

Корекція гепатотоксичної дії антиретровірусних засобів за допомогою глутаргіну та ентеросгелю

К.А.Посохова, О.О.Шевчук

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського,
кафедра фармакології з клінічною фармакологією
Тернопіль, Україна

В експериментах на білих лабораторних щурах встановлено, що ефавіренз та ставудин при їх повторному застосуванні призводять до ураження печінки, що проявляється активацією перекисного окислення ліпідів, цитолізом гепатоцитів та розвитком синдрому ендогенної інтоксикації. Глутаргін та його поєднання з ентеросгелем зменшують прояви ураження печінки, викликаного антиретровірусними препаратами.

Ключові слова: ефавіренз, ставудин, печінка, глутаргін, ентеросгель.

ВСТУП

Україна займає перше місце в Європі за темпами поширення ВІЛ/СНІДу, показник захворюваності на 01.01.2010 р. становив 220,9 на 100 тис. населення [6]. Стандартом лікування таких хворих є пожиттева високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ), яка, однак, характеризується великою кількістю побічних ефектів, у т.ч. гепатотоксичністю [12, 13, 19]. Розвиток негативних явищ нерідко перешкоджає адекватному лікуванню і стає причиною відміни найефективніших засобів, що призводить до зменшення пригнічення реплікації вірусу та прогресування захворювання [15, 17].

Метою роботи було встановлення можливості зменшення ураження печінки, спровокованого антиретровірусними засобами (ефавірензом та ставудином), за допомогою

глутаргіну та його поєднаного застосування з ентеросгелем.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводились на самцях нелінійних білих щурів вагою 180-220 г, котрі утримувались на стандартному раціоні віварію. Тварини були розподілені на такі групи (n=8): 1 група — інтактні (контроль); 2 група — тварини, які отримували комбінацію ефавірензу та ставудину (контрольна патологія — КП); 3 група — КП + глутаргін; 4 група — КП + глутаргін + ентеросгель. Тваринам 2 групи щоденно протягом 28 днів вводили внутрішньошлунково ефавіренз (EFV, 150 мг/кг) та ставудин (d4T, 5 мг/кг). Тварини 3 та 4 груп крім того отримували (з 15 дня від початку введення антиретровірусних засобів щоденно протягом двох тижнів) відповідно глутаргін (інтраперитонеально, 45 мг/кг) та його поєднання з ентеросгелем (останній — усередину, 650 мг/кг). На 29 добу тварин декапітували під тіопенталовим наркозом, дотримуючись принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин. Досліджували сироватку крові та тканину печінки. Визначали активність АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального білірубину, використовуючи стандартні набори ТОВ «НПП «Філісіт діагностика» (Україна); показники перекисного окислення ліпідів — гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [2], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1]; антиоксидантного статусу: активність супероксиддисмутази — СОД [10], каталази [5], вміст відновленого глутатіону — ВГ [16], церулоплазміну (ЦП) [4]; рівень молекул середньої маси [8]. Отримані результати піддавали статистичній обробці у програмі Excel з використанням t-критерію Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що антиретровірусні препарати при їх комбінованому введенні протягом 28 днів призводять до активації перекисного окислення ліпідів (табл. 1), що узгоджується з літературними даними [14, 20]. При цьому рівень ТБП у сироватці крові зростав на 23%, у гомогенатах печінки вміст ГПЛ та ТБП збільшувався на 21% та 50% відповідно у 2 групі порівняно з 1 групою. Одночасно зменшувалась активність компонентів антиоксидантної системи: СОД та каталази в сироватці крові — на 31% та 32%, у гомогенатах печінки — на 46% та 40% відповідно. Рівень ВГ знижувався на 22%, церулоплазмину зростав на 16%. Спостерігалось підвищення рівня молекул середньої маси: МСМ₁ — на 17%, МСМ₂ — на 26% у групі КП порівняно з контролем (табл. 1). Підвищувались рівні амінотрансфераз: АлАТ — на 42%, АсАТ — на 25%, що свідчить про ураження печінки цитолітичного типу. Зростання активності ЛФ було недостовірним, однак рівень загального білірубину зростав на 36%, що свідчить про порушення процесів його кон'югації та виділення, що, ймовірно, є результатом впливу ефавірензу [18].

При застосуванні глутаргіну рівень ТБП у сироватці крові зменшувався на 13%, у гомогенатах печінки рівень ГПЛ та ТБП знизився на 8% та 10% відповідно в 3 групі порівняно з групою КП. Активність СОД та каталази зростала відповідно на 16% та 27% у сироватці крові та на 40% і 17% у печінці, кількість ВГ — на 12%. Рівень ЦП у крові знижувався на 7% (див. табл. 1). Зменшувались показники ендогенної інтоксикації: МСМ₁ та МСМ₂ — на 14% та 23% відповідно. Знижувалась

активність трансаміназ (АлАТ — на 18%, АсАТ — на 15%) та рівень загального білірубину.

