

# **Острые отравление изониазидом**

---

**Зав. кафедрой токсикологии ФПК и ПП  
проф. Сенцов В.Г.  
г. Екатеринбург, 2013 г.**

# ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

---

Изониазид – лекарственное средство, противотуберкулёзный препарат (ПТП), производное гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК). Показан для лечения туберкулёза всех форм локализации. В настоящее время изониазид входит в классификацию Международного союза по борьбе с туберкулёзом и, наряду с рифампицином, относится к препаратам первого ряда (то есть наиболее эффективным). Применяется в составе комбинированных схем лечения, совместно со стрептомицином, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом. Препарат включён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств

**В современных условиях применение изониазида увеличивается во всем мире в связи с повсеместным ростом заболеваемости туберкулезом. Замечено воздействие ВИЧ-инфекции на увеличение резистентности микобактерий. Считают, что «социальную» группу риска пациентов, нуждающихся в лечении изониазидом, составляют инфицированные вирусом СПИДа, алкоголики, бездомные и бедные люди.**

**Изониазид относится к наиболее распространенным противотуберкулезным препаратам и одновременно является одним из частых ядов-конвульсантов, встречающихся в клинической токсикологии. Именно высокая доступность и создает условия для отравления изониазидом.**

# **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТРАВЛЕНИЙ**

---

**По данным Свердловского областного центра лечения острых отравление, среди всех больных с острыми отравлениями, больные с отравлением изониазидом составляет 1,1%.**

**Среди пациентов с медикаментозными отравлениями больные с отравлением изониазидом составляют 2,9%.**

**За последние 10 лет, число больных с отравлением изониазидом выросло на 41,6%.**

**Летальность в этой группе пациентов составляет 1,9%.**

# ИСТОРИЯ. ДЕЛО БЫЛО В РОССИИ

---

**Соединение впервые синтезировано в начале XX века, первый лекарственный препарат на его основе, известный как "тубазид" синтезирован в 1912 русским ученым Качугиным Анатолием Трофимовичем.**

**В 1949 г. А.Т. Качугин обнаружил способность гидразида изоникотиновой кислоты подавлять рост микробактерий туберкулеза, а спустя год обратился в Минздрав с предложением лечить туберкулезных больных гидразидом изоникотиновой кислоты и солями тория. Сам изобретатель писал по этому поводу: «Минздрав забраковал мое предложение, а за проведение эксперимента врачей, работавших со мной, пытались привлечь к ответственности.**

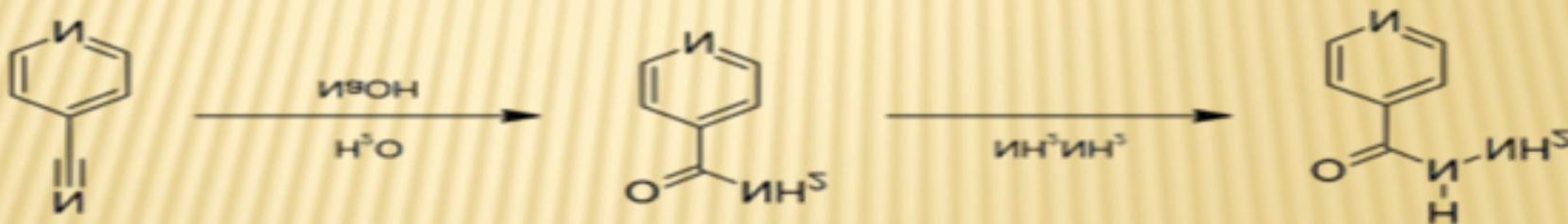
**А через два года эта технология была опубликована фирмой «Домаги», а далее высокая оценка была получена во всем мире. Широкое клиническое применение препаратов ГИНК началось с 1952 года.**

**В 1975 году, через несколько лет после смерти А. Т. Качугина, журнал «Изобретатель и рационализатор», № 9, опубликовал о нем статью – «След нейтрона», в которой было написано:**

