

УДК 616-002.5:616.379-008.64

Некоторые аспекты полиморбидности и полипрагмазии у больных туберкулезом и сахарным диабетом

Т.А. Колпакова

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Some aspects of polymorbidity and polypharmacy in patients with tuberculosis and diabetes

T.A. Kolpakova

Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Резюме

Сахарный диабет, на фоне которого нередко развивается туберкулез легких, характеризуется полиорганностью — нарушением функций многих органов и систем. Противотуберкулезные препараты (ПТП), обладая органотропностью, оказывают дополнительное повреждающее воздействие на органы — печень, почки, центральную и периферическую нервную, сердечно-сосудистую системы у этой категории больных. Больные с сочетанной патологией помимо этиотропной и сахароснижающей терапии требуют, как правило, назначения нескольких групп препаратов сопровождения, что приводит к вынужденной полипрагмазии, развитию побочных реакций на противотуберкулезные, патогенетические, нередко и на сахароснижающие препараты, что приводит к снижению приверженности больных туберкулезом с сочетанной патологией к лечению.

Ключевые слова: полиорганность; полипрагмазия; туберкулез легких; сахарный диабет; противотуберкулезные препараты; органотропность; побочные реакции.

Summary

Diabetes mellitus (DM), which is often followed by pulmonary tuberculosis, is an area under multi-organ failure — dysfunction of multiple organs and systems. TB drugs (TAP), having Organotropona, have an additional damaging effect on the organs — liver, kidney, central and peripheral nervous, cardiovascular system in these patients. Patients with comorbidity, in addition to causal and hypoglycemic therapy, need, as a rule, the appointment of several groups of drugs escort that leads to forced polypharmacy, adverse reactions to anti-TB drugs development, pathogenesis, and often hypoglycemic, which leads to a decrease in adherence of co-pathology TB patients to the treatment.

Keywords: polypharmacy; pulmonary tuberculosis; diabetes; anti-TB drugs; Organotropona; adverse reactions.

Введение

Нередко туберкулез развивается на фоне заболеваний, характеризующихся полиорганным поражением. Из многочисленных сопутствующих туберкулезу заболеваний следует выделить сахарный диабет (СД) как наиболее распространенную патологию эндокринной системы [1, 2, 3]. Проблема сочетанной патологии туберкулеза и СД связана с увеличением частоты сахарного диабета как среди населения в целом, так и среди больных туберкулезом [2, 4, 5, 6]. Как правило, туберкулез развивается на фоне декомпенсированного СД, характеризующегося полиорганным поражением [7] — почек [8, 9, 10], сердечно-сосудистой системы [1, 11], печени, как центральной, так и периферической нервной системы и других органов [12, 4, 13]. Взаимоотягощающее воздействие заболеваний [14, 15], полиорганность СД, необходимость длительного использования комбинации противотуберкулезных препаратов [15, 4, 13], патогенетических, неизбежность приема нередко нескольких сахароснижающих лекарств, препаратов, препятствующих развитию осложнений СД [16], симптоматических средств, каждые из которых и их метаболиты могут привести к изменениям в системе детоксикации и метаболизма ксенобиотиков, создают большие трудности для проведения полноценного курса лечения [14, 7, 12, 4].

Цель исследования: изучить предпосылки развития, частоту проявления лекарственных осложнений у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом разной степени тяжести и приверженность к лечению в стационаре.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 260 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, из них 158 (I группа) — с сопутствующим сахарным диабетом (СД) II типа, диагностированным в пределах 5 лет до выявления туберкулеза, и 102 — без сопутствующих заболеваний (II группа). Пациенты I группы по тяжести течения СД были разделены на подгруппы — IA и IB. IA подгруппу составили 106 больных, СД у которых, по заключению эндокринолога, имел тяжелое течение с комплексом клинико-функциональных осложнений, таких как ангио-, ретино-, периферические нейро-, нефро-, энцефало-, гепатопатия, артериальная гипертензия. IB подгруппу составили 52 пациента, СД у которых имел более благоприятное течение, начальные признаки периферической нейропатии, контролируемая артериальная гипертензия. По полу, возрасту, формам туберкулеза (инфильтративная) больные I, II групп были сопоставимы. Статистическая обработ-

