УДК 616.24-002.5:615.28:615.372:615.356-085.451.3-07

Ю.В. Просвєтов[1], А.В. Левіч[1], Н.О. Скороходова[1], А.Ю. Гусарова[1], С.М. Кудильчак[2], А.Г. Макарович[2], С.Г. Гужиловський[2]

[1] ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

[2] КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер»

Вплив інфузійних полівітамінних комплексів на динаміку клінічних і біохімічних показників у хворих на туберкульоз з токсичними побічними ускладненнями на протитуберкульозні препарати

Мета роботи — оцінити вплив препарату «Реадон» на динаміку клінічних і біохімічних показників та визначити доцільність його застосування у хворих з токсичними побічними ускладненнями для лікування туберкульозу з виразним інтоксикаційним синдромом.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих на туберкульоз з токсичними ускладненнями хіміотерапії. Пацієнти отримували стандартне протитуберкульозне лікування. Хворі основної групи (ОГ) (30 осіб) також отримували препарат «Реадон», контрольної (КГ) (30 пацієнтів) — 5 % розчин глюкози (400 мл). Оцінювали клінічні та лабораторні показники (аналіз крові, рівні АлАТ, АсАТ, білірубіну, загального білка крові).

Результати та обговорення. Зменшилися вияви токсичних побічних реакцій у пацієнтів обох груп. Динаміка регресії ускладнень поліхіміотерапії була вищою у пацієнтів ОГ. У 24 (92,3 %) хворих ОГ та 19 (76 %) КГ зменшилися вияви, а у 19 (73 %) та 11 (44 %) відповідно повністю зник диспепсичний синдром ($p < 0,05$). Головний біль зменшився або зник у 7 (77,7 %) та 4 (50 %) хворих відповідно, запаморочення — у 5 (62,5 %) та 2 (20 %). Рівні АлАТ та АсАТ в ОГ на тлі терапії знизилися вірогідно ($p < 0,05$) на 40 та 35,4 % відповідно, в КГ зменшення цих показників було не таким виразним і становило 17,4 % (АлАТ) та 12,1 % (АсАТ) й не було вірогідним.

Висновки. Препарат «Реадон» зменшує клінічні вияви токсичних побічних реакцій на протитуберкульозні препарати та туберкульозної інтоксикації, сприяє нормалізації певних клініко-лабораторних показників у хворих на туберкульоз, поліпшує переносність поліхіміотерапії, що робить доцільним використання цього вітамінного комплексу для лікування туберкульозу та ускладнень його поліхіміотерапії на стаціонарному етапі.

Ключові слова

Побічна дія протитуберкульозних препаратів, туберкульозна інтоксикація, інфузійні полівітамінні комплекси, «Реадон».

В Україні діє загальнонаціональна Програма боротьби з туберкульозом, завдяки якій було досягнуто певних успіхів на шляху подолання епідемії. Впроваджено сучасні стандарти діагностики та лікування туберкульозу. Зросли якість лабораторної діагностики і рівень виявлення хворих на туберкульоз. Проте ефективність лікування хворих з уперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) за останнє десятиріччя знизилася [7]. Однією з причин зазначеної проблеми є медикаментозні ускладнення хіміотерапії [5]. За даними літератури, частота побічних реакцій під час лікування чутливого туберкульозу становить 8—20 %, хіміорезистентного, із застосуванням препаратів II ряду, — від 30 до 85 % [3—9]. Найчастіше у хворих виникають

© Ю.В. Просвєтов, А.В. Левіч, Н.О. Скороходова, А.Ю. Гусарова, С.М. Кудильчак, А.Г. Макарович, С.Г. Гужиловський, 2016

порушення з боку травної та нервової систем і шкіри [9].

