

СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ПОЛУЧАЮЩИХ СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

С. А. Меркулов, М. В. Королева

Волгоградская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25,
Волгоградский областной противотуберкулезный диспансер № 1

В статье приведены результаты оценки динамики показателей биохимии крови, характеризующих развитие печеночного цитолитического синдрома при терапии туберкулеза легких, во временном аспекте. Показаны изменения статуса CD лимфоцитов при лечении туберкулеза легких, в сравнении со здоровыми донорами, с учетом возрастных и гендерных различий.

Ключевые слова: туберкулез, гепатотоксичность.

MODERN EVALUATION OF HEPATIC DRUG LESION FEATURES IN TBC PATIENTS RECEIVING SPECIFIC THERAPY

S. A. Merkulov, M. V. Koroleva

This article represents results of evaluation of dynamic indices of blood biochemistry, which define the development of hepatic cytolytic syndrome during TBC therapy. Changes in status of CD lymphocytes during TBC treatment in comparison with healthy donors are shown with consideration to age and gender.

Key words: tuberculosis, hepatotoxicity.

Частота лекарственных поражений печени при лечении туберкулеза составляет от 15 до 20 % и обусловлена необходимостью применения полихимиотерапии, создающей высокую медикаментозную нагрузку на гепатоциты, осуществляющие метаболизм лекарственных препаратов [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать современный комплексный метод мониторинга состояния печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую терапию.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Провели ретроспективное исследование и сравнительное проспективное исследование в параллельных группах. В клиническом исследовании приняли участие 50 пациентов с туберкулезом легких, получающих специфическую терапию по 1 режиму. Ретроспективно была изучена первичная медицинская документация 250 пациентов с туберкулезом легких, получавших лечение в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (ВОКПД).

Для постановки диагноза гепатита и оценки функционального состояния печени применялся комплекс лабораторных исследований, включающий общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты: количественное определение общего билирубина и его прямой фракции, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, триглицеридов (ТГ), концентрации белка и др. У всех больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись основные маркеры вирусных гепатитов. Учитывалось отсутствие приема алкоголя в анамнезе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ретроспективного анализа. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 250 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в ВОКПД в 2007—2008 гг., с отрицательными результатами анализов на маркеры вирусных гепатитов и не злоупотребляющих алкоголем по анамнезу. Среди них 165 мужчин (66 %) и 85 женщин (34 %). Возраст больных от 15 до 73 лет [средний (38,9 ± 6,6) лет]. Преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких, ранее не получавшие противотуберкулезные препараты — 231 пациент (92,4 %).

В зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерии туберкулеза (МБТ) к антибактериальным препаратам больные получали лечение по стандартным режимам химиотерапии: 1-й и 3-й режимы — 174 человека (69,6 %), 2а режим — 12 человек (4,8 %), 2б режим — 52 человека (20,8 %), 4-й режим — 12 человек (4,8 %).

Функциональные показатели оценивались ежемесячно по данным биохимических анализов крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, тимоловая проба), входящих в стандарт обследования больных туберкулезом легких.

В результате ретроспективного анализа было установлено (рис.), что для профилактики цитолиза гепатоцитов необходимо учитывать динамику АСТ и АЛТ, особенно в первые 2 месяца от начала терапии, независимо от применяемого режима, что согласуется с литературными данными [2]. Показатели тимоловой пробы не информативны. Уровень общего билирубина наиболее значительно повышается к пятому месяцу.

