



А.Е. Ключков, Н.Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

## Тактика лечения лекарственного панкреатита, вызванного противотуберкулезными средствами

### Ключевые слова

Лекарственный панкреатит, туберкулез легких, лечение, антигомотоксические препараты.

**Х**ронический панкреатит (ХП), его диагностика и лечение остаются одними из наиболее сложных проблем не только гастроэнтерологии, но и медицины внутренних болезней. Полиэтиологичность заболевания, многофакторность его патогенеза, абдоминальное расположение поджелудочной железы (ПЖ) — основные причины трудностей, возникающих в клинической практике при диагностике и лечении этого заболевания [15, 16].

В Украине, как и во всем мире, растет заболеваемость и распространенность ХП. Эта патология приобретает все большее медико-социальное значение в связи с увеличением частоты заболевания у лиц трудоспособного возраста и даже у детей и подростков [10, 12, 13].

Основное внимание в литературе уделяется двум этиологическим вариантам ХП — алкогольному и билиарному. Однако заболевание может возникнуть и по другим причинам. На наш взгляд, недостаточно изучены патогенез, клиника, течение лекарственного панкреатита, а лечение его не разработано. В то же время эта форма заболевания является частой. Так, лекарственный панкреатит развивается при лечении противотуберкулезными препаратами (изониазидом, рифампицином). При мультирезистентности микобактерий туберкулеза назначают макролиды, которые также могут вызвать лекарственный панкреатит [17].

Патогенетически обоснованным является включение в терапевтический комплекс при лекарственном панкреатите «Гепазила» (гепато-

протектора на основе продуктов пчеловодства) в виде двухступенчатой схемы.

Второй целесообразный, на наш взгляд, препарат — «Нуклеус», в который входят так называемые малые РНК (короткие последовательности из 20—25 рибонуклеотидов, основной функцией которых является угнетение трансляции определенных матричных иРНК (мРНК), что приводит к остановке синтеза белка и служит одним из основных регуляторов экспрессии генов). В последнее время определен целый спектр малых РНК, которые задействованы в экспрессии сердечно-сосудистой системы. Как известно из экспериментальных работ и небольшого количества клинических исследований, «Нуклеус» имеет широкий спектр действия: мощную эндотелиопротекторную, антиоксидантную, противовоспалительную и антиишемическую эффективность, антиагрегантное и гемопоэтическое действие, а также является стабилизатором гемолиза эритроцитов.

Третьим препаратом, который мы считаем обоснованным в лечении лекарственного панкреатита, является «Кардонат» — метаболический полипротектор на основе карнитина, лизина, коэнзимов витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Основной компонент «Кардоната» — L-карнитин оказывает анаболическое действие, является главным кофактором метаболизма жирных кислот, устраняет токсическое влияние недоокисленных продуктов обмена при гипоксии, увеличивает синтез АТФ, повышает эффективность антиоксидантов, стимулирует клеточный иммунитет [1, 11]. «Кардонат» эффективен при хронических гепатитах, пече-

ночной недостаточности, а также при ХП [5]. Однако эффективность препарата при сочетании лекарственных гепатита и панкреатита вследствие противотуберкулезной терапии не изучена.

В один из этапов лечения наших больных мы включили комбинацию «Глутаргина» и «Эрбисола ультрафарм», которые хорошо зарекомендовали себя в лечении заболеваний печени, но реальные возможности этих препаратов значительно шире в связи с наличием мультипатентных метаболических эффектов [3, 8].

Мы считаем необходимым в поэтапном лечении лекарственного панкреатита в сочетании с лекарственным гепатитом у больных с туберкулезом легких использование антигемотоксических препаратов «Нукс вомика-Гомаккорд» и «Берберис-Гомаккорд», которые являются базисными средствами эффективной терапии хронического интоксикационного синдрома, активизируют детоксикационную функцию печени, выведение токсинов через желчевыводящие пути, почки, кожу, сдерживают их обратное всасывание в кровь, улучшают перистальтику кишечника и выведение токсинов с каловыми массами. Кроме того, «Берберис-Гомаккорд» регулирует функцию надпочечников [14].

Антигемотоксический препарат «Лептандра композитум», наряду с препаратом «Момордика композитум», является одним из основных средств антигемотоксической терапии для лечения заболеваний ПЖ, особенно в сочетании с патологией печени и желчевыводящих путей [6].