Несвоєчасні виявлення специфічного процесу та звернення по медичну допомогу хворих на туберкульоз, які належать до соціальних груп ризику, на тлі загального зростання первинної медикаментозної стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) сприяло збільшенню частки тяжких та поширених форм туберкульозу у таких пацієнтів. Зазначені форми супроводжуються виразною туберкульозною інтоксикацією, що значно ускладнює поліхіміотерапію та збільшує ймовірність виникнення токсичних побічних реакцій (ПР). Поява токсичних ПР залежить також від наявності супутньої патології, частота якої при цьому може сягати 69—82 % [4, 8]. Одним із провідних чинників ризику, який може зумовити виникнення ПР при антимікобактеріальній терапії (АМТ) у цієї групи хворих, є первинний полігіповітаміноз.

У разі проведення АМТ поглиблюється дефіцит вітамінів B_1 за рахунок його біологічно активної форми — тіаміндифосфату (ТДФ, кокарбоксилази), С, Е, та А, які належать до основних компонентів антиоксидантної системи [8]. Тому профілактика токсичних побічних реакцій має починатися з призначення комплексу вітамінів та детоксикаційної терапії. Зменшуючи інтоксикаційне навантаження, яке спричинює туберкульозна інфекція, можемо знизити ризик токсичних ПР на протитуберкульозні препарати [1].

Пероральні форми полівітамінних комплексів уже давно використовують фтизіатри. Але під час лікування туберкульозу частими є стани, коли застосування таких вітамінних комплексів неможливе, небажане або недостатньо ефективне внаслідок тяжкості хворого, наявності супутньої патології, порушення засвоєння вітамінів із різних причин тощо. При цьому оптимальним шляхом введення вітамінних препаратів є внутрішньовенний, який забезпечує максимальну біодоступність, можливість точнішого дозування та уникнення додаткових побічних ефектів з боку травного каналу.

Єдиним інфузійним полівітамінним комплексом, зареєстрованим на теренах України, є «Реадон». Він містить у одній ампулі як жиро- (A, D, E), так і водорозчинні (B_1, B_2, B_3, B_5, B_6 і C) вітаміни, що використовують у вигляді комплексу солей (тіаміну гідрохлориду, рибофлавіну фосфату натрію, піридоксину гідрохлориду) або продуктів їхньої біотрансформації (ніацинамід, D-пантенол). У обох випадках це сприяє прискоренню розвитку виразніших біологічних ефектів [2]. У 1 мл розчину препарату міститься: ретинолу пальмітату (вітаміну А) 1000 МО, тіаміну гідрохлориду (вітаміну B_1) 5 мг, рибофлавіну фосфату натрію (вітаміну B_2) 1,4 мг, нікотинаміду (вітаміну B_3) 10 мг, D-пантенолу (вітаміну B_5) 2,5 мг, холекальциферолу (вітаміну D_3) 125 МО, піридоксину гідрохлориду (вітаміну B_6) 2 мг, кислоти аскорбінової (вітаміну С) 50 мг, α-токоферолу ацетату (вітаміну Е) 0,6 мг.

Мета роботи — оцінити вплив препарату «Реадон» на динаміку клінічних і біохімічних показників та визначити доцільність його застосування у хворих з токсичними побічними ускладненнями під час лікування туберкульозу легень з виразним інтоксикаційним синдромом.

Матеріали та методи

Обстежено 60 хворих на туберкульоз легень з токсичними ускладненнями поліхіміотерапії. Основну групу (ОГ) склали 30 хворих та 30 — контрольну групу (КГ). Пацієнти отримували стандартну протитуберкульозну хіміотерапію залежно від категорії лікування (згідно з наказом МОЗ № 1091 від 21.12.2012). Хворим основної групи для дезінтоксикаційної терапії, корекції полігіповітамінозу та поліпшення переносності ПТП призначали препарат «Реадон» за схемою: 1 ампула на добу внутрішньовенно в інфузійному розчині у співвідношенні 1 : 50 (500 мл). Тривалість лікування — 10 діб. Пацієнти контрольної групи з метою дезінтоксикації отримували 5 % розчин глюкози (400 мл).