**«Если мы не увековечим память таких людей, как Анатолий Трофимович Качугин, то недосчитаемся многих Эдисонов в золотом фонде великих изобретателей. Это один из крупнейших советских изобретателей, оставивший неизгладимый след в науке и технике».**

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОНИАЗИДА

Изониазид белый кристаллический порошок, горький на вкус. Легко растворим в воде, трудно — в спирте. Водные растворы (рН 6,0-7,0) стерилизуют при + 120 °С в течение 12 мин. Получают путём гидролиза 4-цианопиридина до изоникотиновой кислоты — предшественника гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид):



4-цианопиридин

ИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

изониазид

# Форма выпуска препарата и терапевтические дозировки

---

**Таблетки по 0,1; 0,2; и 0,3; г, 10% р-р для внутривенного и внутримышечного введений (25 мг/мл) в ампулах по 2 мл.**

**Изониазид назначают обычно внутрь после еды в дозе 10 мг/кг (до 15 мг/кг), но ВОЗ допускает 5 мг/кг (взрослым 300 мг/сут) при ежедневном и 15 мг/кг при приёме 2-3 раза в неделю (не более 750 мг/сут). Длительность курса не ограничена. Внутримышечное введение 10% р-ра изониазида показано во всех случаях лечения туберкулёза, но особенно – при сопутствующих заболеваниях ЖКТ, уклонении больных от приёма внутрь и контролируемой специфической терапии на амбулаторном этапе.**

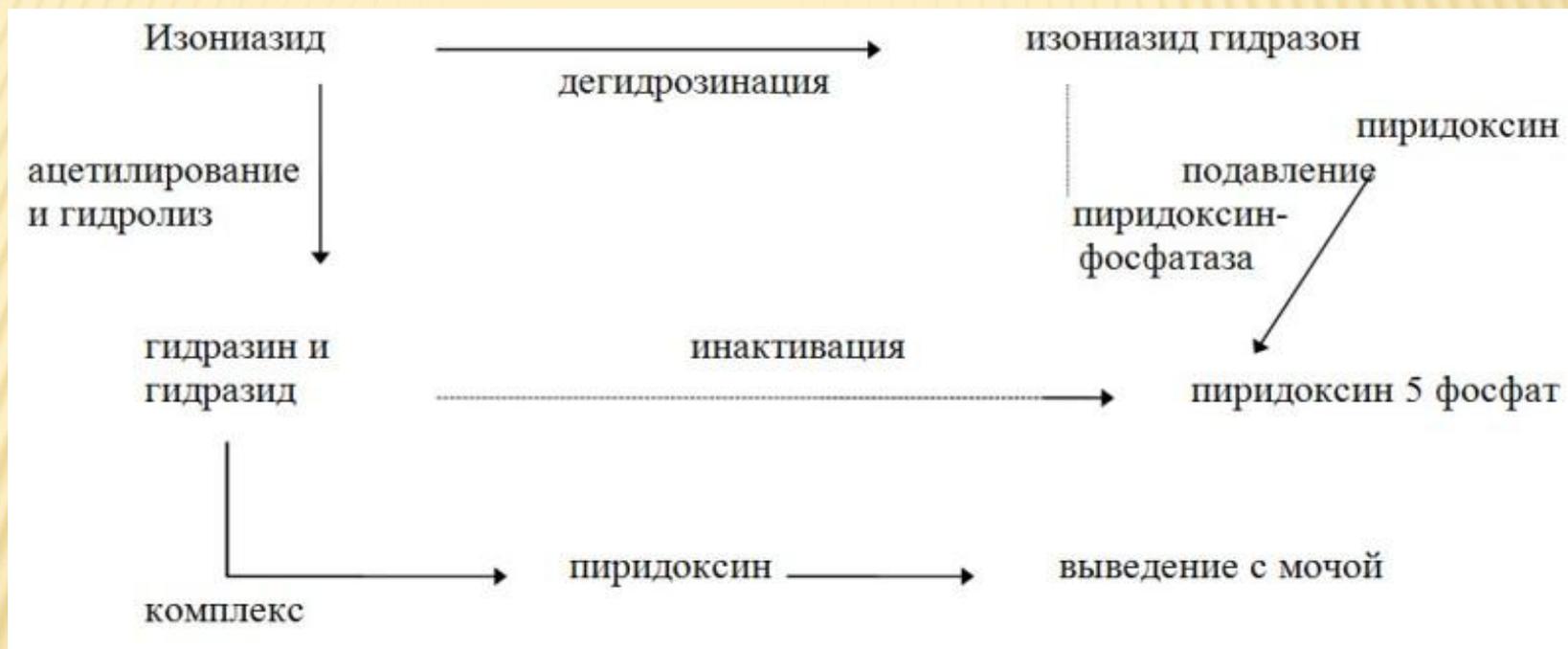
**Изониазид назначают также в виде ингаляций, эндолюмбально (до 2,5 мг/кг), внутривлепвально, внутрикавернозно, внутрибрюшинно.**

