нормы, которое было купировано назначением повторного курса реамберина, без отмены химиопрепаратов.

В ОГ по завершении 6 мес. химиотерапии абациллированы 50 (96,5%) бактериовыделителей, что на 24,8% больше, чем в ГС – 34 (64,2%) ($\chi^2 = 14,86$; $p = 0,001$). В том числе абациллирование достигнуто у 9 (75,0%) больных туберкулезом с МЛУ МБТ ОГ, в ГС – у 11 (61,1%) ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,953$). Закрытие полостей распада к окончанию периода наблюдения зарегистрировано у 39 (86,7%) больных ОГ и у 26 (56,5%) в ГС ($\chi^2 = 4,038$, $p = 0,04$), в том числе у 5 (50%) из 10 больных ОГ и у 4 (22,2%) из 17 пациентов ГС (больных туберкулезом с МЛУ МБТ, имеющих на момент начала лечения признаки деструкции легочной ткани) ($\chi^2 = 0,196$; $p = 0,658$). Отсутствие достоверных различий результатов лечения больных в группах сравнения, вероятно, связано с малой численностью выборки и требует более тщательной проверки в следующих исследованиях. Рассасывание и уплотнение ранее имевшихся изменений в легких произошло у 60 (83,3%) больных ОГ и у 48 (66,7%) – ГС ($\chi^2 = 4,48$; $p = 0,03$). Прогрессирование процесса отмечено у 10 (13,9%) больных ГС (в ОГ таковые отсутствовали), отсутствие эффекта от проводимого лечения наблюдали у 8 (11,1%) больных ОГ и у 20 (27,8%) в ГС ($\chi^2 = 5,36$; $p = 0,02$). Трансформацию в фиброзно-кавернозный туберкулез легких наблюдали у 4 (5,5%) больных ОГ и у 16 (22,2%) – ГС.

Заключение

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют утверждать, что применение реамберина в 1-3 нед. основного курса лечения (период адаптации) способствует улучшению самочувствия пациента, более быстрому купированию явлений интоксикации. В группе пациентов, получавших реамберин, достигнуты более высокие результаты лечения как по критерию «закрытие полостей распада» (на 30,2%), так и по критерию «прекращение бактериовыделения» (на 24,8%) ($p < 0,05$). У больных туберкулезом с МЛУ МБТ на 13,9% чаще отмечено закрытие полостей распада и на 27,8% чаще регистрировали прекращение бактериовыделения, что связано, прежде всего, с возможностью проведения полноценной химиотерапии без перерывов в лечении из-за снижения частоты НПР (лекарственных поражений печени). Полученные данные позволяют рекомендовать применение реамберина как средства профилактики и лечения

лекарственных гепатитов, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов в период адаптации пациента к химиотерапии (1-3 нед. лечения), а также включать препарат в схему детоксикационной терапии с учетом выраженности детоксицирующего, антиоксидантного и антигипоксантажного эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина (очерк). Пособие для врачей. – СПб., 2005. – 4 с.
2. Иванова Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом // Туб. – 2011. – № 6. – С. 60-69.
3. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его прогностическом значении // Врач. дело. – 1941. – № 1. – С. 31-36.
4. Мордык А. В. Патогенез и обоснование способов коррекции кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Омск, 2008. – 43 с.
5. Мордык А. В., Березников А. В., Конев В. П. Лекарственные поражения печени с упорным течением и недостаточным ответом на терапию: результаты ведомственной экспертизы и клинических наблюдений // Пробл. туб. – 2010. – № 4. – С. 43-47.
6. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Заплутанов В. А. и др. Антигипоксанты в современной клинической практике // Клин. медицина. – 2012. – № 9. – С. 6-12.
7. Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия реамберина, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) // Антибиот. и химиотерапия. – 2011. – Т. 56, № 1-2. – С. 12-16.
8. Суханов Д. С., Оковитый С. В. Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулезными препаратами: Учебное пособие. – СПб., 2012. – 64 с.
9. Трибунская О. В. Антигипоксант в практике противотуберкулезного стационара // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. – 2006. – № 1. – С. 210-211.
10. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н. и др. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени // Consilium medicum (Гастроэнтерология). – 2009. – № 1. – С. 27-31.
11. Яковлев А. Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. Практические рекомендации. – СПб., 2011. – 32 с.
12. Adhvaru M. R., Reddy N. M., Vakharia B. C. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: A novel integrative approach // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 30. – P. 1431-1446.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мордык Анна Владимировна
ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой
фтизиатрии и фтизиохирургии,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел./факс: 8 (83812) 40-45-15, 8 (3812) 23-46-32.

Поступила 23.04.2014

РЕАМБЕРИН®



- ВОСПОЛНЯЕТ СУБСТРАТЫ ЦИКЛА КРЕБСА
- ОКАЗЫВАЕТ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКОЕ, АНТИОКСИДАНТНОЕ И ДЕТОКСИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
- ПОВЫШАЕТ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Форма выпуска

Раствор для инфузий 1,5% в бутылках по 200 или 400 мл или в контейнерах полимерных по 250 или 500 мл.

Показания к применению

Реамберин применяют у взрослых и детей с 1 года в качестве антигипоксического и дезинтоксикационного средства при острых эндогенных и экзогенных интоксикациях различной этиологии.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость, состояние после черепно-мозговой травмы, сопровождающееся отеком головного мозга, выраженные нарушения функции почек, беременность, период лактации.

Рег. № 001048/01

 ПОЛИСАН

ЗАПУСТИ ПО-НОВОМУ

Сбалансированный состав
электролитов и сукцината
для инфузии и детоксикации

мы создаём
УНИКАЛЬНОЕ



www.reamberin.ru

ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»
Россия 192102, Санкт-Петербург
ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А
тел: +7(812) 710-82-25
факс: +7(812) 764-62-84
www.polysan.ru