К. І. Бардахівська, Н. М. Гуріна, А. С. Шаламай, В. Г. Ніколаєв

ПОГЛИНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЗАСОБІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ ВІДНОСНО ДЕЯКИХ ОСНОВНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України

Фармакотерапія і профілактика туберкульозу вимагають своєчасного та активного застосування найбільш ефективних і безпечних лікарських засобів [1]. Сучасна терапія туберкульозу також передбачає комплексне використання специфічних антибактеріальних препаратів і лікарських засобів різних фармакологічних груп. Принцип комбінованої хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування в цілому. Проте необхідно враховувати той факт, що дія протитуберкульозних препаратів супроводжується побічними ефектами, вираженість яких може збільшуватися як при їх комбінованому застосуванні, так і використанні супровідних засобів [2].

Одним із найбільш поширених ускладнень протитуберкульозної терапії у пацієнтів є розвиток гострих та хронічних гепатитів [3, 4]. Критерієм розвитку гепатотоксичності вважають перевищення концентрації сироваткових аланінтрансаміназ в 3 та більше разів у порівнянні з нормою. У пацієнтів, які отримують ізоніазид і рифампіцин без піразинаміду, досить рідко виникають ураження печінки. Включення до схеми лікування піразинаміду значно збільшує ризик розвитку медикаментозного гепатиту [5, 6]. В свою чергу, при прийомі ізоніазиду можуть виникнути неврологічні порушення, а саме, ізоніазид-асоційований психоз [7] та нейропатії, особливо за наявності додаткових факторів ризику (ВІЛ, алкоголізм, діабет, ниркова недостатність, недостатнє харчування та ін.). Тому, для профілактики та лікування нейропатій, викликаних прийомом ізоніазиду, виникає необхідність застосування його антидоту піридоксину [8, 9].

Незважаючи на значні успіхи у лікуванні туберкульозу, проблема детоксикації організму під час довготривалого прийому протитуберкульозних препаратів залишається досить актуальною.

Для зменшення токсичної дії протитуберкульозних препаратів, а також лікування ускладнень, застосовуються сорбційні методи [10—13]. У хворих із порушеннями функції печінки, що не піддаються корекції гепатотропною терапією, проведення гемосорбції на вуглецевих сорбентах дозволяє нормалізувати біохімічні показники крові (білірубін, АсАТ, АлАТ) та покращити переносимість туберкулостатичної терапії у пацієнтів із токсико-алергічними реакціями на протитуберкульозні препарати [10]. В експериментах на щурах показано, що ентеросорбент хітозан виявляє гепатопротекторну активність проти токсичної дії ізоніазиду і рифампіцину [11]. При пероральному застосуванні вуглецево-мінерального ентеросорбенту СУМС-1 у хворих на туберкульоз легень з токсичним ураженням печінки покращувалася метаболічна активність печінки, усувалися явища непереносимості препаратів, знижувався вміст первинних і вторинних продуктів пероксидного окислення ліпідів. При цьому не спостерігалися зміни загального кліренсу ізоніазиду і площі під фармакокінетичною кривою на фоні ентеросорбції [12]. Виявлена позитивна дія фітосорбенту (високодисперсного кремнезему з прополісом) на імунологічні показники у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [13].

Метою даної роботи було визначення поглинальної активності ентеросорбентів і харчових волокон відносно деяких основних протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду, піразинаміду і рифампіцину — в експериментах in vitro.

Матеріали і методи досліджень

Об'єктами досліджень були: вуглецевий ентеросорбент АУТ, кремнійорганічний ентеросорбент ентеросгель і харчові волокна — мікрокристалічна целюлоза (МКЦ).

Оскільки досліджувані зразки мають різну хімічну природу, для їх порівняння наводяться показники сорбції маркерних сполук — вітаміну B_{12} (маркера "середньої" молекулярної маси, 1355 Да) і креатиніну (низькомолекулярного маркера, 133 Да). Сорбційна активність відносно вітаміну B_{12} становить для вуглецевого ентеросорбенту АУТ — 23,10 мг/г, для ентеросгелю — 3,85 мг/г, для МКЦ — 1,54 мг/г, відносно креатиніну — 19,00 мг/г, 0,86 мг/г і 0,30 мг/г, відповідно.

Для дослідження поглинальної активності вищенаведених зразків ентеросорбентів та харчових волокон відносно протитуберкульозних препаратів використовувалися наступні субстанції: ізоніазид, піразинамід і рифампіцин.

Величину адсорбції субстанцій визначали за різницею їх концентрацій у сорбаті до і після контакту з ентеросорбентами і МКЦ у статичному режимі. Час контакту становив 2 години. Сорбцію проводили у середовищах, що відповідають кислотності шлункового (pH 1,6) і підшлункового (pH 6,8) соків. Вимірювання концентрації субстанцій препаратів проводили спектрофотометрично при наступних довжинах хвиль: ізоніазид — λ=260 нм, піразинамід — λ=268 нм, рифампіцин — λ=334 нм, що відповідають максимумам поглинання цих сполук.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми "Microsoft Excel": розраховували середнє арифметичне (M) та середню квадратичну похибку (m).