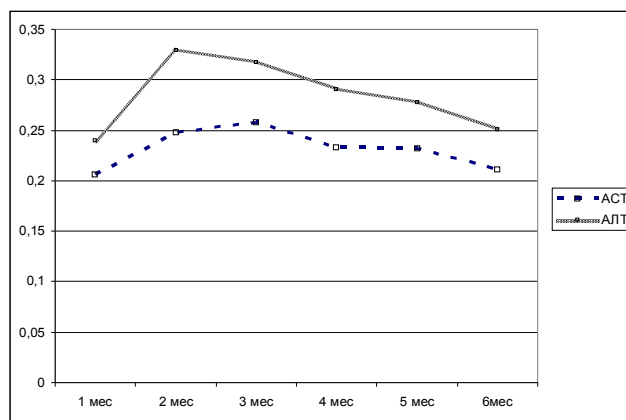
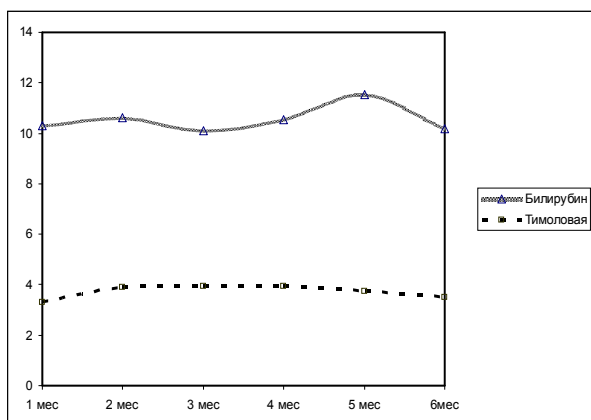


Рис. Шестимесячная динамика показателей АСТ, АЛТ, тимоловой пробы и уровня общего билирубина у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию

Результаты проспективного исследования.

В клиническом исследовании приняло участие 50 пациентов (35 мужчин и 15 женщин) с туберкулезом легких, получающих специфическую терапию, средний возраст которых составил 39,7 лет. Все больные получали химиотерапию по первому режиму (изониазид — 0,6 г/сут.; рифампицин — 0,45 г/сут.; этиамбутол — 1,2 г/сут. и пиразинамид — 1,5 г/сут.) в течение месяца. В группу сравнения здоровых лиц было включено 30 добровольцев (18 мужчин и 12 женщин). Все протоколы исследования проходили экспертизу в этическом комитете.

Перед началом проспективного исследования нами был проведен корреляционный анализ взаимозависимости биохимических маркеров у здоровых лиц и больных туберкулезом легких перед началом химиотерапии.

При анализе корреляционных зависимостей в группе здоровых лиц установлено, что все изученные биохимические показатели кроме АСТ и АЛТ, абсолютно не связаны друг с другом, а данные показатели АСТ и АЛТ имеют умеренную положительную связь ($r = 0,626$). С учетом представленной ниже регрессионной модели, из рутинных биохимических тестов можно с удовлетворительной точностью использовать только показатели АЛТ и АСТ для лабораторного контроля проводимой терапии.

При анализе динамики биохимических показателей до и после химиотерапии по режиму 1 в сравнении со здоровыми лицами, было установлено превышение в 1,2 раза уровней АСТ и ЩФ у больных туберкулезом легких. По окончании курса терапии уровень АСТ и АЛТ снизились, однако только снижение ЩФ носило достоверный характер (табл. 1).

При анализе динамики показателей коагулограммы до и после лечения по режиму 1 в сравнении со здоровыми лицами, было установлено незначительное превышение в 1,1 раза уровней протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО) у больных туберкулезом легких.

По окончании курса терапии уровень ПТИ и МНО снизились недостоверно (табл. 2).

Таблица 1

Динамика биохимических показателей до и после лечения по режиму 1 в сравнении со здоровыми лицами ($n = 50$ и 30 соответственно)

Показатели	Здоровые	Больные до лечения	После лечения	$\Delta \% \%$ После лечения	p
АСТ	$21,4 \pm 0,9$	$26,9 \pm 2,0$	$41,2 \pm 7,2$	+14,3	0,07
АЛТ	$19,7 \pm 1,7$	$17,9 \pm 1,9$	$30,4 \pm 7,2$	+12,6	0,11
ЩФ	$59,9 \pm 3,3$	$75,0 \pm 5,4$	$64,5 \pm 5,1$	-10,5	0,02
Общий билирубин	$12,4 \pm 0,7$	$8,7 \pm 0,9$	$6,4 \pm 0,6$	-26,5	0,05
ТГ	$1,68 \pm 0,10$	$0,98 \pm 0,08$	$1,12 \pm 0,09$	+14,2	0,05

Таблица 2

Динамика показателей коагулограммы до и после лечения по режиму 1 в сравнении со здоровыми лицами ($n = 50$ и 30 соответственно)

Показатели	Здоровые	Больные до лечения	После лечения	$\Delta \% \%$ После лечения	p
ПТИ	$94,5 \pm 1,4$	$96,3 \pm 3,2$	$95,2 \pm 3,4$	-1,2	н/д
МНО	$1,02 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,10$	$1,0 \pm 0,1$	-0,6	н/д
АЧТВ	$30,6 \pm 1,3$	$36,0 \pm 2,2$	$29,6 \pm 1,9$	-17,6	0.203

Наиболее достоверным было изменение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), изменение которого на 17,6 % при низкой вариации (12 %) и доверительном интервале (1,9) можно считать наиболее значимым для мониторинга лечения.