**При внутрикавернозном введении преимущество отдают инсуффляции сухого вещества, поскольку минимальное время экспозиции препарата должно быть не менее 1,5 ч.**

**Терапевтические концентрации изониазида: фармакопея разрешает применять максимальную суточную дозу изониазида 15 мг на 1 кг массы тела, т.е. у больного с массой тела 60 кг - 0,9 г, а с массой 70 кг - 1,05 г.**

**После приема внутрь 300 мг изониазида уже через 3 часа его концентрация в крови снижается до 1 мкг/мл, а через 6 часов — до 0,2-0,6 мкг/мл. Минимальная же бактерицидная концентрация его составляет 3-3,5 мкг/мл.**

# МЕТАБОЛИЗМ ИЗОНИАЦИДА



# ТОКСИКОКИНЕТИКА ИЗОНИАЗИДА

---

## **Адсорбция**

Изониазид хорошо всасывается из ЖКТ, максимальной концентрации в крови достигает через 1-2 ч после приёма.

При использовании терапевтических доз изониазида в крови создаётся концентрация 0,3-3,0 мкг/мл.

На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект "первого прохождения" через печень.  
ТС<sub>max</sub> — 1-2 ч, С<sub>max</sub> после приема внутрь однократной дозы 300 мг — 3-7 мкг/мл.

## **Распределение**

**Однократная концентрация изониазида в крови при однократном введении (Стах – 1 – 2 ч),**

**ЕС эффективная терапевтическая концентрация в крови – 3 — 10 мг/л, CL – абсолютная смертельная концентрация в крови.**

**Связывание с белками плазмы составляет 10%. Кажущий объем распределения 0,6 л/г.**

**Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.**

## **Биотрансформация.**

**Изониазид дезактивируется в организме путём ацетилирования ферментом N-ацетилтрансферазой и гидролиза. Ацетилирование — важный путь метаболизма многих веществ, содержащих группу  $NH_2$ .**

**По скорости инактивации ГИНК (определяется конкретным генным фенотипом) людей.**

**Можно разделить на быстрых инактиваторов (ацетиляторов), имеющих период полураспада препарата менее 1 ч, и медленных инактиваторов, имеющих период полураспада ГИНК более 3 ч. Как показали исследования скорость ацетилятов (быстрых и медленных связана с расовыми особенностями)**

Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетируется N-ацетил-трансферазой с образованием N-ацетилизониазида, который, затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин, оказывающий гепатотоксичное действие путем образования смешанной оксидазной системой цитохрома P450 при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита.

Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с медленным ацетилированием мало N-ацетил-трансферазы. Является ингибитором ферментной системы CYP2C9 и CYP2E1 в печени. T<sub>1/2</sub> для "быстрых ацетиляторов" – 0,5-1,6 ч; для "медленных" – 2-5 ч.

При почечной недостаточности T<sub>1/2</sub> может возрастать до 6,7 ч. T/полувыведения детей в возрасте от 1,5 до 15 лет — 2,3 - 4,9 ч, а у новорожденных — 7,8 - 19,8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель T/2 значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение T/2 составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5,1 ч (900 мг).

