

Оценка эффективности гепатозащитного действия комбинации протекфлазида и эрбисола при проведении интенсивной 5-месячной полихимиотерапии больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких

А.Е. Ключков

Донецкий государственный медицинский университет

Антибактериальная терапия несомненно, играет ведущую роль в лечении больных деструктивным туберкулезом легких (ДТЛ) с активным выделением микобактерий, т.е. так называемым билиарным туберкулезом [3]. За последние годы определенному пересмотру подверглись схемы интенсивности и режимов химиотерапии у больных ДТЛ. При этом сроки непрерывного назначения антибактериальных препаратов у данного контингента несколько сокращены. Так при лечении больных впервые выявленным ДТЛ сроки введения химиопрепаратов уменьшались с 10-12 мес. до 6-8 мес., т.е. в 1,5-1,7 раза, хотя все же остаются весьма длительными [3, 4].

Для клинической практики в настоящее время разработаны и считаются наиболее эффективными режимы химиотерапии впервые выявленного ДТЛ, которые состоят из четырех противотуберкулезных препаратов, реже их число повышается до пяти. Наиболее эффективными для практического применения в настоящее время считаются такие противотуберкулезные препараты, как рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин [3, 4, 5]. В настоящее время умеренно интенсивные режимы химиотерапии ДТЛ применяются преимущественно в первые 2-3 месяца лечения (так называемая интенсивная фаза химиотерапии), после чего в последующие 3-6 мес. лечения (период «долечивания» пациента) назначаются только 2-3 препаратов при общей продолжительности всего курса химиотерапии от 6 до 8 месяцев [4, 5].

Однако неоднократно предпринимались попытки сократить сроки проведения химиотерапии больных туберкулезом, однако уменьшение продолжительности введения антибактериальных препаратов при лечении больных впервые выявленным ДТЛ, как правило, в отдаленном периоде (от 2 до 6-8 лет после завершения лечения) обуславливали реактивацию туберкулезного процесса, причем у 6-24% обследованных возникали бациллярные рецидивы [6].

Гораздо более удачной оказалась попытка решения проблемы сроков лечения впервые выявленных больных ДТЛ за счет усиления интенсивности режима химиотерапии, а именно увеличения количества применяемых за один день препаратов до 5 и проведения на всем или почти на всем протяжении курса лечения (4-5 мес.) многокомпонентных (из 5 и даже 6 противотуберкулезных препаратов) режимов химиотерапии [1, 5]. Сообщается, что использование ежедневно 5 противотуберкулезных препаратов на протяжении от 3 до 5,4 мес в стационаре с последующим амбулаторным этапом, когда пребывание больных в стационаре было менее 5 мес., приводило к быстрым и значительным клиническим результатам [1]. Отмечено, что весьма быстро, уже через 10-20 дней от начала проведения интенсивной полихимиотерапии, резко снижалась массивность бактериовыделения порядка $1,54 \pm 0,1$ мес [1, 5].

Отмечено существенное ускорение рассасывания инфильтратов и мягкоочаговых образований в легких, уменьшение размеров каверн и участков легочной деструкции, рассасывания перикавернозной инфильтрации, отторжения казеозных масс, содержащихся в полостях распада с последующим заживлением каверн [1].

Авторы подчеркивают, что высокая частота и быстрые сроки заживления каверн, быстрое абациллирование больных, преобладание процессов рассасывания казеозно-инфильтративных масс, а также рубцевание поражений с образованием минимальных остаточных изменений, отсутствия развития устойчивости микобактерий к применяемым препаратам, позволяют считать разработанный метод лечения больных впервые выявленным ДТЛ весьма эффективным и перспективным [1, 5].

Однако проведение столь массивной ежедневной химиотерапии, в том числе с применением препаратов, оказывающих гепатотоксическое действие (изониазид, рифампицин, пиразинамид) и диспептические проявления (этамбутол, этионамид) требует дополнительной разработки мероприятий, которые способствовали бы профилактике поражений печени при проведении интенсивной полихимиотерапии.

При разработке данной проблемы мы посчитали целесообразным изучить эффективность комбинации двух отечественных препаратов – протекфлазида и эрбисола как средств гепатозащитной терапии при лечении больных впервые выявленным ДТЛ.

