

# Острые отравления противотуберкулезными препаратами

- Брусин К.М.

# Характеристика препарата

## Распространенность отравлений

- Препарат «изониазид» выпускается под названием ГИНК, тубозид, пиризиндин, зоназид, тибизид и др. в таблетках по 0,1- 0,2- 0,3 г , порошках, в ампулах по 5 мл 10% р-ра; фтивозид в таблетках по 0,1-0,3-0,5 г по 100 мг в упаковке. Высшая суточная доза до 2 г.
- Широкая распространенность препарата соответствует заболеваемости туберкулезом, ежегодно в мире регистрируется около 8 млн новых случаев туберкулеза.
- Количество отравлений увеличивается с каждым годом, в структуре больных, госпитализированных в областной центр острых отравлений 1 – 2% (от 10 до 25 случаев в год).

# Токсичность

- **ОСТРАЯ**

- При передозировке токсическое действие может проявляться при приеме 10-30 мг/кг
- Судороги могут появляться при приеме более 20 мг/кг
- Судороги возникают всегда при приеме 35-40 мг/кг
- ЛД50 для людей колеблется от 80 до 150 мг/кг. Прием более 15 г изониазида чаще всего кончается летально.

- **ХРОНИЧЕСКАЯ**

- Гепатотоксичность у 0,1% принимающих изониазид более года (гепатоцеллюлярный некроз)
- Периферическая нейропатия