На основе расчетов коэффициента вариации выявлено, что наилучшими количественными показателями

ми из всех независимых показателей являются **CD4** (39;33 и 33 %) и **CD16** % (38; 36 и 44 %) как имеющие меньшую вариативность по всем измерениям в группах «здоровые», «до лечения», «после лечения», по полу и возрастным группам.

Для группы «до лечения» найдены средние значения основных статистических величин (среднее, дисперсия, доверительный интервал) для всех показателей CD4, CD8, CD4/CD8 и CD16 %. Рассчитаны процентные изменения показателей CD4 и CD16 % по отношению к группе «здоровые» (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей CD лейкоцитов до и после лечения по режиму 1 в сравнении со здоровыми лицами (n = 50 и 30 соответственно)

Показатели	Здоровые	Больные до лечения	После лечения	Δ % % После лечения	p
CD4	1029,9 ± 143,9	908,7 ± 128,3	886,4 ± 116,7	-2,5	0.871
CD8	481,5 ± 68,1	501,0 ± 116,7	468,6 ± 108,8	-6,5	н/д
CD16	12,2 ± 1,6	14,2 ± 2,3	14,4 ± 2,8	+1,4	0.517
CD4/CD8	2,3 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,5	+4,5	н/д

Выявлено, что значение CD4 в группе «до лечения» на 12 % ниже (табл. 3), чем в группе «здоровые»,

а значение CD16 %, наоборот, увеличено на 18 % по сравнению с группой «здоровые».

Для группы «после лечения» установлены средние значения основных статистических величин (среднее, дисперсия, доверительный интервал) для всех показателей CD4, CD8, CD4/CD8 и CD16 %. Рассчитаны процентные изменения этих показателей по отношению к группе «здоровые» (табл. 3).

Обнаружено, что значение CD4 в группе «после лечения» стало на 16 % ниже по сравнению с группой «здоровые», а значение CD16 % увеличилось на 18 % по сравнению с группой «здоровые».

Рассчитаны процентные изменения показателей CD4 и CD16 % в группе «до лечения» для женщин по отношению к группе «здоровые» (табл. 4). Показано, что показатель CD4 на 18 % меньше, чем у здоровых лиц, а показатель CD16 %, наоборот, выше на 6 %.

Таким образом, в группе женщин в результате лечения снижается показатель CD4 и увеличивается показатель CD16 %.

Таким образом, было показано, что у мужчин в результате лечения так же, как и у женщин снижается показатель CD4 и увеличивается показатель CD16 %. Однако эти изменения у мужчин были менее выражены.

Рассчитаны процентные изменения показателей CD4 и CD16 % в группе больных «до лечения» для 3 возрастных групп (табл. 5).

Таблица 4

Динамика показателей CD лейкоцитов до и после лечения по режиму 1 в сравнении со здоровыми лицами (n = 50 и 30 соответственно) в зависимости от пола

Показатели	Здоровые	Мужчины «до лечения»	Мужчины «после лечения»	Здоровые	Женщины «до лечения»	Женщины «после лечения»
CD4	1029,9 ± 143,9	931,1 ± 81,3	903,8 ± 84,7	1029,9 ± 143,9	841,4 ± 222,8	834,0 ± 71,1
CD8	481,5 ± 68,1	535,5 ± 66,4	477,9 ± 66,8	481,5 ± 68,1	411,2 ± 157,9	358,8 ± 79,5
CD16	12,2 ± 1,6	17,1 ± 2,3	16,9 ± 2,9	12,2 ± 1,6	12,8 ± 1,3	15,4 ± 3,9
CD4//CD8	2,3 ± 0,3	2,02 ± 0,20	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,9 ± 0,7
CD4//CD3	0,63 ± 0,04	0,61 ± 0,02	0,64 ± 0,02	0,63 ± 0,04	0,70 ± 0,02	0,68 ± 0,04