Цель работы – изучение эффективности комбинации протекфлазида и эрбисола как средства гепатозащитного действия при проведении полихимиотерапии больных впервые выявленным ДТЛ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 64 больных с впервые выявленным ДТЛ в возрасте от 18 до 55 лет (мужчин 42, женщин 22), которые подвергались интенсивному курсу полихимиотерапии с применением изониазида, рифампицина, пиразинамида, стрептомицина, этамбутола при ежедневном использовании всех 5 препаратов. Лечение осуществлялось в условиях специализированного противотуберкулезного стационара. Как дозы, так и пути введения противотуберкулезных препаратов были общепринятыми. При этом согласно имеющимся рекомендациям [1] для обеспечения постоянно высоких концентраций указанных препаратов в крови, а также создания нескольких типов их концентраций в крови и местных очагов поражения в легких, и с целью уменьшения вероятности возникновения нежелательных побочных эффектов, в том числе со стороны печени, противотуберкулезные препараты вводились не одновременно, а равномерно на протяжении суток – утром, днем и вечером, причем суточная доза каждого из этих препаратов вводилась за один прием. Общая продолжительность проведения полихимиотерапии составляла от 4 до 5,5 месяцев, в среднем $4,6 \pm 0,2$ мес.

По случайному признаку было сформировано 2 группы – основная (33 больных) и сопоставления (31 пациент), которые рандомизованы по полу, возрасту и характеру патологических изменений в легких. Характер проводимой полихимиотерапии в обеих группах был одинаковым. Кроме того, пациенты основной группы дополнительно

получали протеклазид и эрбисол как средства гепатозащитного действия. Эрбисол назначали по 2 мл 2 раза в день внутримышечно на протяжении 1 месяца, в дальнейшем по 2 мл 1 раз в день еще 3-4 месяца (до завершения курса полихимиотерапии). Протеклазид вводили больным внутрь по 10 капель 3 раза в день на протяжении 1 месяца, далее по 6-8 капель 3 раза в день еще 3-4 месяца, т.е. до окончания курса антибактериальной терапии. Выбор препаратов определялся их естественным происхождением и четко выраженным гепатозащитным действием, а также практическим отсутствием каких-либо нежелательных эффектов [2].

Функциональное состояние печени оценивали на основании общепринятых клинико-лабораторных показателей: билирубин, его фракции, осадочные реакции – сулемовая и тимоловая пробы, активность сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ, экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы – ЩФ и гаммаглутамилтранспептидазы – ГГТП. Кроме того, определяли общую активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови и ее изоферментный спектр методом электрофореза в полиакриламидном геле на аппарате ПФФ-3.

Полученные данные и их анализ

В результате проведенных исследований было установлено, что до начала проведения полихимиотерапии у обследованных больных обеих групп были умеренно выраженные нарушения функциональных проб печени, по всей видимости, связанные с наличием интоксикации. Действительно, при нормальном общем уровне билирубина у подавляющего большинства обследованных (у 59 пациентов, т.е. 92,2%) у многих из них (48 чел., 75%) был достоверно повышено содержание связанной (прямой) фракции билирубина в пределах 6,6-9,8 мкмоль/л, что свидетельствовало об определенных нарушениях пигментного обмена. У 5 (7,8%) пациентов было увеличено содержание как общего билирубина (в пределах 29,6-40,2 мкмоль/л) так и его связанной фракции (18,4-20,6 мкмоль/л), что свидетельствовало о более выраженных нарушениях билирубинового обмена у этих больных. Уровень непрямого (свободного) билирубина практически у всех обследованных нами пациентов был в пределах нормы (табл. 1).

Умеренное повышение активности АлАТ отмечено до начала лечения у 23 (36,0%) больных (в пределах 0,95-1,25 мкмоль/ч.л), повышение активности АсАТ – у 18 (28,1%), пациентов (в пределах 0,7-1,1 мкмоль/ч.л). Повышение тимоловой пробы (6-9 ед.) было отмечено у 18 (28,1%) больных. Имело место также повышение содержания «печеночных» изоферментов ЛДГ 4+5 у 25 (39%) пациентов в пределах 7,8 –10,5% ($P < 0,05$). В целом в обеих группах средние показатели функциональных проб печени были одинаковы ($P > 0,1$), что свидетельствует об однотипности изученных групп больных в плане исходного состояния печени (табл. 1).

Повторное обследование показало, что в основной группе полихимиотерапии не отмечено существенного ухудшения биохимических показателей – общий уровень билирубина оставался в пределах нормы, фракция связанного (прямого) билирубина сохранялась умеренно повышенной, но без дальнейшего видимого ухудшения. Таким образом, включение эрбисола и протеклазида в комплексе лечебных препаратов при интенсивной полихимиотерапии способствует профилактике дальнейшего ухудшения функционального состояния печени у больных деструктивным туберкулезом легких в ходе проведения интенсивности курса полихимиотерапии.

Таблица 1.