ка проводилась с использованием χ^2 точного теста Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных IA подгруппы в 95,3% случаев, IB подгруппы — в 48,1% и у пациентов II группы в 29,4% случаев туберкулез легких был выявлен при обращении с жалобами в общую лечебную сеть, у остальных — при флюорографическом (ФЛГ) обследовании. Большинство больных (79,8%) IA подгруппы, не проходили ФЛГ более года. Ухудшение состояния в виде нарастающей слабости больные СД как IA, так IB подгруппы объясняли нарушением диеты, стрессорными факторами и длительное время не обращались за медицинской помощью. Однако нарастание симптомов интоксикации, появление респираторных жалоб вынуждало обратиться в поликлинику и получить направление на ФЛГ-обследование.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) к возбудителю была диагностирована в I группе у 128 больных (81,0%) из 158, во II — у 28 (27,5%) из 102; в IA подгруппе — у 85 (80,2%) из 106 пациентов, в IB подгруппе — у 43 (82,7%) из 52. Лекарственная чувствительность (ЛЧ) к ПТП была сохранена у 30 (19,0%) больных I группы и у 26 (25,5%) — II. ЛЧ в подгруппе IA диагностирована у 21 (19,8%) пациента, в подгруппе IB — у 9 (17,3%). Во II группе лекарственная чувствительность выявлена у 26 (25,5%), при этом у 48 больных (47,0%) этой группы бактериовыделение обнаружено не было [II МБТ(-)].

Больным с МЛУ-туберкулезом и СД проводилось этиотропное лечение по IV режиму, с ЛЧ и без бактериовыделения — по I режиму. При этом пациенты IA подгруппы, помимо противотуберкулезных, симптоматических, патогенетических — антиоксидантов, одновременно получали сахароснижающие — комбинации инсулинов, а также гипотензивные препараты, нейропротекторы — глицин, цитофлавин, нейромультивитаминные препараты, гепатопротекторы, рекомендованные эндокринологом, — всего до 8 групп препаратов. Ежедневно в среднем больные принимали до $26,0 \pm 3,5$ таблетки.

Больные IB подгруппы также, помимо ПТП, патогенетических, симптоматических препаратов, одновременно принимали сахароснижающие, гипотензивные, нейро- и гепатопротекторы. Всего — до 6 групп препаратов. Ежедневно в среднем — до $16,2 \pm 1,3$ таблетки.

Больным II группы лечение проводилось ПТП в соответствии с лекарственной устойчивостью и патогенетическими препаратами. Наименьшая частота побочных реакций (ПР) на ПТП — 9,8% была зарегистрирована у пациентов II группы без сопутствующих заболеваний, у 90,2% больных этой группы ПР в