Результати і їх обговорення

У результаті проведених досліджень in vitro встановлено поглинальну активність вуглецевого ентеросорбенту АУТ, кремнійорганічного ентеросорбенту ентеросгель і харчових волокон МКЦ відносно протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду, піразинаміду і рифампіцину.

При визначенні активності досліджених зразків відносно лікарських препаратів враховувалися кількості субстанцій, що приблизно відповідали порядку умовної концентрації препаратів після їх одноразового прийому в моделях рівномірного розподілу у вмісті шлунково-кишкового тракту.

Дані по поглинанню ізоніазиду сорбентами і харчовими волокнами із середовищ, що відповідають кислот-

© Бардахівська К. І., Гуріна Н. М., Шаламай А. С., Ніколаєв В. Г., 2009

Таблиця 1

Поглинальна активність ентеросорбентів і харчових волокон відносно ізоніазиду

№	Досліджувані зразки	Сорбція при pH 1,6, мг/г	Сорбція при pH 6,8, мг/г
1.	АУТ	9,11 ± 0,410	9,59 ± 0,46
2.	Ентеросгель	0,02 ± 0,006	0,09 ± 0,01
3.	МКЦ	0,01 ± 0,002	0,06 ± 0,01

Таблиця 2

Поглинальна активність ентеросорбентів і харчових волокон відносно піразинаміду

№	Досліджувані зразки	Сорбція при pH 1,6, мг/г	Сорбція при pH 6,8, мг/г
1.	АУТ	9,91 ± 0,48	9,88 ± 0,42
2.	Ентеросгель	0,15 ± 0,02	0,13 ± 0,01
3.	МКЦ	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01

ності шлункового (pH 1,6) і підшлункового (pH 6,8) соків наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, вуглецевий ентеросорбент АУТ активно поглинав ізоніазид як у кислому, так і нейтральному середовищах. Сорбція ізоніазиду ентеросгелем і МКЦ у кислому середовищі була практично відсутня. Дещо більше поглинання препарату у всіх випадках відзначалося у нейтральному середовищі.

Сорбція піразинаміду всіма досліджуваними зразками була дещо вищою у кислому середовищі. Найбільшу поглинальну активність відносно піразинаміду виявляв вуглецевий ентеросорбент АУТ, а сорбція препарату ентеросгелем і МКЦ становила всього 1—1,5 % (таблиця 2).

В таблиці 3 наведені дані щодо поглинання рифампіцину ентеросорбентами і МКЦ. Як і у попередніх випадках, вуглецевий ентеросорбент АУТ виявляв високу поглинальну активність щодо рифампіцину. У порівнянні із вуглецевим ентеросорбентом ентеросгель поглинав у 13—17 разів менше рифампіцину, проте ці значення суттєво перевищували такі для інших досліджених протитуберкульозних препаратів. Крім цього, у кислому середовищі ентеросгель виявляв в 1,3 рази більшу сорбційну активність, ніж у нейтральному. Сорбція рифампіцину харчовими волокнами була незначною в обох середовищах.

Висновки

Вуглецевий ентеросорбент АУТ виявляє значно більшу поглинальну активність відносно протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду, піразинаміду і рифампіцину — у порівнянні з кремнійорганічним ентеросорбентом ентеросгель та харчовими волокнами МКЦ як у середовищі, що відповідає кислотності шлункового соку, так і у середовищі, що відповідає кислотності підшлункового соку.

Таким чином, ентеросгель і МКЦ, за необхідності їх застосування, можуть призначатись навіть при одночасному прийомі протитуберкульозних препаратів, а вуглецеві ентеросорбенти — обов'язково у проміжках між прийомами цих препаратів або за схемою, коли протитуберкульозні препарати приймаються перед або під час їжі, а ентеросорбент — через 1,5—2 години після цього.

Таблиця 3

Поглинальна активність ентеросорбентів і харчових волокон відносно рифампіцину

№	Досліджувані зразки	Сорбція при pH 1,6, мг/г	Сорбція при pH 6,8, мг/г
1.	АУТ	19,73 ± 0,72	19,91 ± 0,71
2.	Ентеросгель	1,50 ± 0,18	1,13 ± 0,13
3.	МКЦ	0,32 ± 0,02	0,31 ± 0,02