## **Элиминация.**

**Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 75-95% препарата, в основном в форме неактивных метаболитов — N-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты.**

**Полное выведение происходит за 24 часа. Менее 10% поступают в желчь. Небольшие количества выводятся с фекалиями.**

**Период полувыведения в плазме у нормальных людей варьирует от 1 до 4 часов. При этом у "быстрых ацетиляторов" содержание N-ацетилизониазида составляет 93%, а у "медленных" — не более 63%.**

**Почечный клиренс – 41 мл/мин.**

# Механизм токсического действия

---

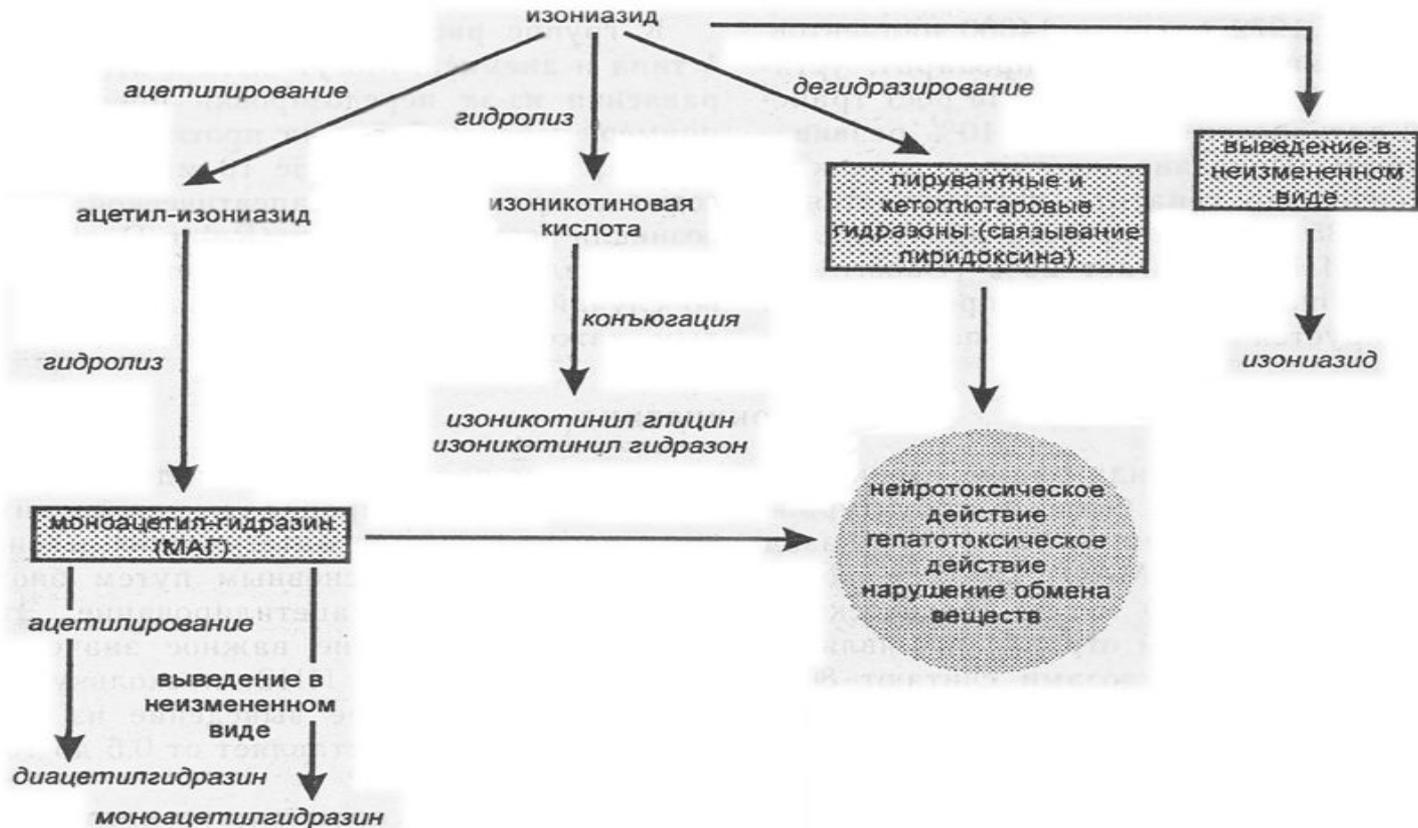
**Изониазид вызывает дефицит пиридоксина, по меньшей мере, двумя путями.**