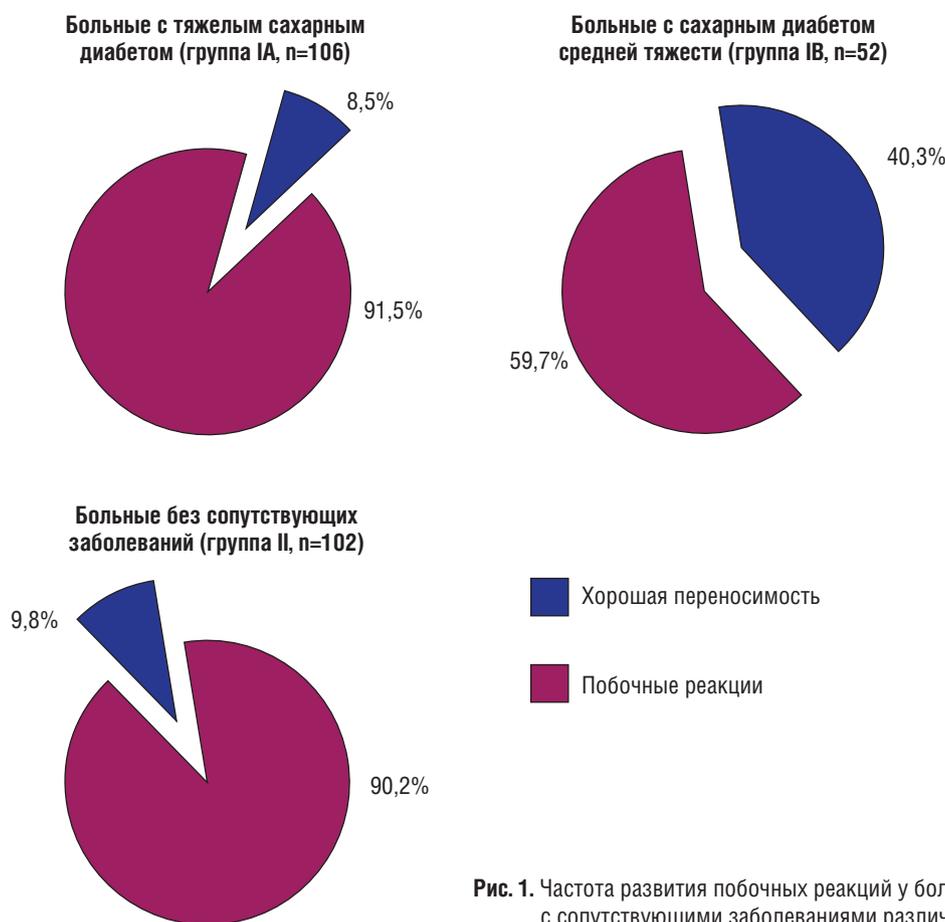


Рис. 1. Частота развития побочных реакций у больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями различной тяжести

процессе лечения не были отмечены. У пациентов IA подгруппы ПР на ПТП были зарегистрированы в 91,5% случаев, хорошая переносимость ПТП — в 8,5%. В IB подгруппе лекарственная непереносимость диагностирована у 59,6% больных, отсутствие реакций на ПТП — у 40,4% ($p_{IA-IB; IA-II; IB-II} < 0,05$) (рис. 1).

Наибольшая частота ПР на ПТП была отмечена у больных с МЛУ-туберкулезом и тяжелым течением сахарного диабета: IA подгруппа — 80,2%, IB — 60%, II — 10,3% ($p_{IA-IB; IA-II; IB-II} < 0,05$) (рис. 2).

Частота развития побочных реакций у больных с лекарственно чувствительным (ЛЧ) туберкулезом легких разных групп (IA, IB, II) и у больных без бактериовыделения (группа II) представлена на рис. 3.

Лекарственные осложнения у всех пациентов IA и у большинства больных IB подгруппы были токсическими, и в зависимости от их проявлений они разделены на сочетанные и одностипные. Сочетанные побочные реакции на ПТП: одновременно протекающие гепатотоксические реакции (повышение активности трансаминаз), дестабилизация артериального давления, психоэмоциональные изменения, усиление симптомов периферической нейропатии — диагностировались у 78,5% больных IA подгруппы и у 54,8% IB подгруппы

($p < 0,05$), что требовало отмены всех ПТП на срок до $48,2 \pm 14,3$ дня с последующим формированием индивидуальных подходов к этиотропной терапии.

Однотипные токсические ПР, характеризующиеся одним из перечисленных выше проявлений, были отмечены у 21,5% пациентов IA подгруппы и у 16,1%