Для оптимизации неспецифической защиты мы включили в терапию сочетания хронических лекарственных гепатита и панкреатита курсы приема натурального поливитаминного комплекса с растительными экстрактами «Мультивитал + Гранат». Особенностью препарата является то, что он — ортомолекулярный, то есть в его состав входят такие молекулы, которые отличаются высоким уровнем усвоения и биологической эффективностью [2].

Цель исследования — оценить эффективность лечения лекарственного панкреатита, вызванного приемом противотуберкулезных препаратов, комплексом препаратов естественного происхождения.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 328 больных с туберкулезом легких, у которых на фоне противотуберкулезной терапии развилось сочетание лекарственного панкреатита и лекарственного гепатита. Возраст пациентов составлял от 28 до 67 лет, среди них было 116 (35,4 %) женщин. Параллельно обследованы 30 практи-

чески здоровых лиц, которые по соотношению полов и возрасту были сопоставимы с обследованными больными. Большинство больных не злоупотребляли алкоголем — 236 (72,0 %) пациентов. У остальных, несмотря на смешанную (лекарственную и алкогольную) этиологию панкреатита и гепатита, ухудшение течения обоих заболеваний развилось при приеме противотуберкулезных средств, поэтому мы применяли термины «хронический преимущественно лекарственный панкреатит» (по МКБ-10 шифр K86.1) и «хронический преимущественно лекарственный гепатит» (шифр K71.0).

Все больные были распределены в две группы. Больные основной группы (170, или 51,8 %) получали разработанную нами схему терапии, а больные группы сравнения (158, или 48,2 %) — традиционное лечение. Мы также руководствовались стандартом по ведению больных с гепатитом, вызванным приемом противотуберкулезных препаратов [9]. Больные обеих групп были сопоставимы по соотношению полов, возрасту, формам туберкулеза легких, фазам противотуберкулезной терапии (начальная или поддерживающая), а также по ряду противотуберкулезных препаратов, который они получали (I или II ряд).

Больные основной группы получали лечение в три этапа. При развитии лекарственного панкреатита и лекарственного гепатита назначали постельный или полупостельный режим и диету в рамках стола 5а или 5п. В качестве цитопротектора назначали «Гепазил композитум» по 1 ампуле (9 мл) *per os* 1 раз в сутки в течение 15 дней. Параллельно назначали рабепразол («Разо») по 20 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней. Кроме того, больные в этот период получали комбинацию антигемотоксических препаратов: «Лептандра композитум» по 10 капель 3 раза в сутки за 15–20 мин до еды или через час после еды и «Нукс вомика-Гомаккорд» в той же дозе также в течение 15 дней. Как правило, больные в этот период нуждались в инфузионной дезинтоксикационной терапии. В большинстве случаев (при наличии холестаза — обязательно) назначали энтеросорбенты, преимущественно «Эукарбон» по 1–2 таблетке 3 раза в сутки между приемами пищи в течение 2 нед. В этот период ферментные препараты не назначали, так как у большинства больных был выражен феномен «уклонения» ферментов в кровь, что является противопоказанием для назначения этих средств [4].

В этот период больные группы сравнения получали «Ливолин форте» по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды в течение 15 дней, а также инфузионную терапию. Кроме того, больным

назначали те же энтеросорбенты, что и больным основной группы, спазмолитики. В качестве антисекреторного средства больные принимали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней. Антигомотоксические средства пациенты группы сравнения не получали.

На втором этапе лечения (через 14–15 суток от начала клинических проявлений панкреатита и гепатита) больные основной группы принимали «Гепазил» *per os* по 1 капсуле 2 раза в сутки. «Гепазил» комбинировали с «Кардона-том» по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды также в течение месяца. Параллельно больные получали антигомотоксические средства «Момордика композитум» по 2,2 мл внутримышечно 1 раз в три дня в течение 10 дней и «Берберис-Гомаккорд» по 10 капель 3 раза в сутки в течение месяца. На этом этапе больным назначали также ферментный препарат «Конфизим», содержащий ферменты растительного и животного происхождения, по 1 капсуле 3 раза в сутки перед едой в течение 30–31 дня.

