

ФАРМАКОКИНЕТИКА

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-5-25-28

ВЛИЯНИЕ СКОРОСТИ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ИЗОНИАЗИДА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Н. М. Краснова¹, В. М. Николаев², Т. С. Макарова¹,
О. В. Татарнинова³, Е. С. Прокопьев⁴, А. Ф. Кравченко⁴,
А. И. Венгеровский⁵, С. Е. Борисов⁶, Д. А. Сычев⁷

Индивидуальная восприимчивость больных туберкулезом к изониазиду зависит от вариабельности его фармакокинетики, обусловленной полиморфизмом гена N-ацетилтрансферазы 2. Фармакокинетические параметры изониазида – максимальная и минимальная равновесные концентрации, время достижения максимальной концентрации, время, в течение которого концентрация превышает среднюю концентрацию в плазме, константа элиминации, период полуэлиминации не отличаются у пациентов с медленным, промежуточным и быстрым типом ацетилирования ($p > 0,05$). У пациентов с быстрым типом ацетилирования площадь под фармакокинетической кривой и средняя концентрация изониазида в плазме ниже, чем у пациентов с медленным типом ацетилирования ($p = 0,0076$ и $p = 0,0073$ соответственно). У пациентов с медленным типом ацетилирования слабее выражен разброс концентраций изониазида в плазме, чем у обладающих промежуточным и быстрым типом ацетилирования ($p = 0,0002$ и $p = 0,0124$ соответственно). Фармакокинетические показатели изониазида были одинаковыми у лиц с промежуточным и быстрым уровнем ацетилирования.

Ключевые слова: туберкулез; изониазид; N-ацетилтрансфераза 2; тип ацетилирования; фармакокинетика.

ВВЕДЕНИЕ

Противотуберкулезное лекарственное средство (ЛС) I ряда изониазид включают в схему лечения всех больных лекарственно-чувствительным туберкулезом. Он нарушает синтез миколовых кислот и оказывает избирательное бактериостатическое действие на неделящиеся микобактерии туберкулеза и бактерицидное влияние на микобактерии в стадии размножения.

Вариабельность фармакокинетики изониазида обусловлена полиморфизмом гена фермента его ацетилирования (АЦ) — N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2). В популяции в зависимости от генетически детерминированной активности NAT2 выделяют лиц с быстрым, промежуточным и медленным фенотипами АЦ. У пациентов с медленным АЦ концентрация изониазида и его метаболитов в плазме в 4 – 6 раз выше, чем у лиц с быстрым АЦ этого ЛС [4, 6, 10]. Установлены положительные корреляционные связи между медленным фенотипом АЦ изониазида и высокой частотой развития гепатотоксических реакций. Низкая концентрации изониазида в плазме больных с быстрым АЦ ассоциируется с неудачей лечения туберкулеза и ростом лекарственной устойчивости микобактерий [7].

Для рациональной фармакотерапии туберкулеза необходимо проводить мониторинг с определением показателей фармакокинетики изониазида в зависимости от скорости его АЦ.

Цель исследования — изучить влияние типа АЦ на фармакокинетику изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких.

¹ ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова, Медицинский институт, Россия, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58.

² ФГБНУ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Россия, 677000, Якутск, ул. Ярославского, 6/3.

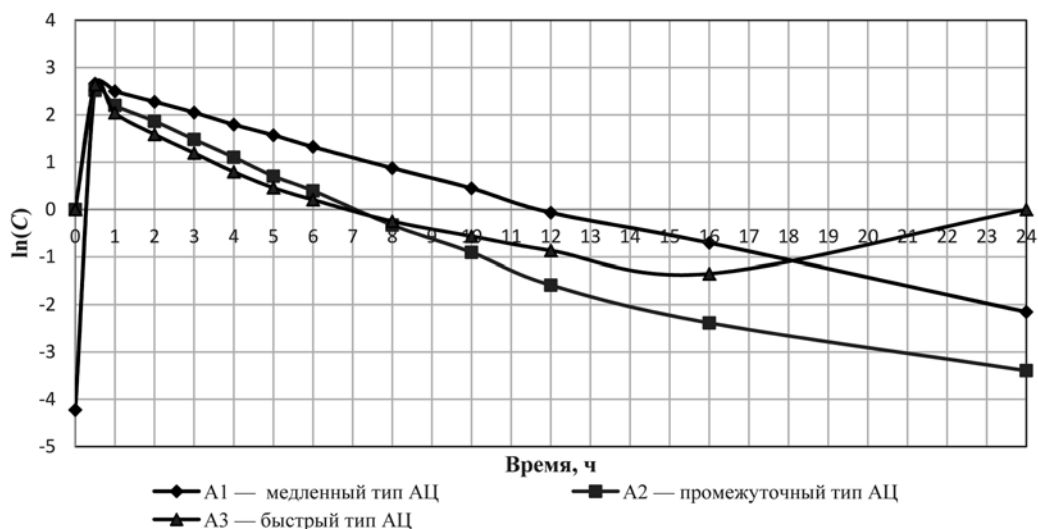
³ ГБУ РС(Я) Республиканская клиническая больница № 3, Россия, 677027, Якутск, ул. Горького, 94.