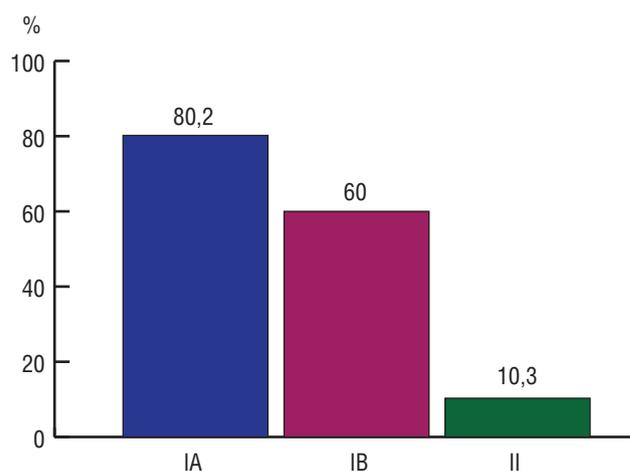


Рис. 2. Частота развития побочных реакций у больных разных групп с МЛУ-туберкулезом (группы IA, IB, II)

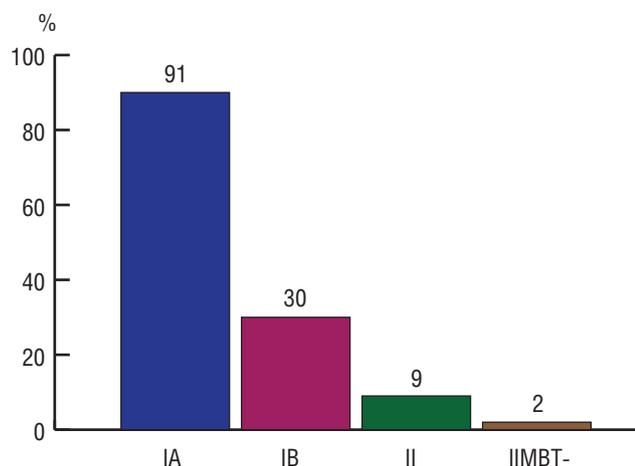


Рис. 3. Частота развития побочных реакций у больных туберкулезом разных групп с лекарственной чувствительностью к ПТП (группы IA, IB, II) и без бактериовыделения (группа II МБТ(-))

больных IB подгруппы. С учетом проявлений ПР и органотропности принимаемых ПТП проводилась их отмена на срок от 10 дней до 3 недель при гепатотоксических реакциях.

Аллергические и токсико-аллергические реакции не были диагностированы у больных IA подгруппы. У пациентов IB подгруппы подобного рода ПР были отмечены у 9 (29,1%), из них у 3 был диагностирован кожно-аллергический синдром, быстро купируемый. У 6 из 28 больных IB подгруппы с МЛУ-туберкулезом зафиксированы токсико-аллергические реакции — нейрототоксическая и гепатотоксическая с кожно-аллергическим синдромом с необходимостью отмены ПТП на срок до $29,3 \pm 12,3$ дня. Однако такого рода реакции были диагностированы и у всех 10 больных (100%) II группы с ПР, из них у 5 больных с МЛУ-туберкулезом были отмечены токсико-аллергические реакции в виде кожно-аллергического синдрома и лекарственной гепатопатии, что потребовало отмены всех препаратов на срок до 2 недель — $15,6 \pm 2,1$ дня, и у 5 человек — аллергические реакции в виде эозинофилии и ограниченного дерматита. Время полного купирования аллергической реакции было в пределах 1 недели без отмены препаратов.

У больных IA подгруппы с МЛУ-туберкулезом развитие токсических реакций на ПТП отмечалось на 2-й неделе от начала лечения, с ЛЧ-туберкулезом — на 7–8-й неделе. У больных IB подгруппы с МЛУ-туберкулезом развитие ПР было отмечено на 4–5-й неделе, т. е. несколько позже, чем в IA подгруппе, с ЛЧ туберкулезом — на 7–8-й неделе от начала приема препаратов, т. е. в одни и те же сроки, что и у пациентов IA подгруппы. У пациентов II группы с МЛУ-туберкулезом диагностировались токсико-аллергические реакции на 3-м

месяце приема препаратов, с ЛЧ-туберкулезом (3 пациента) и без бактериовыделения — аллергические — у 2 больных через 1,5 мес. от начала приема ПТП.