У обох групах переважали чоловіки — 23 (76,6 %) в основній та 24 (80,0 %) у контрольній. Середній вік хворих ОГ становив (39,9 ± 1,8) року, КГ — (38,3 ± 1,8) року. В усіх хворих був ВДТБ легень. Діагноз підтверджено за допомогою культуральних та молекулярно-генетичних методів. Частка хворих на мультирезистентний туберкульоз не відрізнялася (по 20 %) по групах.

Частіше спостерігалися інфільтративна (60 % хворих ОГ та 63,3 % — КГ) та дисемінована (26,6 і 23,3 % відповідно) форми туберкульозу легень. Ураження легень мали поширений характер (93,3 % хворих ОГ та 90,0 — КГ) і супроводжувалися деструкцією (80,0 % пацієнтів ОГ та 76,6 % — КГ) і бактеріовиділенням (86,6 % хворих ОГ та 83,3 % — КГ). У всіх пацієнтів маніфестували симптоми туберкульозної інтоксикації: загальна слабкість і втомлюваність спостерігалися у всіх хворих обох груп, зниження апетиту до початку протитуберкульозної терапії — у 90 % пацієнтів, гіпертермія — у 24 (76,6 %) хворих ОГ та у 25 (83,3 %) — КГ. Розподіл хворих по групах наведено в табл. 1.

На тлі прийому протитуберкульозних засобів у 26 (86,6 %) пацієнтів ОГ та 25 (83,3 %) КГ спо-

Таблиця 1. **Розподіл пацієнтів у групах**

Параметр порівняння	ОГ	КГ
Чоловіки	23	24
Жінки	7	6
Середній вік, роки	39,9 ± 1,8	38,3 ± 1,8
Наявність деструкції	24	23
Наявність бактеріовиділення	26	25
Мультирезистентні форми туберкульозу	6	6

стерігалися диспепсичні розлади. Підвищення рівня трансаміназ виявлено у 14 (46,6 %) хворих ОГ та у 16 (53,3 %) — КГ. На головний біль після прийому ПТП скаржилися 9 (30 %) пацієнтів ОГ та 8 (26,6 %) — КГ, на запаморочення — 8 (26,6 %) і 10 (33,3 %) відповідно.

Для визначення ефективності препарату «Реадон» протягом курсу лікування здійснювали клінічне спостереження за хворими, оцінювали вияви туберкульозної інтоксикації і токсичних побічних ускладнень поліхіміотерапії та досліджували до і після лікування загальноклінічні лабораторні показники — клінічний аналіз крові, рівні АлАТ, АсАТ, білірубіну, загального білка крові.

Критеріями вилучення були: хронічний туберкульоз, цукровий діабет, тяжкі соматичні захворювання в стадії декомпенсації, вагітність і період лактації, онкологічні хвороби, некомплаєнтність.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003 та Statistica for Windows 5.5. Оцінку різниці між групами проведено за допомогою непараметричного U-критерія Манна—Уїтні, Т-критерія Вілкоксона, параметричного t-критерія Стьюдента. Оцінка основної та контрольної груп засвідчили їхню порівнюваність ($p > 0,05$).

Результати та обговорення

Внаслідок лікування згідно із зазначеними вище схемами зменшилися вияви туберкульозної інтоксикації і токсичних побічних реакцій на ПТП у пацієнтів обох груп.

Так, гіпертермія зникла у 13 (54,1 %) хворих ОГ та у 7 (28 %) — КГ. У 24 (92,3 %) хворих ОГ та 19 (76 %) КГ зменшилися диспепсичні ПР. Повністю зник диспепсичний синдром та нормалізувався апетит у 19 (73 %) пацієнтів ОГ та у 11 (44 %) — КГ. Головний біль зменшився або зник у 7 (77,7 %) та 4 (50 %) хворих, а запаморочення — у 5 (62,5 %) та 2 (20 %) відповідно.

Симптоми туберкульозної інтоксикації і токсичних побічних реакцій на ПТП наведено на рисунку.

У хворих ОГ швидше зникли симптоми інтоксикації та токсичні ПР. Тривалість клінічних виявів ПР у хворих ОГ на тлі лікування із застосуванням «Реадону» коливалася від 3 до 5 діб, а у КГ, без зазначеного препарату, — 5—8 діб.