Таблица 5

Показатели CD лимфоцитов у больных туберкулезом в зависимости от возраста

Показатели	18—25 лет Группа 1	26—45 лет Группа 2	Более 45 лет Группа 3
CD 4	1037,3 ± 92,5	890,1 ± 46,8	1048,5 ± 126,6
CD 16	14,6 ± 3,8	13,2 ± 2,7	20,2 ± 4,0

В группе 1 (18—25 лет) показатель CD4 практически не изменился по отношению к средним значениям здоровых лиц, а показатель CD16 %, наоборот, был выше на 15 %. В группе 2 (26—45 лет) показатель CD4 был на 14 % ниже, а показатель CD16 % выше на 7 %, чем у здоровых доноров. В группе 3 (свыше 45 лет) показате

ль CD4 на 2 % выше, а показатель CD16 % был выше на 64 %, чем у здоровых.

Таким образом, было установлено, что у больных туберкулезом органов дыхания возраст практически не влияет на показатель CD4 лимфоцитов, а наиболее значимо с возрастом увеличивается уровень CD16 % (изменение составило +64 %, в сравнении с усредненными показателями у здоровых доноров в возрасте от 20 до 35 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для лабораторного контроля безопасности проводимой химиотерапии туберкулеза легких целесообразно, в условиях реальной клинической практики, проводить исследование уровней АСТ и АЛТ, другие «рутинные» показатели, такие как уровень билирубина, ЦФ — мало информативны.

2. Необходимо планирование превентивных мероприятий, с целью снижения гепатотоксических реакций, с учетом временных сроков появления цитолитического синдрома.

3. С целью оценки мониторинга эффективности химиотерапии целесообразно исследование уровня CD4 и CD16. У мужчин в результате лечения так же, как и у женщин, снижается показатель CD4 и увеличивается показатель CD16 %.

4. Установлено, что у больных туберкулезом органов дыхания возраст практически не влияет на показатель CD4 лимфоцитов, а наиболее значимо с возрастом увеличивается уровень CD16 % (изменение составило + 64 %, в сравнении с усредненными показателями у здоровых доноров в возрасте от 20 до 35 лет).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М.: Компьютербург, 2004. — 208 с.

2. Суханов Д. С. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом легких и гепатопротективная терапия: автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб., 2008. — 116 с.

Контактная информация

Меркулов Сергей Алексеевич — главный врач ГКУЗ «Волгоградский областной противотуберкулезный диспансер № 1», Волгоград, e-mail: smerk_77@mail.ru

УДК 616.514:615.234:616.24

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

И. В. Тарасенко, В. А. Лопухова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

В работе представлен фармакоэкономический анализ лечения пациентов с бронхиальной астмой и больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне проведения различных схем комбинированной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, фармакоэкономика, лекарственные средства.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF COMBINED THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I. V. Tarasenko, V. A. Lopukhova

The paper presents a pharmacoeconomic analysis of treatment of patients with bronchial asthma and patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving various schemes of combination therapy.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pharmacoeconomics, medications.

Характерная черта современного этапа развития здравоохранения — неуклонный рост стоимости расходов на оказание медицинской помощи и, в частности, на лекарственное обеспечение. По этой причине возникают противоречия между необходимостью внедрения в клиническую практику новых современных терапевтических вмешательств, как правило, дорогостоящих, и их экономической доступностью. В условиях ограниченного финансирования необходимо иметь четкое представление о том, насколько оправданы расходы на лечение с помощью выбранного метода вмешательства и обоснованы затраты на дополнительные преимущества более дорогостоящих методов [1]. Хронические респираторные заболевания являются широко распространенными во всем мире, существенно ухудшают качество жизни (КЖ) пациен-

тов, требуют высоких затрат для лечения, в связи с чем правильная организация медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Как в развитых, так и в развивающихся странах необходимы дальнейшие исследования социального и экономического ущерба от БА и ХОБЛ и экономической эффективности терапии [4, 5]. В настоящее время, согласно международным и национальным рекомендациям, с целью обеспечения контроля над БА предусматривается применение комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) с ингаляционным β_2 -агонистом длительного действия [2, 4], при этом в руководствах по диагностике и лечению БА нет четких критериев выбора между режимами терапии [3].