

УДК 615.244+615.246.9]:-615.07

© К.А. Посохова, О.О. Шевчук, А.М. Пришляк

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНО КОРЕКЦІ ГЕПАТОТОКСИЧНО ДІ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ЗАСОБІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕНТЕРОСГЕЛЮ

МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНО КОРЕКЦІ ГЕПАТОТОКСИЧНО ДІ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕНТЕРОСГЕЛЮ – Антитретровірусні засоби (ефавіренз та ставудин) при х поєднаному введенні протягом 28 днів призводять до ураження печінки, що підтверджується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, зменшенням резервів антиоксидантно системи, наростанням активності трансаміназ та показників синдрому ендогенно інтоксикації. Ентеросгель ефективно зменшує інтенсивність процесів переокиснення мембранних ліпідів, ознаки цитолізу гепатоцитів, відновлює активність та вміст компонентів антиоксидантно системи, знижує рівень ендогенно інтоксикації при ураженні печінки, спричиненому антитретровірусними препаратами.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПОМОЩИ ЭНТЕРОСГЕЛЯ – Антитретровірусные препараты (эфавиренз и ставудин) при их комбинированном введении вызывают поражение печени, что подтверждается активацией процессов перекисного окисления липидов, уменьшением резервов антиоксидантной системы, нарастанием активности трансаміназ и развитием синдрома эндогенной интоксикации. Энтеросгель эффективно уменьшает интенсивность процессов переокисления мембранных липидов, признаки цитоліза гепатоцитів, восстанавливает активность и содержание компонентов антиоксидантной системы, понижает уровень эндогенной интоксикации при поражении печени, вызванном антитретровірусными препаратами.

CORRECTION OF ANTIRETROVIRAL DRUGS' HEPATOTOXICITY WITH ENTEROSGEL – Antiretroviral agents (Efavirenz and Stavudine) cause liver damage with increasing of lipoperoxidation, transaminases activities, signs of endogen intoxication, decreasing of antioxidant status. Enterosgel effectively attenuates signs of liver damage, endogen intoxication, intensity of lipid peroxidation, level of cytolysis of hepatocytes, restores antioxidant defense.

Ключові слова: гепатотоксична дія, ентеросгель.

Ключевые слова: гепатотоксическое действие, энтеросгель.

Key words: hepatotoxicity, enterosgel.

ВСТУП Україна посідає перше місце в Європі за темпами поширення ВІЛ/СНІДу. Згідно з офіційними даними, в 2009 році кожного дня у 54 осіб встановлювали діагноз ВІЛ-інфекція, у 12 осіб – діагноз СНІД, а 7 осіб помирали від ускладнень, зумовлених СНІДом. Показник захворюваності станом на 01.01.2010 року становив 220,9 на 100 000 населення [8]. Широке впровадження пожиттєвого призначення високоактивно антитретровірусно терапі (ВААРТ) дозволило значно зменшити летальність та частоту опортуністичних інфекцій серед цієї категорії хворих. Однак виникнення негативних побічних явищ при застосуванні антитретровірусних (АРВ) засобів [11] часто перешкоджає адекватному лікуванню і стає причиною відміни найефективніших препаратів, що призводить до зменшення пригнічення реплікації вірусу та прогресування захворювання [19, 20]. Розвиток гепатотоксичності

є типовим під час проведення ВААРТ і спостерігається при призначенні практично всіх препаратів основних класів антитретровірусних засобів: нуклеозидних інгібіторів зворотно транскриптази (НІЗТ), нуклеозидних інгібіторів зворотно транскриптази (ННІЗТ) та інгібіторів протеази ВІЛ (ІП) [13, 17, 22]. Із даних спостережень за більш як 9000 пацієнтів [18], найвищий відсоток розвитку ураження печінки спостерігався у групах хворих, котрі отримували у складі ВААРТ ефавіренз (клас ННІЗТ), в тому числі описані випадки блискавично печінково недостатності на тлі його застосування [17]. Ставудин (d4Т) – аналог тимідину із класу НІЗТ – також може спричинити життєво небезпечне ураження печінки [15].