**Гидразоны – метаболиты изониазида — подавляют пиридоксалькиназу, переводящую пиридоксин в активную форму – пиридоксаль-5-фосфат.**

**Кроме того, при взаимодействии изониазида с пиридоксальфосфатом образуется неактивный гидразоновый комплекс, который выводится почками.**

**Дефицит пиридоксина нарушает синтез и метаболизм ГАМК, основного тормозного медиатора ЦНС. Истощение запасов ГАМК, по всей вероятности, является причиной вызываемых изониазидом эпилептических припадков.**

# БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ИЗОНИАЗИДА



Биотрансформация изониазида (цит. по: Парк Д., 1973, с добавлением авторов)

Примечание: квадратами выделены токсические интермедиаты, курсивом выделены реакции биотрансформации и их конечные продукты, которые выводятся с мочой.

# МЕТАБОЛИЗМ ИЗОНИАЗИДА



Метаболизм изониазида. Скорость инактивации определяется полиморфизмом N-ацетилтрансферазы.

В механизме проявления токсичности изониазида имеется прямой и непрямой эффект.

Прямой эффект — **гепатотоксичность**. Обусловлен действием метаболитов изониазида. В частности, моноацетилгидразин может превращаться под влиянием цитохрома P<sub>450</sub> в гепатотоксичный продукт, ковалентно связывающийся с гепатоцитом, обуславливая некроз печеночных клеток. Наиболее подвержены люди с алкогольной болезнью печени.

Кроме того, изониазид может прямо подвергаться гидролизу при участии P<sub>450</sub> в гепатотоксический гидразин. Эта реакция индуцируется при одновременном приеме изониазида и рифампина (рифампицина).

Наконец, изониазид **ингибирует моноаминоксидазу**, что проявляется характерным синдромом (гиперемия лица, инъекция склер, головная боль, нарушение дыхания, гипергидроз).

# НЕПРЯМОЙ ЭФФЕКТ

---

Непрямой эффект обуславливает некротическое действие изониазида. На аутопсии умерших от передозировок изониазида обнаруживают демиелинизацию зрительных нервов и размягчение серого вещества спинного мозга.

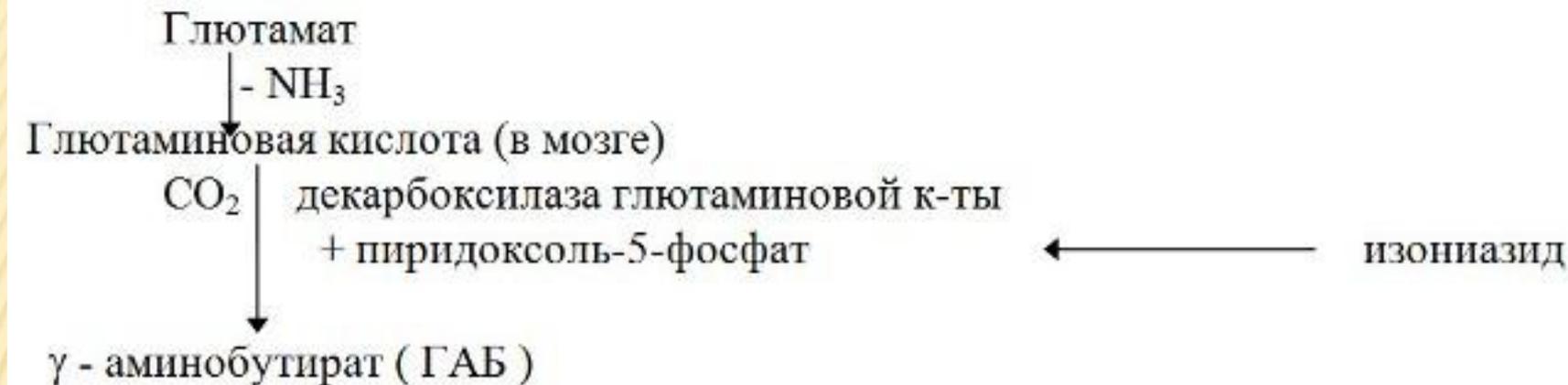
В 50-х годах предположили, что нейротоксичность связана с истощением запасов витамина В<sub>6</sub>. Пиридоксин необходим для клеточного метаболизма, утилизации аминокислот и служит кофактором более чем 40 ферментативных систем.