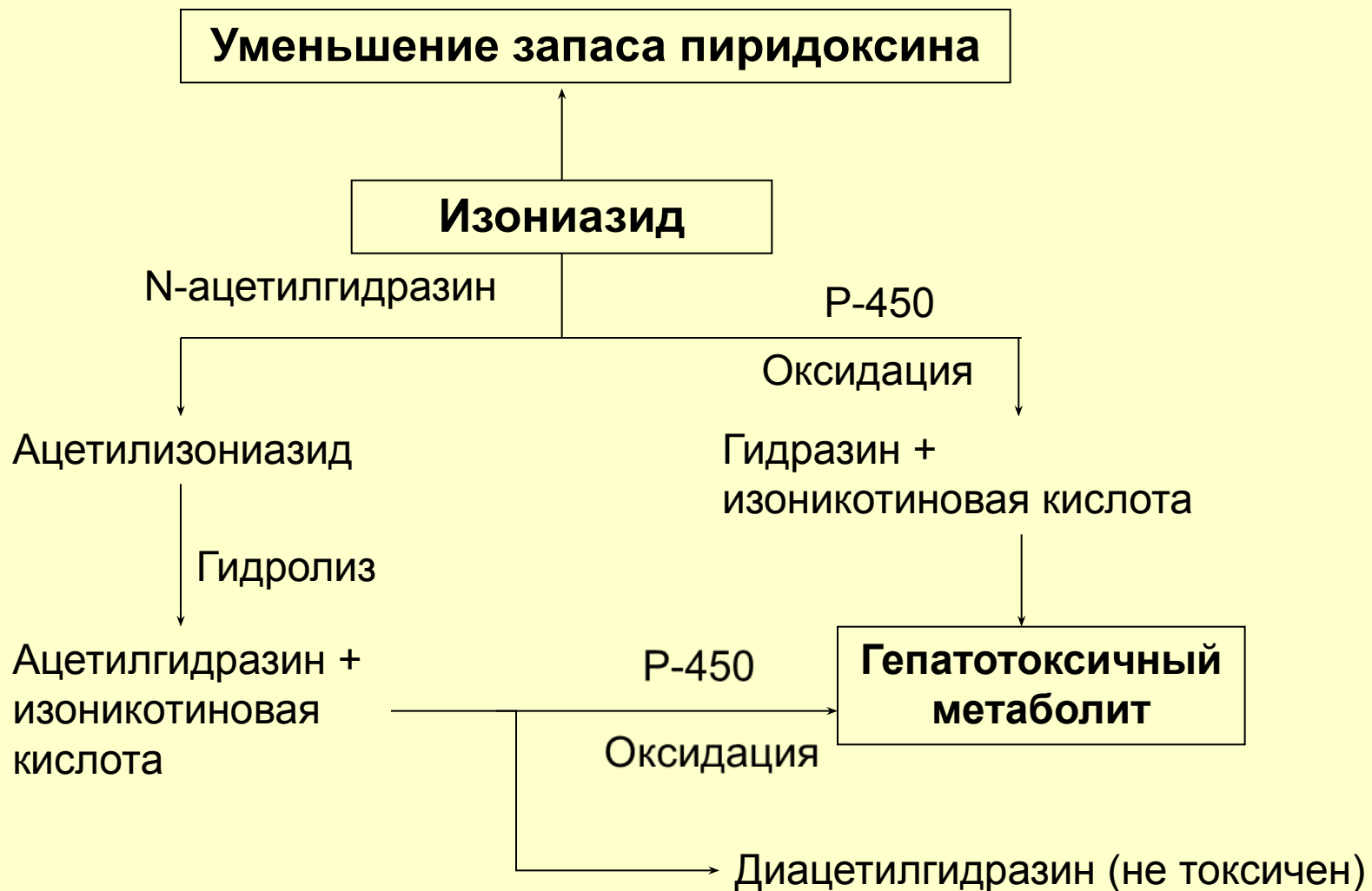
# Фармако- и токсикокинетика

- Изониазид является гидразином изоникотиновой кислоты.
- Быстро всасывается в ЖКТ, пик концентрации в плазме достигается через 1-2 часа.
- Препарат диффундирует в ткани в соответствии с объемом распределения 0,6 л/кг (водорастворимый).
- С белком связывается мало -10%.
- От 75 до 95% принятой дозы удаляется с мочой в течение 24 час., в основном в виде метаболитов.
- Период полувыведения от 70 до 180 мин в зависимости от активности ацетилирования.