Метою нашої роботи стало з'ясування можливостей зменшення ураження печінки, спровокованого ефавірензом та ставудином при х комбінованому введенні, ентеросорбентом "Ентеросгель".

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на нелінійних білих щурах-самцях масою 180-220 г, котрих утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин було поділено на такі групи (по 8 особин у кожній): I – контроль; II (контрольна патологія, КП) – тварини, які отримували комбінацію ефавірензу (EFV, 150 мг/кг) та ставудину (d4Т, 5 мг/кг); III – КП + ентеросгель (650 мг/кг). АРВ препарати вводили внутрішньощлунково щоденно протягом 28 днів, ентеросгель – з 15 дня від початку застосування АРВ засобів, щоденно, протягом двох тижнів. Для попередження сорбції антитретровірусних препаратів ентеросгелем проміжок між х введенням становив п'ять годин. На 29 добу тварин декапітували під тіопенталовим наркозом, дотримуючись принципів Європейсько конвенції із захисту лабораторних тварин. Досліджували сироватку крові та тканину печінки. Визначали: активність АлАТ, АсАТ, лужно фосфатази (ЛФ), рівень загального білірубину, використовуючи стандартні набори ООО НПП "Філісит діагностика", Україна; вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [3], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1]; активність супероксиддисмутази – СОД [12], каталази [7], вміст відновленого глутатіону – ВГ [16], церулоплазміну [6]; рівень молекул середньої маси [9]. Отримані результати піддавали статистичній обробці у програмі Excel з використанням t-критерію Стьюдента при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що АРВ-препарати при х введенні протягом 28 днів призводять до активації перекисного окиснення ліпідів, що узгоджується з літературними даними [14, 23]. При цьому у II групі порівняно з I, рівень ТБП у сироватці крові зростає на 23 %, у гомогенатах печінки вміст ГПЛ та ТБП збільшувався на 21 та 50 % відповідно (табл. 1). Знижувалась активність компонентів антиоксидантно системи: активність СОД та каталази зменшувалась на 31 та 32 % у сироватці

Таблиця 1. Показники стану печінки при ураженні антиретровірусними засобами та його корекції ентеросгелем ($M \pm m$, $n=8$)

Показники	Контроль	КП	КП + ентеросгель
ГПЛ (печінка), ум.од. $\cdot 10^3$ /кг	5,1 \pm 0,29	6,19 \pm 0,12*	5,47 \pm 0,28#
ТБП (печінка), мкмоль/кг	6,73 \pm 0,27	10,08 \pm 0,38*	7,65 \pm 0,23* #
ТБП (кров), мкмоль/кг	0,81 \pm 0,04	1,01 \pm 0,03*	0,79 \pm 0,03#
Церулоплазмін, мг/л	329,6 \pm 11,0	383,5 \pm 7,6*	344,2 \pm 7,3#
СОД (печінка), ум.од./кг	5,07 \pm 0,10	2,76 \pm 0,08*	3,55 \pm 0,05*#
СОД (кров), ум.од./л	4,43 \pm 0,08	3,05 \pm 0,12*	3,56 \pm 0,10*#
Каталаза (печінка), кат./кг	7,98 \pm 0,22	4,82 \pm 0,18*	5,92 \pm 0,20*#
Каталаза (кров), кат./л	8,61 \pm 0,27	5,82 \pm 0,18*	7,32 \pm 0,41* #
Відновлений глутатіон, ммоль/кг	2,37 \pm 0,05	1,85 \pm 0,09*	2,11 \pm 0,03* #
МСМ ₁ , ум.од./л	0,420 \pm 0,008	0,493 \pm 0,009*	0,392 \pm 0,015#
МСМ ₂ , ум.од./л	0,224 \pm 0,009	0,282 \pm 0,007*	0,192 \pm 0,008#

Примітки: 1. * – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$; 2. # – достовірність відносно КП, $p < 0,05$.