Отримані дані також свідчать про те, що вуглецеві ентеросорбенти можуть застосовуватися як надійний засіб детоксикації при передозуваннях дослідженими протитуберкульозними препаратами.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Оценка* значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко и др. // Укр. Мед. Часопис. — 2008. — Том 65, № 3. — С. 117—125.
2. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства: В 2 т. Т.2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. [Текст] / М. Д. Машковский. — Москва: ООО "Издательство Новая Волна", 2000. — 608 с.
3. *Hussain, Z.* Antituberculosis drug-induced hepatitis: risk factors, prevention and management [Text] / Z. Hussian, P. Kar, S. A. Hussain // Indian J. Exp. Biol. — 2003. — Vol. 41, № 6. — P. 1226—1232.
4. *Wada, M.* Anti-tuberculosis drug-induced hepatitis [Text] / M. Wada // Kekkaku. — 2005. — Vol. 80, № 9. — P. 607—611.
5. *Chang, K. C.* Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses [Text] / K. C. Chang, C. C. Leung, W. W. Yew, T. Y. Lau, C. M. Tam // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 177, № 12. — P. 1391—1396.
6. *Drug-induced* hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis [Text] / Y. Kaneko et al. // Kekkaku. — 2008. — Vol. 83, № 1. — P. 13—19.
7. *Witkowski, A. E.* Isoniazid-associated psyhosis [Text] / A. E. Witkowski, C. G. Manabat, J. A. Bourgeois // Gen. Hosp. Psychiatry. — 2007. — Vol. 29, № 1. — P. 85—86.
8. *Steichen, O.* Isoniazid induced neuropathy: consider prevention [Text] / O. Steichen, L. Martinez-Almoyna, T. De Broucher // Rev. Mal. Respir. — 2006. — Vol. 23, № 2. — P. 157—160.
9. *Maw, G.* Isoniazid overdose: a case series, literature review and survey of antidote availability [Text] / G. Maw, P. Aitken // Clin. Drug Investig. — 2003. — Vol. 23, № 7. — P. 479—485.
10. *Сорбционная* детоксикация в лечении больных туберкулезом [Текст] / Г. Р. Пидуфала // Врачебное дело. — 1991. — № 6. — С. 25—28.
11. *Santhosh, S.* Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats [Text] / S. Santhosh, T. K. Sini, R. Anandan, P. T. Mathew // Eur. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 572, № 1. — P. 69—73.
12. *Влияние* энтеросорбента СУМС-1 на фармакокинетику изониазида и перекисное окисление липидов у больных туберкулезом легких лекарственным поражением печени [Текст] / Т. А. Колпакова и др. // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 3. — С. 34—36.
13. *Манохіна, О. Ю.* Вплив фітосорбенту на імунологічні показники у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із незагоєними кавернами [Текст] / О. Ю. Манохіна // Укр. пульмонол. журн. — 2006. — № 4. — С. 59—60.

ПОГЛИНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЗАСОБІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ ВІДНОСНО ДЕЯКИХ ОСНОВНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

К. І. Бардахівська, Н. М. Гуріна, А. С. Шаламай, В. Г. Ніколаєв

Резюме

Досліджена поглинальна активність вуглеводного та кремнійорганічного (ентеросгель) ентеросорбентів і мікрокристалічної целюлози відносно ізоніазиду, піразинаміду і рифампіцину у середовищах, які відповідають кислотності шлункового середовища та середовища кишковика. Показано, що вуглеводний ентеросорбент володіє більшою (у 13—150 разів) сорбційною активністю по відношенню до ентеросгелю та мікрокристалічної целюлози можуть призначатися відносно досліджених протитуберкульозних препаратів. Це свідчить, що ентеросгель і мікрокристалічна целюлоза можуть призначатися практично одночасно із досліджуваними препаратами, а вуглецевий ентеросорбент — лише у проміжках між прийомами цих препаратів або за схемою, коли препарати призначають перед або під час їжі, а ентеросорбент — через 1,5—2 години після цього. В той же час вуглерордні ентеросорбенти можуть бути застосовані як надійні засоби для детоксикації при передозуванні протитуберкульозними препаратами.

ADSORPTIVE CAPACITY OF DETOXICATION REMEDIES IN RELATION TO THE MAIN ANTITUBERCULOSIS DRUGS

K. I. Bardakhivska, N. M. Gurina, A. S. Shalamay, V. G. Nikolaev

Summary

Adsorptive capacity of carbonic, organic silicon (enterosgel) enteroadsorbents and microcrystalline cellulose in relation to isoniazide, pyrazinamide and rifampicine in the mediums with acidity equal to gastric and intestinal content was studied. It was demonstrated that adsorptive capacity of carbonic enteroadsorbent was considerably higher (in 13—150 times) than enterosgel and microcrystalline cellulose. Thus enterosgel and microcrystalline cellulose may be prescribed simultaneously with studied antituberculosis drugs whereas carbonic enteroadsorbent can be used only in-between intakes of these drugs or using following medical regimen: antituberculosis drugs are prescribed before or with meals and carbonic enteroadsorbent — 1,5—2 hours after. At the same time carbonic enteroadsorbents may be applied as an effective remedy for detoxification in cases of antituberculosis drugs overdose.