

ПОИСК СРЕДСТВ, УЛУЧШАЮЩИХ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Усов К. И.¹, Гуськова Т. А.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ангарский государственный технический университет», Научно-исследовательский институт «Биофизики», 665835, Россия, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2, +7 (3955) 95-70-62, e-mail: konstausov@yandex.ru

²Ярославский Центр трансфера фармацевтических технологий, г. Ярославль, Россия

Резюме. Научное сообщение содержит информацию о поиске средств, улучшающих переносимость противотуберкулезных препаратов. Представлены данные экспериментального обоснования совместного применения противотуберкулезных препаратов и адеметионина, как средства терапии сопровождения. Показано влияние хронобиологических ритмов на токсичность изониазида и рифампицина. При изучении влияния сахарозы на токсичность изониазида было установлено, что назначение его после еды с добавлением в рацион сахара улучшает переносимость изониазида.

Ключевые слова: переносимость противотуберкулезных препаратов, токсичность, побочные эффекты, химиотерапия туберкулеза, гепатопротектор.

SEARCH TOOLS THAT IMPROVE THE TOLERABILITY OF ANTI-TB DRUGS

Usov K. I.¹, Guskova T. A.²

¹Federal state budgetary educational institution of higher education "Angarsk state technical University", Research Institute "Biophysics", 665835, Russia, Angarsk, Partizanskaya street, 2, +7 (3955) 95-70-62, e-mail: konstausov@yandex.ru

²Yaroslavl Center for pharmaceutical technology transfer, Yaroslavl, Russia

Abstract. The scientific report contains information on the search for drugs that improve the tolerability of anti-TB drugs. The data of experimental substantiation of the combined use of anti-TB drugs and ademetionine as a means of maintenance therapy are presented. The influence of chronobiological rhythms on the toxicity of isoniazid and rifampicin is shown. When studying the effect of sucrose on the toxicity of isoniazid, it was found that its appointment after a meal with the addition of sugar to the diet improves the tolerability of isoniazid.

Key words: tolerability of anti-TB drugs, toxicity, side effects, chemotherapy of tuberculosis, hepatoprotector.

Введение. Одной из главных причин недостаточной эффективности химиотерапии туберкулеза, наряду с нарастающей лекарственной устойчивостью возбудителя и низкой комплаентностью больных, является высокая частота проявлений нежелательных побочных эффектов (НПЭ) противотуберкулезных препаратов (ПТП). Отмена ПТП в связи с проявлением тяжелых НПЭ производится у 20-91 % больных туберкулезом. Лекарственная нагрузка существенно возрастает у коморбидных больных, что формирует цикл неизбежных проблем фармакотерапии: «полиморбидность» → «полипрогмазия» → «НПЭ». Одним из путей разрешения проблем, связанных с проявлением тяжелых НПЭ на применение ПТП у человека, является поиск средств, улучшающих их переносимость. **Цель исследования:** поиск средств, улучшающих переносимость ПТП.

Материалы и методы. В качестве экспериментально-биологической модели были использованы белые нелинейные крысы. Животные содержались в условиях специализированной клиники лабораторных животных (вивария) - ветеринарное удостоверение 238 № 0019883. Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с лабораторными животными [1] и разрешены локальным этическим комитетом. Препараты вводили внутривентрикулярно в виде суспензии в дистиллированной воде, с помощью металлического атравматичного зонда. Разработку подходов, направленных на снижение НПЭ ПТП, вели в 3 направлениях: 1) определение рационального времени приёма ПТП, для чего исследовали влияние суточных ритмов на токсичность ПТП, а именно: 1 группе крыс вводили ПТП в 10 часов утра, 2 группе в 22 часа вечера. Изониазид вводили в дозах $0,6 \div 2,4$ г/кг с шагом наращивания дозы на 0,1 г, рифампицин - в дозах $6,0 \div 24$ г/кг с шагом наращивания дозы на 1 г; 2) определение роли потребления пищи на переносимость ПТП, что исследовали при введении изониазида на голодный желудок (лишение корма животных за 14 часов до введения препаратов и за 1 час до введения ПТП); изучали влияние сахарозы на токсичность изониазида, вводимого в среднесмертельной дозе ($DL_{50} = 1233 \pm 43$ мг/кг [2]); 3) изучение возможности использования гепатопротектора для снижения гепатотоксичности ПТП, для чего в условиях эксперимента применяли 2 схемы введения препаратов: одна из схем представляла собой двухэтапное совместное введение исследуемых лекарственных средств – первый этап заключался во введении ПТП в токсичных дозах: изониазид в дозе 240 мг/кг (1/5 от DL_{50}), пиразинамид в дозе 380 мг/кг (1/10 от DL_{50}), рифампицин в дозе 950 мг/кг (1/20 от DL_{50}), начиная с 10 часов утра и до момента клинического выявления

лекарственного осложнения в форме проявлений тяжелых нежелательных гепатотоксических реакций организма, с последующей отменой ПТП; второй этап – назначение препарата адеметионина (АМ) на следующие сутки после отмены ПТП. АМ применяли в дозе 120 мг/кг [3], введение гепатопротектора осуществляли за 2 часа до введения ПТП. Вторая схема представляла собой одноэтапное сочетанное применение АМ с ПТП. Применение АМ во второй схеме начинали с первого дня введения ПТП. В сыворотке крови животных, полученной при декапитации, определяли содержание ферментов: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазу, урокиназазу, щелочную фосфатазу, фосфолипазу А. Из клинически значимых биохимических показателей определяли: общий белок, общий холестерин, общий и прямой билирубин, глюкозу. Активность АЛТ и АСТ определяли и микрометодом в гомогенизированной ткани печени с последующим спектрофотометрическим определением оптической плотности и расчетом концентрации в мкмоль/л. Для обработки полученных результатов использовались методы математической статистики, достоверными считались различия при $p \leq 0,05$ [4-6].