У больных с разной степенью тяжести диабета с МЛУ-туберкулезом ПР развивались чаще (67,3%) на комплекс препаратов: пиразинамид, этионамид, циклосерин, реже — на другие ПТП, у больных с ЛЧ — на сочетание препаратов: изониазид, пиразинамид, рифампицин. Основой клинических проявлений токсических реакций были диабетические органопатии и органотропность ПТП.

Большинству больных IA подгруппы требовалось неоднократное прерывание курса лечения. При этом у всех пациентов формировалось отрицательное отношение к пребыванию в стационаре и продолжению приема ПТП. 62,7% больных с МЛУ-туберкулезом IA группы и 68,4% IB группы прервали лечение в стационаре.

Заключение

Сахарный диабет при совместном течении с впервые выявленным туберкулезом легких характеризуется полиорганным поражением разной степени выраженности.

Совместное течение туберкулеза легких и сахарного диабета характеризуется вынужденной полипрагмазией.

Побочные реакции на ПТП у больных туберкулезом с сопутствующим тяжело протекающим сахарным диабетом развиваются значительно чаще, чем у пациентов без сопутствующей патологии.

Наиболее часто токсические сочетанные ПР развиваются у больных с МЛУ-туберкулезом и сахарным диабетом с наличием многих органопатий на фоне приема ПТП резервного ряда на коротких сроках от начала лечения в стационаре и требуют отмены ПТП на длительное время. Аллергические и токсико-аллергические реакции диагностированы у больных с благоприятно протекающим СД и у больных туберкулезом без сопутствующих заболеваний.

Наиболее часто ПР развиваются у больных с МЛУ-туберкулезом на пиразинамид, этионамид, циклосерин, у больных с ЛЧ туберкулезом — на изониазид, рифампицин, пиразинамид.

Развитие ПР отрицательно сказывается на приверженности больных к лечению, провоцирует прерывание лечения, самовольный уход из стационара.

Лечение больных туберкулезом с сопутствующим СД делает необходимыми индивидуальный подход к формированию комбинированной этиотропной терапии и всего лекарственного комплекса, изучение клинико-фармакологических аспектов полипрагмазии у больных с сочетанной патологией.

Список литературы

1. Гормонально-метаболические особенности постменопаузальных женщин с впервые выявленным сахарным диабетом: роль онкологического заболевания и наследственной предрасположенности к диабету / Л.М. Бернштейн, Д.А. Васильев, Т.Е. Порошина, М.П. Бояркина, Е.В. Цырлина // Вестн. РАМН. — 2013. — № 2 — С. 29–34.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет — опаснейший вызов мировому сообществу // Вестн. РАМН. — 2012. — № 1. — С. 7–13.
3. Сунцов Ю.И., Маслова О.В. Эпидемиология сахарного диабета // Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: МИА, 2011. — С. 124–158.
4. Мурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. — М.: Медкнига, 2007. — 317 с.
5. Фундаментальные основы лекарственных средств для терапии сахарного диабета II типа / А.А. Спасов, В.И. Петров, Н.И. Чепляева, К.В. Ленская // Вестн. РАМН. — 2013. — № 2 — С. 43–49.
6. Global tuberculosis control: Report. — World Health Organization, 2011. — WHO/HTM/TB/2011.16. Doi: 10.1111/j.1753-6405.2012.00928.x
7. Xu J., Zou M.-H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction // Circulation. — 2009. — Vol. 120, N 13. — P. 1266–1286. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223.
8. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с разными типами сахарного диабета / О.Г. Комиссарова, Ю.Е. Коссий, Р.Ю. Абдуллаев, С.В. Моисеева, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 3. — С. 10–14.
9. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. — М.: МИА, 2009. — 482 с.
10. Abnormal angiogenesis in diabetic nephropathy / T. Nakagawa, T. Kosugi, V. Haneda, C.J. Rivard, D.A. Long // Diabetes. — 2009. — Vol. 58. — P 1471–1478.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: МИА, 2006. — 340 с.
12. Роль циркулирующих ангиогенных факторов в поражении почек при сахарном диабете / С.А. Мартынов, М.В. Шестакова, И.М. Кутырина, А.В. Ильин, М.И. Арбузова, И.И. Дедов // Вестн. РАМН. — 2013. — № 2 — С. 35–42.
13. Zang Q., Xiao H., Sugawara I. Tuberculosis complicated by diabetes mellitus at Shanghai pulmonary hospital, Chine // Jpn. J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 62. — P. 390–391.
14. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 5–10.
15. Мотовилин О.Г., Суркова Е.В. Психологические аспекты сахарного диабета // Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: МИА, 2011. — С. 550–573.
16. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в РФ. — М., 2011. — 279 с.