Ентеросорбція ентеросгелем добре себе зарекомендувала при різноманітній патології печінки [3, 9], у т.ч. при хронічній інтоксикації ятрогенного походження [7]. Попередніми нашими дослідженнями встановлено позитивний вплив ентеросгелю та глутаргіну при гепатопатії, спричиненій протитуберкульозними засобами [11]. Проте в літературі відсутні відомості щодо поєданого застосування цих препаратів з метою зменшення негативного впливу антиретровірусних препаратів на печінку. Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення гепатозахисної активності цієї комбінації при хронічній інтоксикації ефавірензом та ставудином.

Встановлено, що глутаргін та ентеросгель при їх поєданому застосуванні нормалізують біохімічні показники порівняно з тваринами, які отримували АРВ засоби. У 4 групі рівень ТБП у сироватці крові був нижчим на 25%, рівні ГПЛ та ТБП у печінці зменшувались на 15% та 28% відповідно (табл. 1) порівняно з групою КП. Активність СОД та каталази в сироватці крові зростала на 30% та 37%, у гомогенатах печінки — на 52% та 36% відповідно. Рівень ВГ підвищувався на 17%, а церулоплазмину зменшувався на 13% (табл. 1). Показники ендогенної інтоксикації МСМ₁ та МСМ₂ знижувались на 23% та 33% відповідно. Активність АлАТ та АсАТ зменшувалась на 24% та 16% відповідно, рівень загального білірубину — на 14% порівняно з групою КП.

У групі тварин, які отримували поєднання глутаргіну та ентеросгелю, активність СОД у сироватці крові була вищою на 11%, у печінці —

ТАБЛИЦЯ 1

Показники стану печінки при її ураженні антиретровірусними засобами та призначенні ентеросгелю і глутаргіну (M±m, n=8)

Показники	Контроль (1)	КП (2)	КП + глутаргін (3)	КП + глутаргін + ентеросгель (4)
ГПЛ (печінка), ум.од.10 ³ /кг	5,1±0,29	6,19±0,12*	5,67±0,18#	5,24±0,28#
ТБП (печінка), мкмоль/кг	6,73±0,27	10,08±0,38*	9,11±0,26*#	7,28±0,38# °
ТБП (кров), мкмоль/кг	0,81±0,04	1,01±0,03*	0,90±0,02#	0,76±0,04# °
Церулоплазмін, мг/л	329,6±11,0	383,5±7,6*	355,8±7,7#	332,2±2,3 # °
СОД (печінка), ум.од./кг	5,07±0,10	2,76±0,08*	3,86±0,08*#	4,21±0,01*# °
СОД (кров), ум.од./л	4,43±0,08	3,05±0,12*	3,55±0,08*#	3,95±0,10*# °
Каталаза (печінка), кат./кг	7,98±0,22	4,82±0,18 *	5,64±0,16 *#	6,58±0,10*# °
Каталаза (кров), кат./л	8,61±0,27	5,82±0,18*	7,39±0,22* #	7,98±0,30 #
Відновлений глутатіон, ммоль/кг	2,37±0,05	1,85±0,09 *	2,08±0,05 *#	2,17±0,02* #
МСМ ₁ , ум.од.*л	0,420±0,008	0,493±0,009*	0,422±0,014#	0,381 ±0,018 #
МСМ ₂ , ум.од.*л	0,224±0,009	0,282±0,007*	0,216±0,005 #	0,189±0,001 #

Примітки: різниця достовірна (p<0,05): * — відносно контролю; # — відносно КП; ° — відносно 3 групи.

на 9%, каталази (печінка) — на 17% порівняно з групою тварин, які отримували лише глутаргін. Рівень ЦП був нижчим на 7%, а ТБП — на 14% у сироватці крові та 20% у гомогенатах печінки порівняно з 3 групою. При цьому спостерігалась нормалізація показників перекисного окислення ліпідів у печінці та крові, ендогенної інтоксикації, активності каталази (табл. 1). Таким чином, поєднане застосування глутаргіну та ентеросгелю дозволяє суттєво зменшити прояви ураження печінки на тлі тривалого призначення антиретровірусних засобів, що насамперед відбувається за рахунок редукції проявів оксидативного стресу та ендогенної інтоксикації.

ВИСНОВКИ

1. Антиретровірусні засоби (ефавіренз та ставудин) при їх комбінованому введенні протягом 28 днів призводять до активації перекисного окислення ліпідів, розвитку синдрому ендогенної інтоксикації та ураження печінки з цитолізом гепатоцитів.