С другой стороны, хорошо известен феномен частых судорожных припадков у детей с алиментарной недостаточностью витамина В<sub>6</sub>.

Пиридоксин в печени фосфорилируется специфической киназой и затем превращается в активную форму — пиридоксальфосфат флавопротеинон.

**Изониазид действует на активность пиридоксина разными путями:**

- комплекс пиридоксина и изоникотинилгидразида экскретируется с мочой;**
- гидразоны подавляют пиридоксифосфокиназу, которая превращает В<sub>6</sub> в активную форму;**
- гидразиды изониазида инактивируют пиридоксаль-5-фосфат, что подавляет синтез g-аминобутировой кислоты.**



**ГАБ — основной нейротрансмиттер, подавляющий ЦНС. Снижение его синтеза ведет к судорогам.**

**Но неврологическая симптоматика не ограничивается судорогами. Периферическая нейропатия наблюдается у 17% больных, хронически применяющих изониазид в дозе 6 мг/кг в день и выше.**

**В<sub>6</sub> является еще и корректором в синтезе никотиновой кислоты из триптофана, поэтому изониазид ведет к дефициту этой кислоты и к проявлению синдрома Пеллоцы (дерматит, диарея, деменция).**

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

---

После приема изониазида у пациентов через 20- 30 минут могут отмечаться такие симптомы: головокружение, нечеткая речь. Возможно появление тошноты, рвоты. Тахикардия до 100 -120 в 1 минуту. Однако, как правило, нарастает угнетение сознания и через 30-40 минут после приема яда развиваются эпилептические припадки, нарастает метаболический ацидоз и нарушение сознания – кома (разной степени глубины). Припадки могут развиваться и без предшествующих симптомов.

По данным Эленхорна М.Д., однократный прием 1,5 г (5 табл. по 300 мг) ГИНГ может вызвать интоксикацию у взрослого человека. Одиночный прием 2 – 3 г токсичен в большинстве случаев. Доза 3 мг/кг вполне может обеспечить эпилептический статус. Единовременный прием 6 – 10 г (20-30) табл. по 300 мг чреват тяжелым отравлением и смертью. Без лечения однократная пероральная доза 10 – 15 г и более часто приводит к гибели взрослого человека. Таким образом, у некоторых пациентов припадки наблюдаются после приема 35 – 40 мг/кг, а доза 80 – 150 мг/кг индуцируют припадки с высокой смертностью.

# ОСТРЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОНИАЗИДА

---

- ✓ Артериальная гипотония
- ✓ Гипертермия
- ✓ Гипергликемия
- ✓ Глюкозурия
- ✓ Кетонурия
- ✓ Развитие ОПН

# ДИАГНОСТИКА

---

**Острое отравление изониазидом может быть заподозрено на основании анамнеза и клинической картины отравления (внезапное развитие судорог, угнетение сознания, декомпенсированный метаболический ацидоз - рН ниже 7).**

**С точки зрения одних авторов (Афанасьев В.В., 2012), определение концентрации изониазида прогностического значения не имеет.**

**По данным Хофман Р с соавт. (2010), диагноз отравления изониазидом ставится про его концентрации более 10 мг/л через час после приема, более 3,2 мг/л – через 2 ч и более 0,2 мг/л – через 6 часа.**

# **ЛАБОРАТОРНАЯ, ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

---

**При возможности количественное определение изониазида в биологических жидкостях. Качественное обнаружение изониазида в биологических жидкостях**

