

Изучение эффективности использования энтеросгеля в лекарственной форме пасты для перорального применения при ятрогенной интоксикации противотуберкулезными средствами

А.М.Олещук, В.В.Николаева, И.Н.Клищ,
О.О.Шевчук, В.Н.Масленный, С.О.Ястремская

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины
Тернополь, Киев, Украина

Приведены результаты изучения эффективности энтеросорбента энтеросгель в лекарственной форме пасты для перорального применения на модели ятрогенной интоксикации, вызванной 14-дневным введением противотуберкулезных средств (изониазид 25 мг/кг, рифампицин 50 мг/кг, пиразинамид 170 мг/кг). Показано, что введение энтеросгеля в дозе 0,650 г/кг предупреждало изменения некоторых из показателей, характеризующих интоксикацию. Так, под влиянием сорбента снижалась активность АЛАТ и АсАТ, ЩФ, практически приближаясь к соответствующим показателям здоровых животных. Зафиксировано также снижение концентрации мочевины, продуктов липопероксидации, тогда как активность антоксидантных ферментов и свободного глутатиона повышалась. Введение энтеросгеля при медикаментозной интоксикации, вызванной комбинированным введением изониазида, рифампицина и пиразинамида, способно уменьшить токсичность противотуберкулезных средств.

Ключевые слова: противотуберкулезные средства, интоксикация, энтеросгель.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что одним из условий выздоровления и поддержания здоровья является своевременное выведение из организма накопившихся

вредных продуктов и балластных веществ. В то же время в ходе развития многих заболеваний возникает состояние, которое именуется эндогенной интоксикацией (ЭИ). В течение жизни человек не раз испытывает и переносит ЭИ различной интенсивности, как, например, при гриппе или пневмонии, туберкулезе, расстройствах пищеварения и т.д. Именно интоксикация, ответственная за ухудшение болезни и общего самочувствия, в значительной мере определяет тяжесть состояния больного [1].

Перечень эндогенных токсинов весьма разнообразен. К ним можно отнести биогенные амины, регуляторные пептиды, компоненты калликреин-кининового каскада, промежуточные и конечные продукты коагуляции, фибринолиза и перекисного окисления липидов, компоненты системы комплемента, лизосомальные энзимы, группу веществ средней молекулярной массы, бактериальные токсины. Те или иные эндогенные токсины накапливаются в биологических жидкостях организма в зависимости от характера и тяжести заболевания, осуществляя прямое или опосредованное действие на эффекторные органы, клетки и субклеточные структуры [1-6]. С другой стороны, на фоне роста числа попадающих в организм человека ксенобиотиков, особенно медикаментов, возрастает и риск развития лекарственных заболеваний, а также происходит алергизация населения.

Известно также, что Украина в настоящее время переживает подлинную эпидемию туберкулеза. Важной проблемой является СПИД-ассоциированный туберкулез, а также химиорезистентная форма заболевания, что обуславливает применение большого количества лекарственных

ных средств. Естественно, что в подобной ситуации встает вопрос и о лечении ятрогенных интоксикаций, вызываемых интенсивным потреблением лекарственных средств, в том числе и противотуберкулезных препаратов [7].

Термин «энтеросорбция» впервые был предложен в Украине в 1982 г. [2] для обозначения нового метода сорбционной терапии, состоявшего в ежедневном пероральном приеме значительных (20-50 г, т.е. 60-150 мл) доз высокоактивных синтетических углей сферической грануляции, полученных путем пиролизической обработки различных полимерных смол [2]. Энтеросорбция (ЭС) — это метод, основанный на связывании и выведении из организма через желудочно-кишечный тракт с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток [1]. ЭС как метод эфферентной терапии базируется, в частности, на известном в физиологии феномене поддержания постоянства среды ЖКТ, суть которого заключается в том, что, независимо от характера потребляемой пищи, состав химуса сохраняется более или менее постоянным в отношении содержания основных компонентов (воды, электролитов, углеводов, жиров). Это постоянство обеспечивается за счет всасывания в кровь или лимфу и выделения в просвет кишки различных ингредиентов. Нормализация энтеральной среды происходит в течение 1-1,5 ч после приема пищи на всем протяжении тонкой кишки. Интенсивность транспорта настолько велика, что введенные в кровь вещества уже через

несколько минут обнаруживаются в химусе; в первые минуты после еды в крови появляются компоненты пищи [2, 3, 6]. Все это составляет фон, в высшей степени благоприятный для реализации системных эффектов ЭС.