Динаміку деяких лабораторних показників у пацієнтів ОГ до та після лікування «Реадоном» порівняно з КГ наведено в табл. 2.

Рівень загального білка в крові у хворих обох груп зберігався в межах умовної норми до і після лікування і вірогідно не відрізнявся. Зниження ШОЕ після лікування спостерігалося в обох групах, але в ОГ після закінчення лікування цей показник був вірогідно нижчим, ніж у КГ. Помічено вірогідне зниження тимолової проби на тлі лікування в ОГ, водночас як у хворих КГ зміни були невірогідні. Аналіз інших показників в обох групах не виявив вірогідної різниці до і після лікування (див. табл. 2).

До лікування підвищений рівень АлАТ був у 17 (56,7 %) хворих ОГ та 18 (60,0 %) КГ, збільшення вмісту АсАТ спостерігалося у 14 (46,7 %) пацієнтів ОГ та 17 (56,7 %) КГ. Після лікування підвищені рівні АлАТ та АсАТ спостерігалися відповідно у 8 (26,7 %) та 9 (30,0 %) хворих, які приймали «Реадон», водночас як у КГ — у 15 (50,0 %) хворих (табл. 3).

Отже, вміст АлАТ та АсАТ в ОГ на тлі терапії знизився на 40,0 і 35,4 % відповідно ($p < 0,05$). Водночас у хворих контрольної групи зменшен-

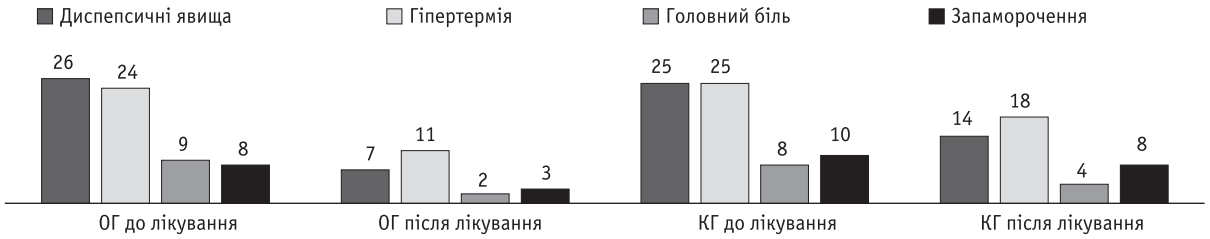

Рисунок. **Динаміка клінічних виявів**

Таблиця 2. **Динаміка лабораторних показників**

Показник	Пацієнти ОГ		Пацієнти КГ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Гемоглобін, г/л	126,8 ± 2,4	130,7 ± 2,5	142,63 ± 3,4	134,38 ± 2,9
ШОЕ, мм/год	35,1 ± 2,7	17,1 ± 1,45*#	32,16 ± 2,1	22,1 ± 1,9*#
Загальний білок, г/л	73,52 ± 1,18	73,73 ± 0,66	74,42 ± 0,55	72,90 ± 0,55
Тимолова проба, ОД	2,461 ± 0,31	1,758 ± 0,15*#	2,549 ± 0,33	2,250 ± 0,18#

Примітка. * Різниця показників вірогідна до та після лікування ($p < 0,05$); # різниця показників вірогідна в обох групах після закінчення лікування. Так само в табл. 3.

Таблиця 3. **Динаміка активності ферментів**

Фермент	Пацієнти ОГ		Пацієнти КГ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АлАТ, ммоль/л (N 0,68)	0,90 ± 0,12	0,54 ± 0,08*#	0,92 ± 0,1	0,76 ± 0,07#
АсАТ, ммоль/л (N 0,45)	0,65 ± 0,07	0,42 ± 0,06*	0,66 ± 0,06	0,58 ± 0,06

ня цих показників було не таким виразним — 17,4 % (АлАТ) та 12,1 % (АсАТ) та не було вірогідним.