- ✓ Общий анализ крови**
- ✓ Общий анализ мочи**
- ✓ Биохимический исследование крови (общ. белок, альбумин, мочевины, креатинин, сахар, аммиак, билирубин, АЛТ, АСТ, АХЭ)**
- ✓ Газовый состав артериальной и венозной крови, КОС, расчет анионного интервала**
- ✓ Показатели центральной гемодинамики и транспорта кислорода**
- ✓ ЭКГ**
- ✓ Рентгенография легких**

# ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ИЗОНИАЗИДОМ

## **Первая помощь**

Первая помощь включает обеспечение проходимости дыхательных путей, купирование эпилептических припадков, инфузионную терапию, и стабилизацию основных физиологических показателей. Ацидоз корригируется бикарбонатом натрия.

## **Промывание желудка**

Промывание желудка, как правило, проводится после купирования эпилептических припадков и лучше на фоне проведения ИВЛ. Промывание желудка заканчивается введением активированного угля (взрослому человеку 50 – 100 г). Антацидные лекарственные препараты, (особенно  $Al^{3+}$  — содержащие) замедляют повышение концентрации изониазида в крови (маолокс, маолокс 70).

# СПЕЦИФИЧЕСКАЯ (АНТИДОТНАЯ) ТЕРАПИЯ

---

**Пиридоксин (витамин В6) представляет собой водорастворимый витамин.**

**Биологически активная форма пиридоксина – пиридоксаль-5-фосфат.**

**Его применяют в качестве антидота при передозировке изониазида, гидразина, метилированными гидразинами и этиленгликолем.**

# ФАРМАКОДИНАМИКА

---

**Пиродоксаль-5-фосфат является кофактором более чем в 100 ферментативных реакциях, включая декарбоксилирование и трансаминирование аминокислот, превращая триптофан в серотонин и метионин и цистеин.**

**При моделировании дефицита пиродоксина у животных наблюдаются эпилептические припадки, связанные с уменьшением концентрации в головном мозге пиродоксаль-5-фосфата, глутаматдекарбоксилазы, ГАМК.**

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

---

**Пиродоксин не связывается с белками плазмы, имеет объем распределения 0,6 л/г и легко проходит сквозь клеточные мембраны.**

**Пиродоксаль-5-фосфат, напротив, почти полностью связывается белками плазмы.**

**После 6 – часовой в/в инфузии 100 мг пиродоксина концентрация Пиродоксаль – 5 – фосфата в плазме и эритроцитах быстро повышается.**

**После введения 600 мг пиродоксина 50% всасывается в течение 20 мин (всасывание осуществляется путем простой диффузии), в результате чего быстро достигается максимальная сывороточная концентрация пиридоксина, пиродоксаль-5-фосфата и пиридоксаля.**

**Способность пиридоксина устранять токсические эффекты изониазида связана с влиянием указанных веществ на метаболизм пиридоксина: они ингибируют пиридоксалькиназу, переводящую пиридоксин в пиридоксаль – 5 – фосфат.**

**Пиридоксаль-5-фосфат является коферментом глутаматдекарбоксилазы, участвующей в синтезе ГАМК из 1-глутаминовой кислоты. Уменьшение количества ГАМК подавляет тормозные процессы в головном мозге, что способствует развитию припадков.**

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.**

---

**Безопасная и эффективная доза пиридоксина при отравлении изониазидом у взрослых равна количеству принятого изониазида в граммах, но не более 5 г. Начальная доза пиридоксина у детей не должна превышать 70 мг/кг.**

**В большинстве случаев этого достаточно, однако при необходимости введение пиридоксина можно повторить.**

**В момент припадка пиридоксин можно вводить в/в медленно, со скоростью 0,5 г/мин до прекращения судорог или достижения максимальной дозы.**

**После прекращения припадка оставшаяся часть дозы вводится в течение 4 - 6 часов для поддержания должной концентрации пиридоксина в период выведения изониазида. В отсутствии форм для в/в введения пиридоксин назначают внутрь.**

**Дополнительно назначают бензодиазепины — они усиливают действие пиридоксина.**

**Больным без симптомов интоксикации, принявшим токсическую дозу изониазида назначается профилактическая доза пиридоксина в дозе 5 г. В последующем больные наблюдаются в течение 6 час., по истечению этого срока вероятность развития симптомов отравления резко снижается.**

**Побочные эффекты.** Пиридоксин оказывает на человека нейротоксическое действие при длительном приеме в дозах выше физиологических. Сенсорная нейропатия может развиваться и при введении очень больших доз однократно или в течение нескольких дней. Однократное введение пиридоксина в дозе выше 375 мг/кг создает подобный риск.