По химической структуре энтеросорбенты разделяют на углеродные сорбенты I-IV поколений; энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, а также неперевариваемых липидов; кремнийсодержащие препараты, включая кремнийорганические энтеросорбенты, аэросил, глины; пищевые волокна на основе лигнина, хитина, пектинов, альгината, микрокристаллической целлюлозы и т.д.; в комбинированные препараты входят два или более типов вышеуказанных энтеросорбентов [3].

К группе кремнийсодержащих препаратов относится наиболее распространенный в Украине энтеросорбент энтеросгель, представляющий собой гель гидроокиси метилкремниевой кислоты, синтезированный водным способом. Органофильность энтеросгеля связана с наличием на поверхности раздела фаз метильных, а гидрофильность — гидроксильных групп. Имея сравнительно небольшую сорбционную поверхность (до 300 м²/г в пересчете на сухой вес препарата) энтеросгель заметно уступает углеродным сорбентам в адсорбции веществ с молекулярным весом менее 1500 дальтон, но зато превосходит последние в связывании крупномолекулярных соединений, включая некоторые белки, ферменты и бактериальные токсины. Это обстоятельство открывает перспективы использования энтеросгеля на фоне

ТАБЛИЦА 1

Показатели сыворотки крови при медикаментозной интоксикации и при применении энтеросгеля (M±m)

Показатели	1 группа, n=10	2 группа, n=10	3 группа, n=10
Общий билирубин, мкмоль/л	8,57±0,07	8,88±0,12	7,78±0,08
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	2,22±0,08	2,26±0,08	2,15±0,09
Конъюгированный билирубин, % от общего	25,60±0,66	25,93±0,71	27,55±0,81
АлАТ, ммоль/(ч [°] л)	0,57±0,01	0,64±0,02*	0,55±0,01**
АсАТ, ммоль/(ч [°] л)	3,18±0,05	3,40±0,03*	3,16±0,04
ЩФ, ммоль/(с [°] л)	1,83±0,14	2,71±0,18*	2,17±0,09**
Тимоловая проба, ед.	1,07±0,05	0,98±0,04	1,08±0,07
Амилаза, мг/(с [°] л)	40,77±0,08	40,72±0,31	40,98±0,37
Креатинин, мкмоль/л	51,00±1,50	51,00±0,80	50,66±1,25
Мочевина, моль/л	6,35±0,12	7,25±0,12*	6,47±0,03**
Каталаза, кат/л	4,48±0,16	4,92±0,41	4,33±0,23
Общий белок, г/л	57,00±2,43	58,17±1,70	57,83±0,52
Глюкоза, ммоль/л	6,92±0,08	7,03±0,13	6,97±0,06

Примечания: * — различия достоверны по сравнению с контролем (P<0,05); ** — различия достоверны по сравнению с пораженными животными (P<0,05).

ТАБЛИЦА 2

Некоторые показатели функционального состояния печени при применении энтеросгеля для коррекции медикаментозной интоксикации, вызванной противотуберкулезными препаратами (M±m)

Показатели	1 группа, n=10	2 группа, n=10	3 группа, n=10
ТБК ак. пр., мкмоль/кг	2,54±0,05	2,96±0,16*	2,23±0,12**
ГПД, у.е./г	4,48±0,04	4,87±0,05*	4,29±0,04**
Каталаза, кат/кг	11,31±0,14	12,25±0,40*	11,12±0,23
СОД, у.е./кг	2,14±0,07	2,57±0,20*	2,17±0,06**
Г-SH, ммоль/кг	5,36±0,08	5,26±0,07	5,31±0,07**
ЦХО, ммоль/(мин·кг)	5,81±0,07	5,57±0,18	5,84±0,05
СДГ, ммоль/(мин·кг)	6,28±0,20	5,88±0,13	5,88±0,13

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с контролем (P<0,05); ** – различия достоверны по сравнению с пораженными животными (P<0,05).