Больные группы сравнения на втором этапе лечения получали «Силибор» по 1 таблетке (0,04 г) 3 раза в сутки после еды в сочетании с «Холензимом» по 1 драже (0,3 г) 3 раза в сутки до еды в течение месяца. Таким образом, больные группы сравнения также получали препараты с гепатопротекторными, желчегонными свойствами и панкреатин (содержится в «Холензиме»). Антигомотоксические средства на втором этапе лечения они не получали.

Третий этап терапии проводили уже в стадии ремиссии и панкреатита, и гепатита. Лечение в основной группе состояло в назначении комбинации «Глутаргина» по 1 таблетке (0,75 г) или по 3 таблетки (0,25 г) 3 раза в сутки в течение 20 дней в сочетании с препаратом «Эрбисол ультрафарм» 2,0 мл внутримышечно ежедневно вечером через 2–3 ч после еды в течение 20 дней. Кроме того, назначали препарат «Мультивитал + Гранат» по 1 капсуле (400 мг) 1 раз в сутки сразу после еды в течение 20–30 дней. Параллельно больные продолжали прием «Конфизима» в прежней дозировке. Для профилактики обострений панкреатита и гепатита такие курсы лечения, представляющие собой комплекс препаратов третьего этапа терапии, больным основной группы повторяли каждые 3 мес в течение года, то есть по окончании третьего этапа терапии они в течение года получили еще 3 курса лечения препаратами «Глутаргин», «Эрбисол ультрафарм», «Мультивитал + Гранат» и «Конфизим».

Пациенты группы сравнения на третьем этапе лечения получали «Силибор» по 1 таблетке 3 раза в сутки в комбинации с «Панкреатином» по

1 таблетке (250 мг) 3 раза в сутки перед едой в течение месяца. Такие курсы лечения больным группы сравнения повторяли каждые 3 мес в течение года.

Если на втором и третьем этапах терапии, несмотря на прием «Конфизима» (в основной группе), «Холензима», а затем «Панкреатина» (в группе сравнения), сохранялись клинические проявления панкреатической недостаточности, то в зависимости от ее выраженности увеличивали дозу принимаемых средств заместительной терапии.

Выраженность клинических проявлений лекарственного панкреатита оценивали полуколичественно с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ) [7]. Учитывали динамику клинических проявлений после трех последовательных этапов лечения, а также выясняли частоту рецидивов после года амбулаторного наблюдения и лечения.

### Результаты и обсуждение

Под влиянием лечения в группе сравнения боль исчезла у 12 (7,6 %) больных, уменьшилась — у 72 (45,5 %), осталась прежней — у 48 (30,4 %), усилилась — у 26 (16,5 %) больных. Усиление болевого синдрома, вероятно, объясняется тем, что больные в конце стационарного лечения, почувствовав себя лучше, нарушили диету и некоторые даже возобновили прием алкоголя. Учитывая такую естественную провокацию болевого синдрома, мы высчитали показатель устойчивости эффекта лечения. Несмотря на нарушения диеты и прием алкоголя, ухудшения не отмечено у 132 (83,5 %) больных. Эту частоту мы считали показателем устойчивости результатов терапии (рис. 1). У больных группы сравнения ССТ боли снизилась до 1,42 (при первом обследовании ССТ абдоминальной боли составляла 1,89).

У больных основной группы выявлены преимущества в отношении купирования болевого синдрома. Так, боль исчезла у 19 (11,1 %) больных, уменьшилась — у 115 (67,7 %), осталась прежней — у 27 (15,9 %), усилилась — у 9 (5,3 %) больных. ССТ болевого синдрома к моменту выписки из клиники у больных основной лечебной группы составляла 1,26 (при поступлении — 1,82). Устойчивость эффекта лечения имела место у 161 (94,7 %) больных (см. рис. 1). Таким образом, разработанная нами трехэтапная терапия способствовала как более выраженному уменьшению интенсивности боли, так и большей устойчивости эффекта лечения.