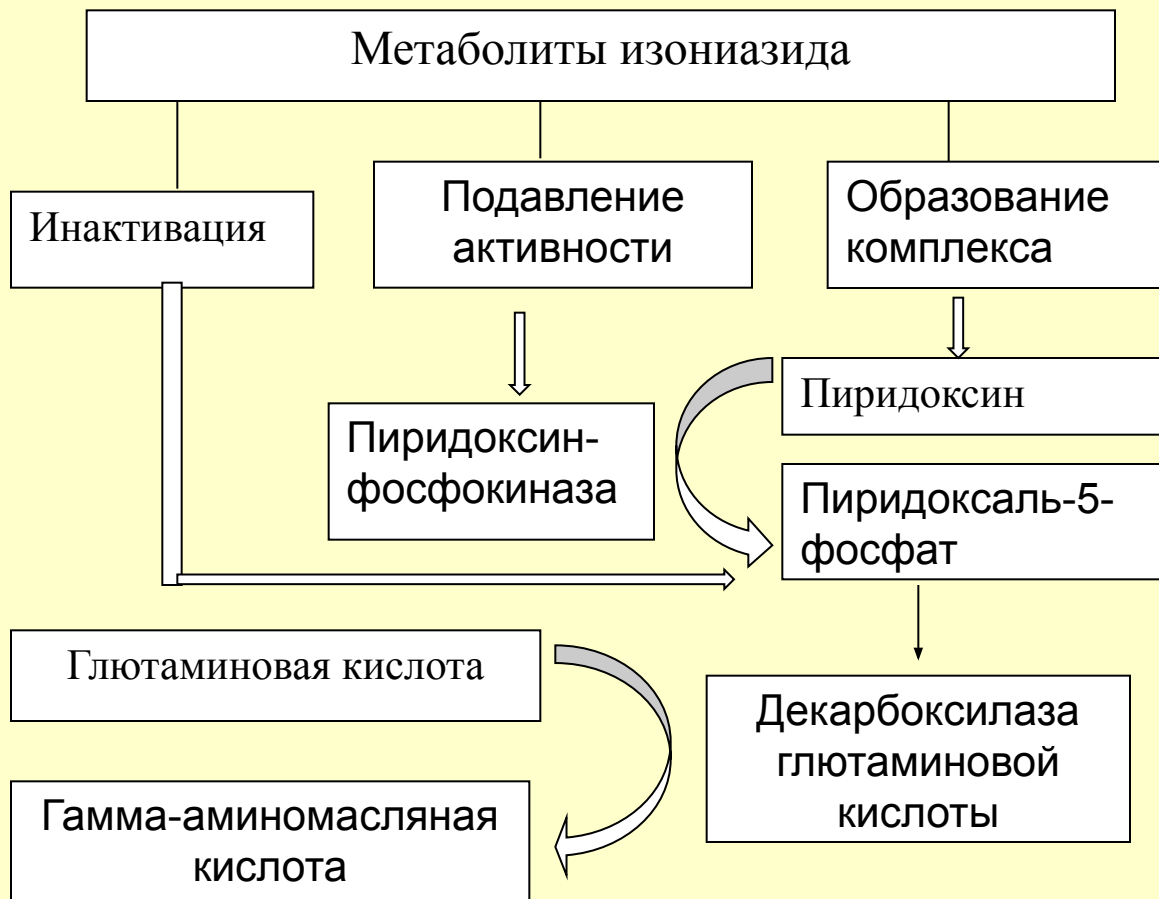
# Особенности ацетилирования

- Первичный метаболизм осуществляется путем N-ацетилирования ферментом N-ацетилтрансфераза.
- Имеются разные изоформы фермента, по которым определяют быстрых и медленных ацетиляторов.
- В частности в Северной Америке у белых и Афроамериканцев медленно-ацетилирующие изоформы обнаруживают в 50-60% случаев, а у Азиатов и Инуитов – в 10% случаев.
- При медленном ацетилировании и высокой активности цитохрома P-450 больше изониазида превращается напрямую в гидразин

# Общая схема метаболизма



# Механизм блокирования синтеза активной формы пиридоксина



# Механизм токсического действия

- Имеется прямой и непрямой эффект.
- Прямой эффект - гепатотоксичность. Обусловлен действием метаболитов изониазида. В частности, моноацетилгидрозин может превращаться под влиянием цитохрома P450 в гепатотоксичный продукт, ковалентно связывающийся с гепатоцитом, обуславливая некроз печеночных клеток. Наиболее подвержены люди с алкогольной болезнью печени.
- Изониазид может прямо подвергаться гидролизу при участии P450 в гепатотоксический гидрозин. Эта реакция индуцируется при одновременном приеме изониазида и рифаипина (рифампицина).
- Изониазид ингибирует моноаминооксидазу, что проявляется характерным синдромом (гиперемия лица, инъекция склер, головная боль, нарушение дыхания, гипергидроз).

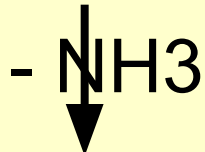


# Механизм токсического действия

- Непрямой эффект обуславливает нейротоксическое действие изониазида.
- На аутопсии умерших от передозировок изониазида обнаруживают демиелинизацию зрительных нервов и размягчение серого вещества спинного мозга.
- В 50-х годах предположили, что нейротоксичность связана с истощением запасов витамина В6. Пиридоксин необходим для клеточного метаболизма, утилизации аминокислот и служит кофактором более чем 40 ферментативных систем. С другой стороны, хорошо известен феномен частых судорожных припадков у детей с алиментарной недостаточностью витамина В6.
- Пиридоксин в печени фосфорилируется специфической киназой и затем превращается в активную форму - пиридоксальфосфат флавопротеин.

# Подавление синтеза $\gamma$ -аминобутировой кислоты

- Глутамат



- Глутаминовая кислота (в мозге)

- CO<sub>2</sub> ↓ декарбоксилаза глутаминовой к-ты
- + пиридоксоль-5-фосфат

- $\gamma$  - аминокбутират ( ГАБ )

- ГАБ - основной нейротрансмиттер, подавляющий ЦНС, и снижение его синтеза ведет к судорогам.

# Клиника

- Наиболее важные признаки отравления изониазидом - судороги, метаболический ацидоз и кома, часто длительная.
- Чаще всего клиническая симптоматика начинается через 0,5-2 часа после отравления с тошноты и рвоты. Нарушения сознания включают в себя спутанную речь, головокружение, галлюцинации, судороги и кому. Судороги начинаются через 1,5-3 часа после отравления, чаще носят генерализованный клонико-тонический характер, но могут быть локальными. Судороги обычно рефрактерны к противосудорожным препаратам и сопровождаются тяжелым лактат-ацидозом и гипотензией. Характерен нистагм, расширение зрачков, гипертермия, гипергликемия, лейкоцитоз, эозинофилия, повышение активности трансаминаз.
- По литературным данным летальность при значительных передозировках достигает 20%.