длительной лекарственной терапии, осуществляемой, как правило, путем перорального приема препаратов с молекулярной массой менее 1000 дальтон и, следовательно, слабо поглощаемых этим энтеросорбентом. Оптимальной формой энтеросгеля является выпущенная недавно подслащенная паста с повышенной дисперсностью составляющих ее частиц и хорошими органолептическими свойствами [8].

Целью данного исследования является экспериментальное изучение эффективности энтеросгеля в лекарственной форме пасты для перорального применения при ятрогенной интоксикации, вызванной массивным лечением противотуберкулезными химиопрепаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на белых крысах-самцах весом 160-180 г, которых разделили на три группы: 1 группа – контрольная; 2 группа – животные, которым вводили противотуберкулезные средства; 3 группа – животные, которым на фоне введения противотуберкулезных препаратов применяли энтеросорбент энтеросгель. Всего в исследовании использовали 30 животных. Противотуберкулезные средства (изониазид 25 мг/кг, рифампицин 50 мг/кг, пипразинамид 170 мг/кг) вводили внутривенно утром в 9 ч, препарат энтеросгель (паста для перорального применения) в дозе 650 мг/кг (2 мл водной взвеси) – в 18 ч. Кормление животных проводили в период между 12-13 ч. Все препараты вводили в течение 14 дней. Контрольной группе животных вводили по 2 мл дистиллированной воды. Такая схема введения препаратов предупреждала возможное влияние энтеросгеля и продуктов питания на процесс всасывания противотуберкулезных препаратов.

При изучении лечебной активности сорбента определяли в соответствии с общепринятыми методиками его влияние на некоторые показатели прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных, представленных в табл. 1, медикаментозная интоксикация сопровождалась статистически достоверным увеличением активности в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (на 11,4%), аспаратаминотрансферазы (на 7,0%), щелочной фосфатазы (на 28,2%). Отмечено повышение на 19% концентрации мочевины. Данные изменения свидетельствуют о наличии в печени процессов цитолиза и, возможно, о снижении ее детоксикационной функции [9], а также экскреторной функции почек. Концентрация белка, билирубина, глюкозы, креатинина, активность амилазы, каталазы, показатели тимоловой пробы в сыворотке крови статистически достоверно не изменялись.

Введение энтеросгеля в дозе 0,650 г/кг предупреждало изменения некоторых из этих показателей, характеризующих интоксикацию. Так, активность АлАТ и АсАТ под влиянием сорбента практически приближалась к соответствующим показателям для контрольной группы животных (табл. 1). Таким образом, эти данные подтверждают результаты проведенных ранее исследований, касающихся в наличии у энтеросгеля гепатопротекторных свойств [10]. Активность ЩФ снижалась по сравнению с показателями патологии на 11%, что, возможно, обусловлено способностью энтеросгеля адсорбировать компоненты желчи [11, 12].

ТАБЛИЦА 3

Интенсивность спонтанной и индуцированной H_2O_2 хемилюминесценции печени крыс ($M \pm m$)

Показатели	1 группа, n=10	2 группа, n=10	3 группа, n=10
Спонтанная хемилюминесценция (М) (имп./с)	40,4±1,6	91,8±5,6*	65,4±4,2**
Светосумма индуцированной хемилюминесценции $\Sigma_{H_2O_2}$ (у.е.)	230,7±12,8	371,3±24,3*	263,3±11,9**
Амплитуда спонтанной хемилюминесценции (А)	278,6±16,2	434,6±30,7*	292,7±20,8**

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с контролем ($P < 0,05$); ** – различия достоверны по сравнению с пораженными животными ($P < 0,05$).