Висновки

Інфузійний вітамінний препарат «Реадон» зменшує частоту клінічних виявів токсичних побічних реакцій на протитуберкульозні препарати та туберкульозної інтоксикації, сприяє нормалізації певних клініко-лабораторних показників у хворих на туберкульоз, поліпшуючи переносність антимікобактеріальної терапії. Це свідчить про доцільність використання його як для комплексного лікування туберкульозу, так і профілактики та усунення ускладнень поліхіміотерапії на стаціонарному етапі.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю. Просвєтов, А. Левіч; збір та обробка матеріалу — С. Кудильчак, А. Макарович, С. Гужиловський, А. Левіч; написання тексту — А. Левіч, Н. Скороходова, А. Гусарова; статистичне опрацювання даних, редагування тексту — Ю. Просвєтов, А. Левіч, А. Гусарова.

Список літератури

1. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: Учебное пособие.— СПб, 2011.— 88 с.
2. Дзяк Г.В., Дроздов А.Л., Кошелев О.С. и др. Характеристика использования поливитаминных препаратов для парентерального питания: метод. пос.— Днепропетровск: Днепропетровская государственная медицинская академия, 2011.— 22 с.
3. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты // Вестн. совр. клин. мед.— 2010.— Вып. 1, Т. 3.— С. 17.
4. Мишин В.Ю., Васильева И.А., Макиева В.Г. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами // Пробл. туб.— 2003.— № 7.— С. 24—28.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии.— М.: Изд-во «Компьютербург», 2004.— 208 с.
6. Просвєтов Ю.В. Побічна дія протитуберкульозних препаратів алергічного характеру у хворих на туберкульоз легень (гормонально-метаболічні й імунні аспекти патогенезу, профілактики та лікування): автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2009.— 31 с.
7. Шилова М.В., Хрулева Т.С. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Пробл. туб.— 2005.— № 3.— С. 3—11.
8. Фещенко Ю.И., Черенько С.А., Викторов А.П. и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 3 (65).— V/VI.— С. 120.
9. Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Матвєєва О.В. та ін. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція.— 2014.— № 4.— С. 13— 19.
10. Alomar M.J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article) // Saudi Pharmaceutical Journal.— 2014.— Vol. 22.— P. 83—94.
11. Hwang S.L. A prospective clinical study of izoniazid-rifampicin-pyrazinamide— induced liver injery in an area endemic for hepatitis B // Gastroenterol. Hepatol.— 1997.— Vol. 12.— N 1.— P. 87—91.
13. Blumberg J.B., Frei B. Why clinical trials of vitamin E and cardiovascular diseases may be fatally flawed. Commentary on «The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans» // Free Radic. Biol. Med.— 2007.— N 43.— P. 1374—1386.
12. Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., Zeng Y.M., Song X.J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // Pain.— 2005.— Vol. 114 (1—2).— P. 266—277.

Ю.В. Просветов[1], А.В. Левич[1], Н.О. Скороходова[1], А.Ю. Гусарова[1], С.М. Кудыльчак[2], А.Г. Макарович[2], С.Г. Гужиловский[2]

[1] ДЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»
[2] КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер»

Влияние инфузионных поливитаминных комплексов на динамику клинических и биохимических показателей у больных туберкулезом с токсическими побочными осложнениями на противотуберкулезные препараты

Цель работы — оценить влияние препарата «Реадон» на динамику клинических и биохимических показателей и определить целесообразность его использования у больных с токсическими побочными осложнениями при лечении туберкулеза с выраженным интоксикационным синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных туберкулезом с токсическими осложнениями химиотерапии. Пациенты получали стандартное противотуберкулезное лечение. Больные основной группы (ОГ) (30 лиц) также получали препарат «Реадон», контрольной (КГ) (30 пациентов) — 5 % раствор глюкозы (400 мл). Оценивали клинические и лабораторные показатели (анализ крови, уровни АлАТ, АсАТ, билирубина, общего белка крови).

