

УДК 615+615.28+616-002.5

ИНТЕГРАЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИЗОНИАЗИДА В ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Гаврильев С.С., Винокурова М.К., Илларионова Т.С.*, Чибисов С.М.*

*Якутский НИИ туберкулеза МЗ Республики Саха, Якутск***Российский Университет Дружбы Народов, Москва*

Предложен метод межреберного внутримышечного введения препаратов с непосредственным ультразвуковым - «метод глубокого фонофореза», или лазерным воздействием - «метод глубокого фотофореза» на место инъекции по рентгенологической проекции воспалительной зоны, и изучены механизмы их лечебного действия у больных деструктивным туберкулезом легких с выраженным пневмофиброзом и патологией органов пищеварения.

Создание в очаге туберкулезного поражения повышенной концентрации изониазида повышает эффективность химиотерапии туберкулеза легких в условиях выраженного пневмофиброза изученными методами на 18%.

Эффективность лечения больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких, осложненных пневмофиброзами, резко снижается из-за недостаточного проникновения противотуберкулезных препаратов через фиброзный барьер легочной ткани. Сопутствующие заболевания органов пищеварения у больных туберкулезом легких в Якутии, встречающиеся в 56% случаев в виде хронических гепатитов, гастритов, язвенной болезни желудка, 12- перстной кишки и дисбактериоз кишечника, также изменяют биодоступность противотуберкулезных препаратов, снижая эффективность специфической химиотерапии. Как известно, фармакологическая активность препаратов в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) обеспечивается созданием бактерицидных и бактериостатических концентраций в зоне специфического воспаления. Наличие пневмофиброза (до 73%) вследствие хронического туберкулезного воспаления, неспецифических заболеваний легких и бронхов, органов пищеварения у больных ведут к снижению всасывания и распределения препаратов.

Острые и хронические заболевания печени обычно приводят к разнообразным изменениям параметров фармакокинетики препаратов [1-5] за счет уменьшения уровня сывороточного альбумина, появления дефектных белков плазмы и накопления эндогенных соединений, которые могут вытеснять препараты из их связей с белками. В результате наблюдаются изменения распределения и выведения, а также фармакодинамики этих препаратов. Связанное с этим усиление ферментативного расщепления сокращает период полувыведения препаратов, что в свою очередь отрицательно сказывается на эффективности химиотерапии туберкулеза легких.

В связи с этим возникла необходимость разработки новых альтернативных методов введения изониазида, способных создавать условие для его глубокого проникновения в легочную ткань на фоне пневмофиброза, минуя процессы элиминации в печени.

Целью исследования были разработка методов глубокого фонофореза и фотофореза изониазида, изучение механизма их лечебного действия у больных деструктивным туберкулезом легких с выраженным пневмофиброзом и патологией органов пищеварения.

С учетом фармакодинамики самих препаратов для повышения их биодоступности нами предложены следующие пути: 1. Введение препаратов, минуя желудок и печень, при наличии патологии со стороны органов ЖКТ. 2. Усиление проникающего действия изониазида и других препаратов через пневмофиброзный барьер путем применения биофизического воздействия, направленного на ускорение микроциркуляции тканей, увлекающей за собой их молекулы в глубокие слои и фиброзные участки легкого. Единственным условием для получения эффекта глубокого проникновения изониазида и других водорастворимых препаратов является их межреберное внутримышечное введение с непосредственным ультразвуковым (метод глубокого фонофореза) или лазерным воздействием (метод глубокого фотофореза) на место инъекции по рентгенологической проекции воспалительной зоны.

Указанные способы введения препаратов являются методами направленного локального воздействия, при помощи которых можно легко управлять процессом фармакокинетики для достижения максимальной и быстрой их биодоступности, способствующей усилению бактерицидного действия.

В основе новых методов лечения лежит достижение более глубокого проникновения в легочную ткань через массивные фиброзные изменения раствора изониазида, введенного в межреберную мышцу, под локальным воздействием ультразвука и лазерного излучения. Метод глубокого фонофореза изониазида получил авторское свидетельство №1819605, а фотофореза – положительное решение о выдаче охранного документа.

Материалы и методы исследования.

Наблюдали 184 больных деструктивными формами распространенного (не менее трех сегментов) туберкулеза легких. Из них 73 применяли метод глубокого фонофореза, 76 - метод фотофореза изониазида, вводимого внутримышечно межреберно в рентгенологической проекции каверны на фоне традиционной химиотерапии. Контрольная группа состояла из 35 больных, которые получали антибактериальную терапию по общепринятой методике. Больным были проведены клинико-рентгенологические, бактериологические, иммунологические и патоморфологические исследования. Выполнено экспериментальное исследование на кроликах, проведено определение морфологических изменений и концентрации изониазида в резектатах легких больных туберкулезом после биофизического воздействия.