2. Глутаргін на тлі повторного застосування антиретровірусних засобів зменшує прояви ураження печінки, що проявляється зниженням процесів перекисного окислення мембранних ліпідів, вмісту АлАТ, АсАТ, білірубину, вмісту молекул середньої маси та відновленням активності показників антиоксидантного захисту.

3. Глутаргін у поєднанні з ентеросгелем більш суттєво зменшує ознаки ураження печінки, викликане ефавірензом та ставудином, ніж глутаргін при його окремому застосуванні, що проявляється нормалізацією показників перекисного окислення ліпідів, ендогенної інтоксикації, відновленням активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи, зменшенням цитолізу гепатоцитів.

4. Встановлення можливості зменшення ознак ураження печінки, яке розвивається під впливом антиретровірусних препаратів, за допомогою глутаргіну та ентеросгелю, особливо при їх поєднаному застосуванні, робить доцільним подальше поглиблене вивчення цих препаратів з метою розширення показань для клінічного застосування.

ЛІТЕРАТУРА

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. 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.
3. Ентеросорбція в комплексній терапії механічної жовтяниці / Грінцов О.Г., Курапов Є.П., Мініна К. З. [та ін.] // Український журнал хірургії. — 2009. — №3. — С. 46-48.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 920 с.
5. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
6. 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
7. Олещук А.М. Изучение эффективности использования энтеросгеля в лекарственной форме пасты для перорального применения при ятрогенной интоксикации противотуберкулезными средствами / Олещук А.М., В.В. Николаева, И.Н. Клиш [и др.] // Украинский журнал клинической та лабораторной медицины. — 2009. — Т. 4, №4. — С. 95-99.
8. 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.
9. Палий И.Г. Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени / И.Г. Палий // Consilium Medicum Ukraina. — 2009. — Т. 3, №3. — С. 8-9.
10. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. — 1985. — №6. — С. 678-681.
11. Шевчук О.О. Ефективність глутаргіну та ентеросгелю при гепатиті, індукованому антимікобактеріальними засобами // Матеріали ІІІ науково-практичної конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». — С. 135.
12. Antiretroviral drugs and liver injury / V.Soriano, M.Puoti, P.Garcia-Gascy [et al.] // AIDS. — 2008. — №22 (1). — P. 1-13.
13. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection: recommendations from the HIV-HCV international panel / V.Soriano, M.Sulkowski, C.Bergin [et al.] // AIDS. — 2002. — №16. — P. 813-828.
14. Day B.J. Oxidative stress in NRTI-induced toxicity / B.J. Day, W.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] / G.Lapadula, I.Izzo, S.Costarelli [et al.] // J. Med. 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. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: inci-

- dence, mechanisms and management / M.Nunez // J.Hepatol. — 2006. — №44 (Suppl. 1). — P. 132-139.
18. Ritonavir, saquinavir, and efavirenz, but not nevirapine, inhibit bile acid transport in human and rat hepatocytes / M.P.McRae, C.M.Lowe, X.Tian [et al.] // J. Pharm. Exper. Ther. — 2006. — Vol. 318, №3. — P. 1068-1075.
19. 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.
20. The effect of different combination therapies on oxidative stressmarkers in HIV infected patients in Cameroon / J.L.Ngondi, J.Oben, D.M.Forkah [et al.] // AIDS Research and Therapy. — 2006. — №22. — P. 3-19.

К.А.Посохова, О.О.Шевчук. Коррекция гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов с помощью глутаргина и энтеросгеля. Тернополь, Украина.

Ключевые слова: эфавиренз, ставудин, печень, глутаргин, энтеросгель.

В экспериментах на белых лабораторных крысах установлено, что эфавиренз и ставудин при их

повторном применении вызывают поражение печени, что проявляется активацией перекисного окисления липидов, цитолизом гепатоцитов и развитием синдрома эндогенной интоксикации. Глутаргин и его комбинация с энтеросгелем уменьшают проявления поражения печени, вызванного антиретровирусными препаратами.

К.А.Posokhova, O.O.Shevchuk. Correction of antiretroviral agents' hepatotoxicity with glutargine and enterosgel. Ternopil, Ukraine.

Key words: efavirenz, stavudine, liver, glutargine, enterosgel.

Efavirenz and Stavudine after their repeated administration in experiments on albino rats cause activation of lipid peroxidation, endogen intoxication and liver injury with cytolysis of hepatocytes. Glutargin attenuates liver damage. Its combination with enterosgel improves all signs of liver function, causes decrease of endogen intoxication much better as compared to single administration of glutargine.

Надійшла до редакції 21.10.2010 р.