⁴ ГБУ РС(Я) Научно-практический центр “Фтизиатрия” имени Е. Н. Андреева, Россия, 677015, Якутск, ул. Петра Алексея, 93.

⁵ ФГБУ ВО Сибирский государственный медицинский университет, Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2.

⁶ ГБУЗ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения, Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

⁷ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.



Усредненная зависимость от времени концентрации изониазида (мкг/мл) в плазме больных туберкулезом с различными типами ацетилирования при участии NAT2.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном сравнительном одноцентровом когортном фармакокинетическом и фармакогенетическом исследовании участвовали 35 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких (протокол одобрен этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения Научно-практический центр «Фтизиатрия» имени Е. Н. Андреева Республики Саха (Якутия). Критерии включения: впервые в жизни выявленный туберкулез легких, интенсивная фаза проти-

вотуберкулезной химиотерапии, возраст пациентов 18 – 60 лет, наличие подписанного информированного согласия. Критерии исключения: генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования и другие сопутствующие заболевания, прием любого лекарственного средства длительностью более недели на протяжении последнего месяца, употребление алкогольных напитков, беременность.

В течение 3 дней пациентам 1 раз в день вводили внутривенно капельно изониазид в дозе 10 мг/кг (не

Фармакокинетические параметры изониазида у больных туберкулезом с различными типами ацетилирования при участии NAT2 (Ме [Q1-Q3])

Показатель	Ацетилирование изониазида			p (критерий Краскела – Уоллиса)
	Группа A1 Медленный тип ацетилирования (n = 12)	Группа A2 Промежуточный тип ацетилирования (n = 13)	Группа A3 Быстрый тип ацетилирования (n = 8)	
$C_{\max, ss}$, МКГ/МЛ	15,3820 [10,6530 – 18,6240]	12,7600 [9,4620 – 13,9410]	10,8390 [9,7100 – 12,0470]	p = 0,3309
T_{\max} , Ч	0,5000 [0,5000 – 0,5000]	0,5000 [0,5000 – 0,5000]	0,5000 [0,5000 – 0,5000]	-
$AUC_{\tau, ss}$, МКГ · Ч/МЛ	73,5900 [40,9400 – 80,4300]	29,1100 [24,4200 – 44,5500]	22,1100 [15,3900 – 38,7200]	p = 0,0036*
$C_{\min, ss}$, МКГ/МЛ	0,0000 [0,0000 – 0,0000]	0,0000 [0,0000 – 0,0000]	0,0000 [0,0000 – 0,0000]	p = 0,1645
k_{el} , Ч ⁻¹	0,2012 [0,1583 – 0,2968]	0,3254 [0,3102 – 0,4041]	0,4278 [0,1754 – 0,7559]	p = 0,1614
$T_{1/2}$, Ч	3,4640 [2,3460 – 4,4030]	2,1301 [1,7153 – 2,2345]	1,8516 [0,9170 – 4,0581]	p = 0,1614
C_{av} , МКГ/МЛ	3,0663 [1,7059 – 3,3512]	1,2130 [1,0175 – 1,8564]	0,8796 [0,6411 – 1,6134]	p = 0,0062*
DF, %	531,4000 [491,7000 – 595,1000]	846,5000 [753,2000 – 1149,0000]	1270,0000 [951,2000 – 1515,2000]	p = 0,0014*
$T_{aboveCav}$, Ч	5,5000 [5,5000 – 5,5000]	5,5000 [4,5000 – 5,5000]	4,0000 [3,5000 – 4,7500]	p = 0,0452*

Примечание: Ме [Q1-Q3] — медиана и межквартильный интервал (значения 25 и 75 перцентилей); * — статистически значимые различия, p < 0,05.