Bibliography

1. Gormonal'no-metabolicheskie osobennosti postmenopauzal'nykh zhenshchin s vperve vyavlenным sakharnym diabetom: rol' onkologicheskogo zabolevaniya i nasledstvennoy predrasplozhennosti k diabetu / L.M. Bernshtein, D.A. Vasil'ev, T.E. Poroshina, M.P. Boyarkina, E.V. Tsyrlina // Vestn. RAMN. — 2013. — № 2 — S. 29–34.
2. Dedov I.I. Sakharnyi diabet — opasneishii vyzov mirovomu soobshchestvu // Vestn. RAMN. — 2012. — № 1. — S. 7–13.
3. Sunstov Yu.I., Maslova O.V. Epidemiologiya sakharnogo diabeta // Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika / pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi. — M.: MIA, 2011. — S. 124–158.
4. Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberkulez i sakharnyi diabet. — M.: Medkniga, 2007. — 317 s.
5. Fundamental'nye osnovy lekarstvennykh sredstv dlya terapii sakharnogo diabeta II tipa / A.A. Spasov, V.I. Petrov, N.I. Cheplyaeva, K.V. Lenskaya // Vestn. RAMN. — 2013. — № 2. — S. 43–49.
6. Global tuberculosis control 2011: Report. — World Health Organization, 2011. — WHO/HTM/TB/2011.16. Doi: 10.1111/j.1753-6405.2012.00928.x
7. Xu J., Zou M.-H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction // Circulation. — 2009. — Vol. 120, N 13. — P. 1266–1286. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223.
8. Osobennosti techeniya i effektivnost' lecheniya tuberkuleza legkikh s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoichivost'yu vzbuditelya u bol'nykh s raznymi tipami sakharnogo diabeta / O.G. Komissarova, Yu.E. Kossii, R.Yu. Abdullaev, S.V. Moiseeva, I.A. Vasil'eva // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2013. — № 3. — S. 10–14.
9. Shestakova M.V., Dedov I.I. Sakharnyi diabet i khronicheskaya bolezni' pochek. — M.: MIA, 2009. — 482 s.
10. Abnormal angiogenesis in diabetic nephropathy / T. Nakagawa, T. Kosugi, V. Haneda, C.J. Rivard, D.A. Long // Diabetes. — 2009. — Vol. 58. — P 1471–1478. Doi: 10.2337/db09-0119.
11. Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet i arterial'naya gipertenziya. — M.: MIA, 2006. — 340 s.
12. Rol' tsirkuliruyushchikh angiogennykh faktorov v porazhenii pochek pri sakharnom diabete / S.A. Martynov, M.V. Shestakova, I.M. Kutyryna, A.V. Il'in, M.I. Arbuzyova, I.I. Dedov // Vestn. RAMN. — 2013. — № 2 — S. 35–42.
13. Zang Q., Xiao H., Sugawara I. Tuberculosis complicated by diabetes mellitus at Shanghai pulmonary hospital, Chine // Jpn. J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 62. — P. 390–391.
14. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Patofiziologicheskie predposylki neblagopriyatnogo vliyaniya sakharnogo diabeta na techenie tuberkuleza legkikh // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — № 3. — S. 5–10.
15. Motovilin O.G., Surkova E.V. Psikhologicheskie aspekty sakharnogo diabeta // Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika / pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi. — M.: MIA, 2011. — S. 550–573.
16. Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii, 2010 g.: analiticheskii obzor statisticheskikh pokazatelei, ispol'zuemykh v RF. — M., 2011. — 279 s.