Результаты и обсуждение. Уменьшились проявления токсических побочных реакций у пациентов обеих групп. Динамика регрессии осложнений полихимиотерапии была выше у пациентов ОГ. У 24 (92,3 %) больных ОГ и 19 (76 %) КГ уменьшились проявления, а у 19 (73 %) и 11 (44 %) соответственно полностью исчез диспепсический синдром ($p < 0,05$). Головная боль уменьшилась или прекратилась у 7 (77,7 %) и 4 (50 %) больных соответственно, головокружение — у 5 (62,5 %) и 2 (20 %). Уровни АлАТ и АсАТ в ОГ на фоне терапии снизились достоверно ($p < 0,05$) на 40 и 35,4 % соответственно, в КГ уменьшение этих показателей было не таким выраженным и составило 17,4 % (АлАТ) и 12,1 % (АсАТ) и не было достоверным.

Выводы. Препарат «Реадон» уменьшает клинические проявления токсических побочных реакций на противотуберкулезные препараты и туберкулезной интоксикации, способствует нормализации некоторых клинико-лабораторных показателей у больных туберкулезом, улучшает переносимость полихимиотерапии, что делает целесообразным использование этого витаминного комплекса для лечения туберкулеза и осложнений его полихимиотерапии на стационарном этапе.

Ключевые слова: побочное действие противотуберкулезных препаратов, туберкулезная интоксикация, инфузионные поливитаминные комплексы, «Реадон».

Yu.V. Prosvetov[1], A.V. Levich[1], N.O. Skorohodova[1], A.Yu. Gusarova[1], S.M. Kudilchuck[2], A.G. Makarovich[2], S.G. Gujilovsky[2]

[1] SI «Zaporizhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhia, Ukraine
[2] SI «Zaporizhia Regional Clinical TB Dispansary», Zaporizhia, Ukraine

Influence of multivitamin infusion complexes on the dynamics of clinical and biochemical parameters of patients with toxic adverse reactions during treatment of tuberculosis

Objective — to estimate influence of «Readon» on dynamic of clinical and biochemical parameters and to study expediency of its usage in patients with toxic adverse reactions during treatment of tuberculosis with pronounced intoxication syndrome.

Materials and methods. We observed 60 patients with tuberculosis and toxic complications of chemotherapy. Patients received standard antituberculosis treatment. 30 patients of the main group (MG) also received «Readon», 30 patients of the control group (CG) — 5 % solution of glucose (400 ml). Clinical and laboratory parameters, complete blood count, levels of AlAT, AsAT, bilirubin and total protein level were evaluated.

Results and discussion. In both groups of patients, that got treatment, was noted decreasing of toxic adverse reactions (AR). But the dynamics of the regression of chemotherapy complications was higher among patients of MG. In 24 (92.3 %) patients of MG and 19 (76 %) patients of CG were observed

reduction of dyspeptic symptoms and in 19 (73 %) and 11 (44 %) patients, respectively — it complete disappearance. Headaches decreased or disappeared in 7 (77.7 %) and 4 (50 %) of patients, and dizziness — in 5 (62.5 %) and 2 (20 %) respectively. AlAT and AsAT content in MG in the background of the therapy was significantly ($p < 0.05$) decreased by 40 % and 35.4 %, respectively, while in the control group a decrease of these parameters was not so pronounced, amounting to 17.4 % (AlAT) and 12.1 % (AsAT).

Conclusions. «Readon» reduces clinical signs of toxic adverse reactions n anti-tuberculosis drugs and general intoxication, promotes normalization of clinical and laboratory parameters in patients with tuberculosis. It improves the tolerability of chemotherapy, making appropriate use of this vitamin complex in treatment of tuberculosis and the complications of chemotherapy on the stationary phase.

Key words: adverse reaction of antituberculosis drugs, tuberculosis intoxication, multivitamin infusion complex, «Readon».

Контактна інформація:

Просвєтов Юрій Васильович, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії і пульмонології
69096, м. Запоріжжя, бульв. Вінтера, 20
Тел. (061) 236-64-26
E-mail: zmapo38@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 15 лютого 2016 р.