Преимущества основного варианта лечения отразились и на динамике диспептических явлений. Явления диспепсии исчезли у 14 (8,9 %)

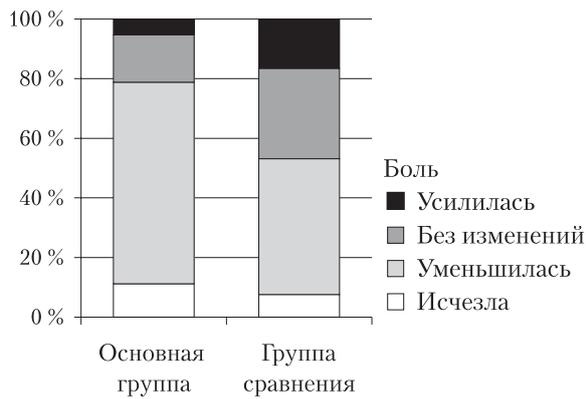


Рис. 1. Влияние двух вариантов лечения на выраженность болевого синдрома у больных с лекарственными панкреатитом и гепатитом, развившимися вследствие противотуберкулезной терапии

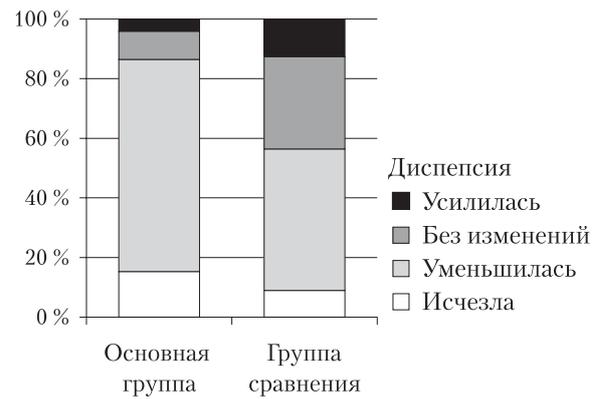


Рис. 2. Влияние двух вариантов лечения на выраженность диспептического синдрома у больных с лекарственными панкреатитом и гепатитом, развившимися вследствие противотуберкулезной терапии

больных группы сравнения и у 2 (15,3 %) — основной группы, уменьшились — соответственно у 75 (47,5 %) и 121 (71,2 %) больного, остались прежними — у 49 (31,0 %) и 16 (9,4 %) больных, усилились — у 20 (12,6 %) и 7 (4,1 %) больных (рис. 2). ССТ диспептических явлений после лечения в клинике у больных основной группы составила 1,39 (при поступлении в стационар — 1,93), а у больных группы сравнения — 1,72 (при поступлении в стационар — 1,98).

Мы выявили также преимущества основного варианта лечения в отношении динамики клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Так, до лечения они имели место у 179 (54,6 %) больных, 92 из которых вошли в основную группу, а 87 — в группу сравнения. Перед выпиской из стационара ССТ клинических проявлений панкреатической недостаточности в основной группе составила 1,12 (при поступлении — 1,78), а в группе сравнения — 1,44 (при поступлении — 1,83).

Что касается клинических проявлений эндокринной недостаточности ПЖ, то их динамика зависела преимущественно от правильности подбора дозы сахароснижающих средств. Достичь компенсации сахарного диабета удалось у 25 из 28 (89,3 % случаев) больных основной группы и у 19 из 26 (73,1 % случаев) — группы сравнения.

Жалобы, являющиеся проявлением астенического синдрома, интоксикации, исчезли или

уменьшились у 152 (89,4 %) больных основной группы и у 114 (72,2 %) — группы сравнения. После стационарного лечения ССТ этих симптомов в основной группе составила 0,41, а в группе сравнения — 0,57, то есть в 1,39 раза больше.

Мы наблюдали амбулаторно наших больных в течение года. При этом они получали описанные выше курсы профилактической терапии. Частота обострений панкреатита в течение года в основной группе составила  $(1,3 \pm 0,1) \%$ , а в группе сравнения —  $(1,9 \pm 0,2) \%$  ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

Последовательное этапное лечение больных туберкулезом легких с развившимся на фоне противотуберкулезной терапии сочетанием лекарственных панкреатита и гепатита является эффективным. Целесообразно включать в такое лечение препараты «Гепазил», «Кардонат», антигемотоксические средства, комбинированный препарат на основе животных и растительных ферментов. Необходимо проводить курсы профилактической терапии в течение года с включением «Глутаргина», «Эрбисола ультрафарм» и ортомолекулярного мультивитаминого комплекса.

**Перспективы исследования** состоят в разработке дифференцированного подхода к лечению лекарственного поражения ПЖ и печени, развившегося на фоне противотуберкулезной терапии.