При введении сорбента концентрация мочевины сыворотки крови была ниже, чем в чистой модели лекарственной интоксикации, на 10,8%, что косвенно свидетельствует об улучшении под влиянием энтеросорбции обезвреживающей функции печени.

Как свидетельствуют результаты, представленные в табл. 2, при нагрузке противотуберкулезными ЛС по сравнению с контрольной группой животных активность ферментов дыхательной цепи митохондрий в печени достоверно не изменялась. Не менялась при использовании энтеросгеля и активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы.

Медикаментозное поражение печени противотуберкулезными лекарственными средствами сопровождалось увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов в гомогенатах печени. Так, концентрация ГПЛ возросла на 8,7%, а ТБК-активных продуктов – на 16,4%. Это сопровождалось увеличением активности супероксиддисмутазы в 1,2 раза и каталазы на 8,26% (табл. 2). Введение энтеросорбента предупреждало активацию процессов липопероксидации в печени. Показатели ГПЛ, ТБК-активных продуктов, активность СОД и каталазы при этом практически не отличались от показателей контроля, что может свидетельствовать о наличии у исследуемого препарата неярких антиоксидантных свойств, подтверждаемых и другими исследованиями [10, 12, 13, 15].

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что введение противотуберкулезных медикаментов достоверно повышает интенсивность как спонтанной, так и индуцированной хемилюминесценции, указывая на их прооксидантное действие. Параллельное введение сорбента достоверно снижает показатели хемилюминесценции, что подтверждает способность энтеросорбентов корригировать прооксидантный-антиоксидантный гомеостаз.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что введение энтеросгеля при медикаментозной интоксикации, вызванной комбинированным введением изониазида, рифампицина и пиразинамида, способно уменьшить токсичность противотуберкулезных средств.

ВЫВОДЫ

При изучении специфической антиоксидантной и гепатопротекторной активности на модели медикаментозного гепатита (например, противотуберкулезными препаратами изониазидом, рифампицином и пиразинамидом) установлено, что энтеросгель в лекарственной форме пасты для перорального применения предотвращает повреждение гепатоцитов, о чем свидетельствует нормализация в сыворотке крови маркеров повреждения ткани печени (трансфераз) и снижение активности щелочной фосфатазы. Препарат предупреждает изменения активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и каталазы), а также показателей перекисного окисления липидов, развивающегося в условиях лекарственной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова. – Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. – 329 с.
2. Николаев В.Г., Стрелко В.В., Коровин Ю.Ф. и др. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тез. докл. – Харьков, 1982. – С. 112-114.
3. Николаев В.Г., Михайловский С.В., Николаева В.В. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – №4. – С. 7-16.
4. Nikolaev V.G. Enterosorption // Proceedings of the Fifth Int. Symp. on Hemoperfusion and Artificial Organs / Eds. T.M.S.Chang, H.Bing-Lin. – Tianjin: China Academic Publishers, 1984. – P. 87-99.