Результаты исследования и обсуждение

В очаге туберкулезного воспаления прямым проникновением через фиброзные изменения создается депо изониазида, что установлено гистологически и микробиологически, способствующее, повышению критериев эффективности лечения и ускорению их наступления на два месяца.

Усиление действия изониазида при эффективной химиотерапии достигнуто осуществлением направленной фармакокинетики вследствие ультразвукового и лазерного воздействия, увлекающего вглубь неэлиминированные молекулы препарата из межреберного пространства. Для подтверждения этого положения приводятся следующие клинические данные - в результате лечения в 80,8% случаев достигнуто прекращение бактериовыделения через 3-5 месяцев, а в контрольной группе прекращение МБТ констатируется через 6-8 мес лечения. Таким образом, разработанные методы сокращают сроки прекращения бактериовыделения на 1,5 мес ($p < 0,01$) и позволяют повысить эффективность химиотерапии туберкулеза легких на 18%. Заживление каверн наступало в первые месяцы, тогда как в контрольной группе оно отмечалось через 5 месяцев. Побочные реакции в ходе химиотерапии не встречались. Достигнутая эффективность ле-

чения сопровождалась положительными сдвигами показателей Т- и В-иммунитета и нормализацией уровня иммуноглобулинов G и A, а также значительным снижением количества сенсibilизированных иммунных лимфоцитов.

Эффективность лечебного действия новых методов достигается путем локализованного дозированного воздействия ультразвука и лазера с получением эффекта «глубокого проникновения» изониазида за счет изменения импеданса в водной среде с содержанием препарата, введенного в мышечную ткань. Локальное ультразвуковое и лазерное воздействие, за счет наибольшего их проникновения в ткани и резкого усиления местной микроциркуляции, увлекает за собой молекулы лекарственного вещества на большую глубину легочной ткани. Полученный нами эффект «глубокого проникновения» подтвержден экспериментально диффузией красящего вещества с изониазидом вглубь легких кроликов и появлением через 2 часа 8-кратной концентрации изониазида в резецированных кусочках легких.

В связи с этим можно допустить правомочность в фармакотерапии понятия «направленная фармакокинетика препаратов», которая достигается определенным диапазоном интенсивности воздействия ультразвука или лазера на место введения изониазида с усилением местной микроциркуляции ткани и биодоступности препарата. При этом с учетом индивидуальной непереносимости препаратов или возможных побочных реакций от их применения допускается снижение терапевтической дозы вдвое с учетом высокой биодоступности и создания депо противотуберкулезных средств в легочной ткани.

Выводы:

1. Методы глубокого фонофореза и фотофореза изониазида по показателям эффективности лечения отличаются значительными преимуществами в сравнении с другими и являются методами выбора в режиме химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких с выраженным пневмофиброзом и сопутствующей патологией органов пищеварения.

2. Высокая эффективность методов объясняется характером механизма лечебного их действия, связанного с явлениями направленной фармакокинетики изониазида с эффектом «глубокого проникновения» препарата через фиброзный барьер легких под воздействием ультразвука и лазерного импульсного излучения, в результате которого создается депо лекарственного вещества.

3. Создание в очаге туберкулезного поражения повышенной концентрации изониазида повышает эффективность химиотерапии тубер-

кулеза легких в условиях выраженного пневмофиброза на 18%.

Литература

1. Гаврильев С.С., Винокурова М.К., Илларионова Т.С. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких // Технология, фармакокинетика - Якутск, 2003.-128с.

2. Михайлова Э.С., Виленская Р.Н., Каневская С.С. Изучение метаболизма тубазида и функционального состояния печени у больных туберкулезом легких и язвенной болезнью // Проблемы туберкулеза. 1974, N3. С.47-51.

3. Avant G.R., Schenker S., Alford R.H. The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of clidamycin // Am. J. Dig Dis. 1975. 20. P. 223-230.

4. Blansche T.F., Meffin P.J., Melton K.L., Rowland M. Influence of acute viral hepatitis on phenytoin kinetics and protein binding // Clin. Pharmacol Ther. 1975. 17. P. 685-691.

5. Narang APS, Kaur U., Bambery P: Drug metabolism and liver disease in India // Drug. Metab. Rev. 1991. 23. P. 65-81.

Integration of pharmacological effects of the isoniazide at chemotherapy of the tuberculosis of lungs

Gavriljev S.S., Vinokurova M.K., Illarionova T.S., Chibisov S.M.

The method of intercostal intramuscular introduction of preparations with direct ultrasonic - «method of a deep phonophoresis», or laser influence - «method of a deep photophoresis» on a place of an injection on a radiological projection of an inflammatory zone is offered, and mechanisms of their medical action at patients with a destructive tuberculosis easy with the expressed pneumofibrosis and a pathology of bodies of digestion are investigated.

Creation in the center of tubercular defeat of the increased concentration of an isoniazide raises efficiency of chemotherapy of a tuberculosis of lungs in conditions of the expressed pneumofibrosis the investigated methods on 18%.