Некоторые биохимические показатели у больных деструктивным туберкулезом легких до начала лечения ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Норма	Группа больных		P
		основная (n = 33)	сопоставления (n = 31)	
Билирубин (мкмоль/л) прямой непрямой общий	2,0-3,5	9,8±0,35	10,1±0,5	>0,1
	10,0-16,6	11,2±0,4	11,0±0,5	>0,1
	12,0-20,0	21,0±0,8	21,1±0,7	>0,1
АлАТ (ммоль/ч.л)	0,3-0,68	0,72±0,06	0,71±0,05	>0,1
АсАТ (ммоль/ч.л)	0,22-0,54	0,56±0,05	0,54±0,04	>0,1
Тимоловая проба (ед.)	0 - 5	5,2±0,2	5,1±0,15	>0,1
ЛДГ ₄₊₅ (%)	4,9-7,1	7,3±0,3	7,2±0,25	>0,1

Примечание : в табл. 1 и 2 показатель P вычислен между основной группой и группой сопоставления.

Изученные функциональные пробы печени в основной группе пациентов (которая получала в качестве гепатопротекторной терапии комбинацию протеклазида и эрбисола) не ухудшались, а в ряде случаев даже приобретали некоторую тенденцию к улучшению, что свидетельствовало о достаточном гепатозащитном действии указанных препаратов.

В группе сопоставления, которая в соответствии с имеющимися рекомендациями [1] в качестве средства профилактики токсического действия на организм противотуберкулезных препаратов получала только витамин В 6 по 50 мг в сутки (1 мл 5% раствора пиридоксина гидрохлорида), к моменту завершения интенсивного курса полихимиотерапии отлично наличие умеренно выраженных сдвигов ряда изученных биохимических показателей, характеризующих функциональные пробы печени (табл. 2).

Таблица 2.

Биохимические показатели у больных деструктивным туберкулезом легких после завершения химиотерапии

Биохимические показатели	Норма	Группа больных		P
		основная (n =33)	сопоставления (n =31)	
Билирубин (мкмоль/л)				
прямой	2,0-3,5	8,6±0,4	18,9±0,5	>0,01
непрямой	10,0-16,6	10,2±0,5	10,6±0,5	>0,05
общий	12,0-20,0	18,8±0,7	29,5±0,6	<0,01
АлАТ (ммоль/ч·л)	0,25-0,68	0,61±0,02	1,26±0,08	<0,01
АсАТ (ммоль/ч·л)	0,22-0,54	0,52±0,03	1,05±0,05	<0,01
Тимоловая проба (ед.)	0 - 5	5,0±0,09	6,9±0,12	<0,05
ЛДГ₄₊₅ (%)	4,9-7,2	7,1±0,08	14,4±0,2	<0,01

Это прежде всего касалось достоверного повышения концентрации прямого билирубина, которая в среднем в 2,2 раза превышала аналогичный показатель в основной группе (P<0,01). Уровень общего билирубина у пациентов группы сопоставления был в среднем в 1,6 раз выше, чем в основной группе (P<0,01), активность АлАТ – в 2,1 раза выше (P<0,01), АсАТ - в 2 раза выше (P<0,01). Содержание суммы «печеночных» изоферментов ЛДГ 4+5 в группе сопоставления было в 2 раза выше, чем в основной группе (P<0,01). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение комбинации эрбисола и протекфлазида на фоне интенсивной 5-месячной полихимиотерапии препятствует усугублению нарушений функционального состояния печени вследствие гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов. Это позволяет рекомендовать данную комбинацию для профилактики поражений печени у больных с деструктивными формами туберкулеза легких при проведении интенсивных курсов полихимиотерапии.

Литература

1. Бялик И.Б., Цыганкова Л.М., Вялых Ж.Э. и др. Результаты применения 5-месячной интенсивной полихимиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких //Укр.пульмонолог. журн. – 2001. - № 2. – С.20-25.
2. Демченко О.Р. Клініко-імунологічна ефективність ербісолу в комплексному лікуванні хворих на хронічний обструктивний бронхіт з наявністю атрофії слизової оболонки бронхів //Укр.пульмонолог. журн. – 1999. - № 2. – С.39-42.
3. Фещенко Ю.И. Современная химиотерапия туберкулеза легких //Лікування та діагностика. – 1996. - № 2. – С.14-19.
4. Фещенко Ю.И., Мельник В.М. Туберкулез легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувано-профілактичні та організаційні аспекти. – Київ:Логос, 1998. – 282 с.
5. Хоменко А.Г. Клинические и эпидемиологические аспекты контролируемой химиотерапии туберкулеза укороченной длительности // Пробл. туберкулеза. – 1998. – 1998. - № с4. – С.16-20.
6. Treatment of pulmonary tuberculosis with short course chemotherapy in South India – 5 year follow up /Santha T., Nazareth O., Krishnamurthy M.S. et al //Tubercte. – 1989. – Vol. 7, № 4. – P. 229-334.

Збірник наукових праць. Випуск 1(47)

Ювілейний випуск присвячений 60-річчю з дня народження Г.М. Дранніка

“Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології”

Київ-Луганск-Харків 2003 р.