крові, у гомогенатах печінки – на 46 та 40 % відповідно. Рівень відновленого глутатіону у печінці знизився на 22 %, церулоплазміну в крові – зростав на 16 %. Одночасно спостерігалось підвищення рівня показників ендogenous інтоксикації – молекул середньої маси: МСМ₁ – на 17 %, МСМ₂ – на 26 % (див. табл. 1). Про наявність цитолітичного компонента ураження печінки свідчило наростання рівнів АлАТ (на 42 %) та АсАТ (на 25 %) (рис. 1). Зміни активності ЛФ були недостовірними, однак рівень загального білірубину зростав на 36 %, що свідчить про порушення процесів його кон'югації та виділення, що, ймовірно, зумовлене впливом ефавірензу, який пригнічує процеси транспорту в гепатоцитах [20].

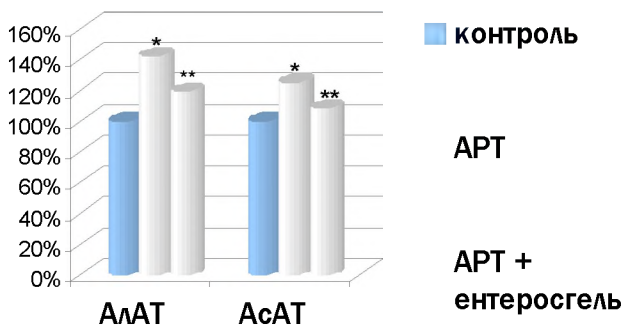


Рис. 1. Активність трансаміназ на тлі поєданого застосування антиретровірусних засобів та ентеросгелю.

Примітки: 1. ART – антиретровірусна терапія; 2. * – достовірність відносно контролю; 3. ** – достовірність відносно контролю патології.

Ентеросорбція справляла позитивний вплив на стан печінки, що підтверджувалось пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів та активацією антиоксидантно системи. Зокрема, рівні ТБП у сироватці крові зменшились на 22 %, ГПЛ та ТБП у печінці – 12 та 24 % відповідно у тварин III групи порівняно з КП. Активність СОД та каталази у сироватці крові зростала на 17 та 26 %, у гомогенатах печінки – на 29 та 23 % відповідно, рівень ВГ – на 14 %. Рівень ЦП знизився на 10 %, кількість МСМ₁ та МСМ₂ – на 21 та 32 % відповідно. Активність трансаміназ також зменшувалась: АлАТ – на 17 %, АсАТ – на 13 %. Рівень загального білірубину знизився на 6 %.

Одним з наслідків уражень печінки, в т. ч. медикаментозного генезу, є синдром метаболічно інтоксикації, описаний Л. Громашевською [4], який поглиблює пошкодження органа, створюючи додаткове навантаження на його системи детоксикації. У цих умовах ентеросгель, як ентеросорбент з вибірковою сорбційною активністю, дозволяє розвантажити печінку та зменшити ураження. Таким чином, цей препарат, який добре себе зарекомендував при різноманітній патології печінки [10], відповідно до отриманих нами результатів, доцільно призначати для попередження гепатопатій, спричинених АРВ засобами. Особливо важливим є той факт, що ентеросгель має низьку сорбційну активність відносно найуживаніших АРВ препаратів [2], що дозволяє його використовувати паралельно з ВААРТ. Цінною властивістю препарату є також доведена здатність зменшувати явища ВІЛ-асоційовано діареї [5].

ВИСНОВКИ 1. Антиретровірусні засоби (ефавіренз та ставудин) при х поєданому введенні протягом 28 днів призводять до ураження печінки, що підтверджується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, зменшенням резервів антиоксидантно системи, наростанням активності трансаміназ та показників синдрому ендogenous інтоксикації.

2. Ентеросгель при ураженні печінки, спричиненому поєднанням антиретровірусних засобів (ефавірензу та ставудину) ефективно знизує рівень ендogenous інтоксикації та зменшує інтенсивність процесів переокиснення мембранних ліпідів, ознаки цитолізу гепатоцитів, відновлює активність та вміст компонентів антиоксидантно системи.