# Диагностика

Диагностические концентрации в сыворотке крови:

- Более 10 мкг/мл через 1 час после отравления
- Более 3,2 мкг/мл через 2 часа после отравления
- Более 0,2 мкг/мл через 6 часов после отравления

Мониторирование активности трансаминаз

# Лечение

- Главной задачей неотложной помощи является купирование судорожного синдрома. С одной стороны, витамин В6 в данном случае обладает противосудорожной активностью, с другой - производные бензодиазенины повышают чувствительность постсинаптических рецепторов к  $\gamma$ -аминобутирату – следует применять совместно пиридоксин и бензодиазепины.
- При судорожном синдроме, рефрактерном к противосудорожным препаратам, рекомендуется произвести интубацию трахеи и начать ИВЛ с миорелаксантами.

# Антидотная терапия. Показания:

- Судороги
- Кома (с судорогами или спокойная)
- Указания на дозу принятого изониазида 20 мг/кг и выше при экспозиции менее 3 часов, даже если больной в сознании и не было судорог.

# Антидотная терапия.

## Дозирование:

- В<sub>6</sub> вводится в/в из расчета 1 г на 1 г принятого изониазида, а если доза неизвестна - сразу вводить 5 г для взрослых или 70 мг/кг для детей.
- Вводить разовую дозу можно за 30 мин в р-ре глюкозы 5% (не быстрее 0,5 г/мин).
- Если судороги не купируются после разовой дозы, сразу вводится повторная.
- Если судороги купированы, повтор дозы через 4 – 6 часов.
- Общая доза для взрослого до 20 г за сутки (до 375 мг/кг).

# Антидотная терапия.

## Токсичность пиридоксина:

Периферическая нейропатия может развиваться:

- Прием пиридоксина от 200 мг до 6 г в день 1 месяц
- Возможна сенсорная нейропатия при назначении массивных доз пиридоксина в течение нескольких дней.
- Потенциально опасно превышать суточную дозу 375 мг/кг.
- В нашей практике не было случаев побочных реакций на пиридоксин.



# Выведение яда

- Промывание желудка и введение активированного угля эффективно в ранние сроки, учитывая быстрое всасывание изониазида.
- Форсированный диурез с коррекцией ацидоза.
- Экстракорпоральные методы эффективны и должны применяться при безуспешности консервативной терапии, рецидиве судорог, коме, микстном отравлении изониазидом и рифампицином. Метод выбора - гемодиализ.
- Клиренс при гемодиализе до 120 мл/мин.

# ОТРАВЛЕНИЯ ДРУГИМИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

## Рифампицин.

Полусинтетический антибиотик. Инактивирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу микобактерий и др. организмов, подавляя этим синтез РНК. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ, пик концентрации в плазме наступает через 2-4 часа. Объем распределения 1,6 л/кг, 75% препарата связано с белком. Яд обладает энтерогепатической циркуляцией с возможным выведением через кишечник. Около 30% выводится с мочой. Период полужизни в организме составляет от 1 до 5 час, если нет заболеваний печени. Рифампицин активизирует микросомальную систему.

- В клинике отравлений возможны желудочно-кишечные проявления (тошнота, рвота, боли в животе), нарушение функций печени. В редких случаях описана смерть от отека мозга. Характерна окраска мочи в оранжево-красный цвет (red man syndrom). В лечении большое значение имеет освобождение ЖКТ. ГС и ГД малоэффективны.

# ОТРАВЛЕНИЯ ДРУГИМИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

- Этамбутол.
- Синтетический бактериостатический препарат, ингибирует синтез РНК в активно размножающихся микобактериях. Препарат выпускается в табл. по 0,1-0,2-0,4 г по 100 мг в упаковке. Всасывается из ЖКТ быстро, пик концентрации достигается через 2-4 часа. Около 2/3 препарата выводится с мочой в неизменном виде, остальные - в виде метаболитов.
- Передозировка проявляется тошнотой, болью в животе, спутанностью сознания, галлюцинациями. При дозе, превышающей 10 г описана окулотоксичность - ретробульбарный неврит.

# ОТРАВЛЕНИЯ ДРУГИМИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

- Пирозинамид.
- Хорошо всасывается в ЖКТ, пик концентрации достигается через 2ч. Выводится, в основном, через почки. Высшая суточная доза для взрослых 2,5 г, для детей - 1,5 г. Если доза превышает 3 г/день, возможен токсический гепатит.