# **ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ**

---

**Хирургические методы детоксикации – гемодиализ, гемосорбция многие авторы считают эффективными мероприятиями при отравлении изониазида. По нашим данным при проведении 6 часового гемодиализа концентрация изониазида снижалась в среднем на 64,5 % от исходной концентрации, клиренс составил  $124,3 \pm 13,0$  мл/мин, отмечался хороший положительный эффект.**

**Опубликовано много работ по эффективности гемосорбции при отравлениях изониазидом, но, вероятно, проблемы расчета клиренса, процента снижения концентрации яда связаны с проблемами обнаружения изониазида в биологических жидкостях.**

**Не однозначно решается вопрос о проведении перитонеального диализа, некоторые авторы приводят данные о неэффективности этой технологии, другие отмечают ее эффективность.**

# ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

---

**Исследования, выполненные в нашей клинике, свидетельствуют, прежде всего, о недостаточной информированности врачей о возможности острых отравлений изониазидом.**

**Врач реаниматолог или не знает или не думает о возможности развития судорожного синдрома, связанного с отравлением изониазидом, и принимает решение о переводе больного на ИВЛ, даже не попробовав купировать судорожный синдром пиродоксином (о таком случае мы не знаем вообще).**

**Сначала переводим на ИВЛ, а затем думаем о возможных причинах и часто находим их в информационно – токсикологическом центре нашего Центра лечения отравлений.**

**Понять врача реаниматолога можно. На фоне тяжелого судорожного синдрома развивается острая дыхательная недостаточность.**

**В целом по группе больных, поступивших в центр на спонтанном дыхании, в артериальной крови пациента отмечалась катастрофа:  $pO_2$  артериальной крови было снижено до  $41,8 \pm 3,1$  мм рт. ст.,  $A-aDO_2$  была выше контрольных значений в среднем на 36-38 % и составляла  $68,7 \pm 3,7$  мм рт. ст. Легочной шунт увеличивался в 2 раза.**

**Кроме того, отмечено снижение остаточной оксигенации венозной крови до  $28,6 \pm 2,5$  мм рт. ст. Содержание  $CaO_2$  и  $CvO_2$  составляли соответственно  $116,1 \pm 3,2$  и  $77,4 \pm 2,5$  мл/мл.**

**В артериальной крови отмечался ацидоз: рН  $7,26 \pm 0,08$ ,  $s\text{BaseEcf}$  –  $(-10,3 \pm 0,87)$  и  $s\text{HCO}_3$  –  $14,4 \pm 0,81$  ммоль/л. Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвинута вправо.  $P_{50}$  сдвинута до  $32,6 \pm 0,8$  мм рт. ст. Концентрация 2,3 ДФГ была повышена до  $5,8 \pm 0,2$  ммоль/л.**

**Перевод больных на ИВЛ устраняет дыхательные расстройства и позволяет разобраться с диагнозом. Однако даже на фоне проведения ИВЛ больной нуждается в проведении специфической терапии антидотом.**

**Перевод таких пациентом является обязательным в специализированный центр лечения отравлений.**

# ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

---

**Форсированный диурез является одним из обязательных компонентом терапии.**

**Особенностью инфузионной терапия является коррекция ацидоза – бикарбонатом натрия.**

**При развитии гипотензии (экзотоксического шока) восполнение ОЦК, коррекция реологических свойств крови.**

# ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

---

- ✓ профилактика рабдомиолиза, ОПН
- ✓ профилактика и лечение пневмонии

# ЭФФЕКТЫ ИЗОНИАЗИДА