3. Встановлення позитивного впливу ентеросгелю на стан печінки при повторному поєданому застосуванні ефавірензу та ставудину робить доцільним поглиблене вивчення гепатозахисних властивостей препарату у клінічних умовах на тлі комбіновано антиретровірусно терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Бардахивская К.И. Поглощающие свойства энтеросорбента “Энтеросгель” относительно основных антиретровірусных препаратов / К.И. Бардахивская, В.Г. Николаев, Н.М. Гурина

- // Новости медицины и фармации. – 2010. – №6 (312). – С.10-11.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
 4. Громашевська Л.Л. “Середні молекули” як один з показників “метаболічно інтоксикації” в організмі / Л.Л. Громашевська // Лаб. діагностика. – 2000. – №1. – С. 11-16.
 5. Застосування ентеросорбенту “Ентеросгель” у комплексному лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих / О.В. Юрченко та співавт. // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 87-93.
 6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 920 с.
 7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
 8. Національний звіт з виконання рішень декларації про відданість справі боротьби з ВІЛ/СНІДом (звітний період: січень 2008 р. – грудень 2009 р.) [Електронний ресурс] / Режим доступу до звіту: http://stop-aids.gov.ua/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=52&Itemid=13.
 9. Оськина В.В. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах / В.В. Оськина, К.И. Чекалина, Н.И. Габриэлян // Лаб. дело. – 1987. – № 2. – С. 23-25.
 10. Палий И.Г. Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени / И.Г. Палий // Ліки Укра ни. – 2008. – № 4 (120). – С. 95-97.
 11. Побічні реакції антиретровірусних препаратів / С.В. Комар, К.А. Посохова, О.П. Вікторов [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 2 (70). – С. 136-144.
 12. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – С. 678-681.
 13. Antiretroviral Drugs and Liver Injury / V. Soriano, M. Puoti, P. Garcia-Gascy [et al.] // AIDS. – 2008. – № 22(1). – P. 1-13.
 14. Day B.J. Oxidative stress in NRTI-induced toxicity / Brian J. Day, William Lewis // Cardiovascular Toxicology. – 2004. – Vol.4, №3. – P. 207-216.
 15. Dideoxynucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors and drug-related hepatotoxicity: a case report [Електронний ресурс] / Giuseppe Lapadula, Ilaria Izzo, Silvia Costarelli [et al.] // Journal of Medical Case Reports. – 2007. – № 1:19 / Режим доступу: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/1/1/19>.
 16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.
 17. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment-naïve female AIDS patient without hepatitis virus co-infection / N. Abrescia, M. D’Abbraccio, M. Figoni [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2002. – № 50. – P. 755-766.
 18. Incidence of hepatotoxicity and mortality in 21 adult antiretroviral treatment trials / Reisler R., Liou S., Servoss J. [et al.] / Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8–11, 2001. – Buenos Aires, Argentina. Abstract 43.
 19. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients / A. d’Arminio Monforte, A.C. Lepri, G. Rezza [et al.] // AIDS. – 2000. – Mar 31. – № 14(5). – P. 499-507.
 20. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management / Marina Nunez // J Hepatol. – 2006. – № 44 (1 Suppl.). – P. 132-139.
 21. Ritonavir, Saquinavir, and Efavirenz, but Not Nevirapine, inhibit bile acid transport in human and rat hepatocytes / Mary Peace McRae, Carolina M. Lowe, Xianbin Tian [et al.] // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2006. – Vol. 318, № 3. – P. 1068-1075.
 22. Sulkowski M. S. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors / M. S. Sulkowski // Clin. Inf. Dis. – 2004. – Vol. 38. – Suppl. 2. – P. 90-97.
 23. The effect of different combination therapies on oxidative stress markers in HIV infected patients in Cameroon / Judith L Ngondi, Julius Oben, David Musoro Forkah [et al.] // AIDS Research and Therapy. – 2006. – № 22. – P. 3-19.

Отримано 30.06.10