### Список литературы

- Белай І.М. Дослідження гіполіпемічних і антиоксидантних властивостей пікамілону і карнітину хлориду / І.М. Белай, В.В. Дунаев, В.С. Тишкін // Укр. ревматол. журн.— 2001.— № 1 (3).— С. 55—57.
- «Биогена»: забота о здоровье! // Аптека.— 2009.— № 25 (696).— С. 14.
- Глутаргин: применение нового украинского препарата в клинической практике: Пособие для практ. врачей / О.Я. Бабақ, В.М. Фролов, Н.В. Харченко и др.— К.: Эльгон-α, 2003.— 200 с.

4. Губергриц Н.Б. Практическая панкреатология / Н.Б. Губергриц. — М.: АТЕ АРТ, 2008. — 319 с.
5. Квасницька О.С. Ефективність Кардонату в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень / О.С. Квасницька // Вісн. наук. досліджень. — 2010. — № 2. — С. 113—115.
6. Кюстерманн К. Антигомотоксическая терапия заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы / К. Кюстерманн // Биол. мед. — 2010. — № 2. — С. 33—37.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К: Морион, 2000. — 320 с.
8. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса Эрбисол / А.Н. Николаенко // Фармакол. вісн. — 1998. — № 6. — С. 68—74.
9. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 384 // Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія: Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006: норматив.-директив. правові док. — К., 2006. — 64 с.
10. Римарчук Г.В. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей / Г.В. Римарчук, Т.К. Тюрина, Л.А. Васечкина // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 8. — С. 92—97.
11. Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И.В. Коваль, Н.В. Вдовенко, В.А. Козловский, В.П. Кутняк // Спорт. медицина. — 2008. — № 1. — С. 36—41.
12. Філіппов Ю.О. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997—2006 рр.) / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія: міжвід. зб. — Дніпропетровськ: Журфонд, 2008. — Вип. 40. — С. 3—10.
13. Харченко Н.В. На пути серьезных преобразований гастроэнтерологической службы в Украине / Н.В. Харченко // Здоров'я України. — 2008. — № 19. — С. 7.
14. Эффективная терапия хронического интоксикационного синдрома // Биол. терапия. — 2010. — № 2. — С. 22.
15. The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Ed: H.G. Beger et al. — Malden et al.: Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.
16. Shimizu K. Chronic pancreatitis. I. Its epidemiology and symptoms / K. Shimizu, K. Shiratori // Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi. — 2010. — Vol. 10, N 99. — P. 36—40.
17. Trivedi C.D. Drug-induced pancreatitis. An update / C.D. Trivedi, C.S. Pitchumoni // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39. — P. 709—716.

О.Є. Ключков, Н.Б. Губергриц

## Тактика лікування лікарського панкреатиту, спричиненого протитуберкульозними засобами

Обстежено 328 хворих на туберкульоз легень, у яких розвинулося поєднання лікарських панкреатиту і гепатиту. Хворих розподілено на дві групи. Пацієнти основної групи (170 осіб) одержували трьохетапну терапію: на першому етапі — «Гепазил композитум» у комбінації з антигомотоксичними засобами, на другому етапі — «Гепазил» у комбінації з «Кардонатом» і антигомотоксичними засобами, на третьому етапі — «Глутаргін», «Ербісол ультрафарм» і ортомоллекулярний полівітамінно-мінеральний комплекс. Для профілактики рецидивів панкреатиту третій етап терапії тричі повторювали протягом року. Хворі групи порівняння (158 осіб) отримували традиційну терапію. Показано клінічні переваги трьохетапного лікування перед загальноприйнятною терапією.

A.E. Klochkov, N.B. Gubergrits

## Tactics of treatment of drug-induced pancreatitis caused with anti-TB drugs

The study included 328 patients with pulmonary tuberculosis who developed a combination of drug-induced pancreatitis and hepatitis. Patients were divided into two treatment groups. Patients of the main treatment group received a three-step therapy: at the first stage *Hepazyl compositum* in combination with antihomotoxic drugs, at the second stage they received *Hepazyl* in combination with *Cardonat* and antihomotoxic preparations, at the third stage preparations were *Glutargin*, *Erbisol ultrafarm* and orthomolecular multivitamin-mineral complex. To prevent the recurrent pancreatitis, the third phase of therapy was periodically repeated throughout the year. The clinical benefits of such treatment in relation to conventional therapy were shown.

### Контактна інформація

Губергриц Наталія Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губергрица  
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16  
Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 19 липня 2012 р.