5. Nikolaev V.G. Peroral application of synthetic activated charcoal in USSR // *Biomat., Art. Cells, Art. Org.* — 1990. — Vol. 18, №4. — P. 555-568.
6. Земсков В.С., Шор-Чудновский М.Е., Картель Н.Т. О возможном механизме лечебного эффекта энтеросорбции // *Клин. хир.* — 1988. — №3. — С. 61-62.
7. Москаленко В.Ф., Фещенко Ю.І Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років // *Укр. пульмонологічний журн.* — 2001. — N 3. — С.5-7.
8. Шевченко Ю.Н. Кремнийорганические сорбенты. Свойства и область применения. Энтеросгель и комплексные препараты на его основе // *Сборник работ по применению препарата «Энтеросгель» в медицине.* — М., 2002. — С. 3-12.
9. Основы гепатологии / Ред. А.Ф.Блюгер. — Рига: Звайгзне, 1975. — 470 с.
10. Вивчення фармакологічної активності та безпечності препарату Энтеросгель / Н.О.Горчакова, І.С.Чекман, В.В.Бабак та співавт. // *Мистецтво лікування.* — 2005. — №4. — С. 45-47.
11. Посохова К.А., Олещук О.М., Давидович О.В. та співавт. Вплив ентеросорбентів різного хімічного складу на функціональний стан печінки в нормі й при холестази // *Медична хімія.* — 1999. — №1. — С. 76-81.
12. Олещук О.М., Панасик О., Соколухо Н. Сорбційні властивості ентеросорбентів щодо компонентів жовчі in vitro // *IV Міжнар конгрес студентів і молод. вчених.* — Т., 2000. — С. 351-352.
13. Андрейчин М.А., Іщук І.С., Господарський І.Я. Клінічні та імунологічні критерії ефективності ентеросорбції у лікуванні хворих на вірусний гепатит В // *Інфекційні хвороби.* — 1995. — №2. — С. 17-21.
14. Цебржинський О.І. Джерела та наслідки змін антиоксидантного захисту // *Фізіол. журнал.* — 1998. — Т. 44, №3. — С. 151-152.

О.М.Олещук, В.В.Николаева, І.М.Клиш, О.О.Шевчук, В.М.Масленний, С.О.Ястремська. Вивчення ефективності використання ентеросгелю в лікарській формі пасти для перорального застосування при ятрогенній інтоксикації протитуберкульозними засобами. Тернопіль, Київ, Україна.

Ключові слова: протитуберкульозні препарати, інтоксикація, ентеросгель.

Наведено результати вивчення ефективності ентеросорбенту ентеросгель у лікарській формі пасти для перорального застосування на моделі ятрогенної інтоксикації, викликаної 14-денним введенням протитуберкульозних засобів (ізоніазид 25 мг/кг, рифампіцин 50 мг/кг, піразинамід 170 мг/кг). Показано, що введення ентеросгелю в дозі 0,650 г/кг попереджало зміни деяких з показників, що характеризують інтоксикацію. Так, під впливом сорбенту знижувалася активність АЛАТ, АсАТ, ЛФ, практично наближаючись до відповідних показників для здорових тварин. Зафіксовано також зниження концентрації сечовини, продуктів ліпопероксидації, тоді як активність антиоксидантних ферментів і вільного глутатіону підвищувалася. Введення ентеросгелю при медикamentозній інтоксикації, викликаний комбінованим введенням ізоніазиду, рифампіцину і піразинаміду, здатне зменшити токсичність протитуберкульозних засобів.

О.М.Oleshchuk, V.V.Nikolaeva, I.M.Klishch, O.O.Shevchuk, V.M.Maslenniy, S.O.Yastremska. Effectiveness of enterosgel in pharmaceutical form paste for peroral usage in case of iatrogenic intoxication by antituberculosis agents. Ternopil, Kyiv, Ukraine.

Key words: antituberculosis drugs, intoxication, enterosgel.

Effectiveness of enterosorbent enterosgel in a pharmaceutical form paste for peroral usage for correction of intoxication caused by antituberculosis agents (isoniazid 25 mg/kg, rifampicine 50 mg/kg, pyrazinamide 170 mg/kg) has been determined. Enterosgel in dose 0,650 g/kg prevents the changes of some intoxication indexes. The activities of ALAT, AsAT and alkaline phosphatase were reduced under the influence of sorbent, practically approaching the proper indexes of control group of animals. The reducing of the concentration of urea and lipoperoxidation products were also fixed, while the activity of antioxidant enzymes and reduced glutation concentration were increased. In conclusion, administration of enterosgel during medical intoxication, caused by the combined usage of isoniazid, rifampicine, pyrazinamide can decrease the toxicity of antituberculosis agents.

Надійшла до редакції 21.09.2009 р.