Результаты. Введение крысам в среднесмертельной дозе изониазида в 10 часов утра и в 22 часа позволило установить снижение токсичности препарата при его введении в вечерние часы - повышение DL_{50} составило 12 %, а средняя продолжительность жизни крыс увеличилась в 2 раза. Совместное одноразовое введение изониазида в среднесмертельной дозе с рифампицином в разное время суток также приводило к снижению токсичности изониазида и удлинению средней продолжительности животных, получавших препараты в 22 часа. Было отмечено снижение эффектов нейротоксичности изониазида. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учитывать биоритмы организма при назначении ПТП [4]. Учитывая, что ПТП переносятся крысами, ведущими ночной образ жизни, лучше при введении в вечерние часы, т.е. на фоне их максимальной активности, следует рекомендовать пациентам применение ПТП в утренние часы на фоне максимальной активности человека. Введение изониазида на голодный желудок (лишение корма животных за 14 часов до введения препаратов) приводило к большей его токсичности, по сравнению с введением препарата подопытным крысам, лишенным корма за 1 час до его введения. Введение препаратов на голодный желудок приводило к сокращению средней продолжительности жизни подопытных крыс на 79 %. Применение изониазида с сахарным сиропом приводило к 100 % выживаемости подопытных крыс независимо от продолжительности голодания животных. Результаты исследования показали, что приём изониазида после еды улучшает его переносимость.

Кроме того, при организации питания пациентов, получающих ПТП, необходимо применение сахара, что позволит улучшить переносимость химиотерапии с использованием изониазида [5]. Ежедневное совместное введение изониазида, пипразинамида и рифампицина приводило к развитию тяжелых гепатотоксических реакций к 30 суткам эксперимента, проявлявшихся в изменении ряда клинически значимых показателей, в частности, повышением содержания АЛТ, АСТ в сыворотке крови в 3 раза (таблица), а также снижением их активности в гомогенатах ткани печени по сравнению с группой контроля [6].

Таблица

Динамика содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови у крыс при лекарственном поражении печени крыс ПТП с АМ и без него (n = 120)

Определяемые показатели	Препараты и продолжительность их приема	Сроки регистрации показателей		
		3 сутки	30 сутки	60 сутки
АЛТ, Ед/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	87,6 ± 0,5***	191,2 ± 6,6***	136,0 ± 5,2***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	67,2 ± 2,1*	71,2 ± 4,1*	79,6 ± 3,9**
	АМ, с 1-60 сутки	60,9 ± 0,7	59,2 ± 1,8	62,2 ± 3,4
	Динамический контроль	61,2 ± 1,5	61,8 ± 2,0	66,2 ± 1,9
АСТ, Ед/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	68,2 ± 2,2*	172,4 ± 13,2***	129,2 ± 7,3***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	56,7 ± 6,0	64,9 ± 4,1	71,2 ± 3,7*
	АМ, с 1-60 сутки	55,2 ± 2,9	52,8 ± 2,7	57,1 ± 5,1
	Динамический контроль	57,2 ± 4,2	55,0 ± 3,3	58,4 ± 3,2

Примечание: уровень значимости различий по отношению к величинам динамического контроля, при *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Наблюдалось увеличение в сыворотке крови гепатоспецифического фермента - уроганиназы в 9,6 раз, фосфолипазы А в 3,6 раз, щелочной фосфатазы в 1,3 раза по сравнению с динамическим контролем. При введении с 1-30 суток ПТП крысам уровень ГГТ (гамма-глутамилтранспептидаза) в сыворотке крови снижался на 34 %. Отмена введения ПТП, начиная с 31 суток эксперимента, и последующее назначение АМ, в течение 30 суток, не приводило к полному восстановлению оцениваемых показателей. Совместное введение АМ с ПТП, с 1 по 60 сутки эксперимента, препятствовало развитию

тяжелых лекарственных осложнений на 30 сутки эксперимента, что позволило продолжить непрерывное введение ПТП до 60 суток [6]. Полученные результаты исследования позволяют заключить, что применение АМ, начиная с первых дней приёма ПТП, позволяет снизить гепатотоксичность применяемых ПТП.

Выводы. 1. Применение ПТП с учётом влияния циркадных ритмов на их переносимость позволяет снизить производимые ими нежелательные эффекты. 2. Назначение ПТП после еды с добавлением в рацион сахара улучшает переносимость препаратов. 3. Совместное применение ПТП и АМ позволяет уменьшить проявления НПЭ ПТП, что может повысить эффективность химиотерапии туберкулеза легких. 4. Полученные данные рекомендуются к использованию в клинической практике.

Литература.

1. Гуськова Т. А. Токсикология лекарственных средств. – М.: МДВ., – 2008. – 196 с.
2. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 51-57.
3. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Коваленко А.Л. Гепатотропное действие рунихола и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами основного ряда в эксперименте // Архив патологии. – 2014. – Т 76. – № 2. – С. 26-31.
4. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г., Машанов А. В., Гущина А. А. Влияние хронобиологических ритмов на токсичность изониазида и рифампицина в условиях эксперимента на крысах // Токсикологический вестник. – 2017. – № 4. – С. 24-33.
5. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г., Гущина А. А. Влияние сахарозы и пиридоксина гидрохлорида на токсичность изониазида в условиях острого эксперимента // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 14-18.
6. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г., Гришина Л. П., Гущин А. С. Экспериментальное обоснование терапии сопровождения с применением адеметионина для снижения гепатотоксических реакций противотуберкулезных препаратов // Токсикологический вестник. – 2018. – № 6. – С. 12-21.