более 600 мг/сут). Пробы крови получали на 4 день: за 15 мин до инъекции изониазида, затем через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 16 ч, 24 ч после нее. Кровь центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин, плазму подвергали “шоковой заморозке” жидким азотом. Концентрацию изониазида в сыворотке крови определяли в градиентном режиме на микроколоночном жидкостном хроматографе “Милихром А-02” с колонкой ProntoSIL-120-5-C18 AQ (ЭкоНова, Новосибирск). Элюент А — октилсульфонат 0,4 %, трифторуксусная кислота 0,1 %, рН 2,2; элюент Б — ацетонитрил; длина волны — 266 нм, температура — 400 °С, давление — 2,5–5,5 МПа, объем пробы — 20 мкл. Хроматографические данные обрабатывали с помощью программы АльфаСпектр (ЭкоНова, Новосибирск).

Для генотипирования из цельной крови выделяли ДНК набором реагентов “ExtractDNA Blood” (Евроген, Россия). Носительство полиморфных вариантов NAT2*5 (rs1801280), NAT2*6 (rs1799930), NAT2*7 (rs1799931), NAT2*11 (rs1799929), NAT2*12 (rs1208), NAT2*13 (rs1041983) выявляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе “Real-Time CFX96 Touch” (Bio-Rad, США) с помощью набора реагентов “ГенТест-М NAT2” (НОМОТЕК, Россия). Генетически детерминированную скорость метаболизма рассчитывали на онлайн-калькуляторе “NATpred” (<http://nat2pred.rit.albany.edu/help.html#batch>) [5].

Зависимость концентрации изониазида от времени у каждого пациента определяли графически в исходных и логарифмически преобразованных единицах. Рассчитывали площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{\tau, ss}$) в стационарных условиях (ss); максимальную равновесную концентрацию в плазме ($C_{max, ss}$); минимальную равновесную концентрацию в плазме ($C_{min, ss}$); время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}); среднюю стационарную концентрацию в плазме (C_{av}); разброс концентраций в плазме (DF); период полуэлиминации ($T_{1/2}$); константу элиминации (k_{el}); время, в течение которого концентрация превышает C_{av} ($T_{aboveCav}$) [1, 2].

Нормальность распределения показателей в группах проверяли по критерию Шапиро — Уилка. Распределение количественных переменных отличалось от нормального, поэтому они представлены в виде медианы (Me) и межквартильного (25 и 75 %) интервала в формате Me (Q1-Q3). В зависимости от типа данных и количества групп использовали критерии Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса, Пирсона χ^2 . Данные оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты (35), включенные в исследование, не имели статистически значимых демографических и антропометрических различий. После фармакогенетического исследования пациентов разделили на 3 груп-

пы: группа А1 – 14/35 (40 %) пациентов с медленным АЦ изониазида при участии NAT2; А2 – 13/35 (37,1 %) пациентов с промежуточными показателями АЦ, группа А3 – 8/35 (22,9 %) больных с быстрым АЦ данного ЛС. У 2 пациентов (14,3 %) с медленным типом АЦ изониазид вызвал головокружение и диспепсические расстройства, они были исключены из исследования. Зависимость “концентрация изониазида в плазме — время” представлена на рисунке в виде средних значений логарифмически преобразованных единиц.

Максимальная и минимальная равновесные концентрации ($C_{max, ss}$, $C_{min, ss}$), время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), период полуэлиминации ($T_{1/2}$), константа элиминации (k_{el}), время, в течение которого концентрация превышает C_{av} ($T_{aboveCav}$) не различались у пациентов с разной скоростью ацелирования изониазида ($p > 0,05$) (таблица).

При попарном сравнении площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{\tau, ss}$), средней концентрации в плазме (C_{av}), разброса концентраций в плазме (DF) и времени, в течение которого концентрация превышает C_{av} ($T_{aboveCav}$), уровень достоверности был скорректирован с помощью поправки Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,017$. Площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{\tau, ss}$) была в 2,5 и 3,3 раза больше у пациентов с медленным типом АЦ, чем у больных с промежуточным и быстрым типом АЦ ($p = 0,0132$ и $p = 0,0076$, соответственно). Средняя концентрация (C_{av}) в группе больных с медленным АЦ в 2,5 раза превышала показатель, полученный у пациентов с промежуточным типом АЦ ($p = 0,0066$) и в 3,5 раза показатель, выявленный у больных с быстрым типом АЦ ($p = 0,0073$). Разброс концентраций изониазида в плазме (DF) был в 1,6 и 2,4 раза меньше при медленном типе АЦ, чем у лиц с промежуточным и быстрым фенотипами АЦ ($p = 0,0002$ и $p = 0,0124$, соответственно). У пациентов с промежуточным и быстрым фенотипом АЦ эти показатели фармакокинетики не различались.

У 1 больного туберкулезом логарифмически преобразованные значения площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{\tau, ss}$) и максимальной концентрации в плазме ($C_{max, ss}$), центрированные на среднее значение и нормированные на стандартное отклонение, выходили за пределы диапазона $[-3; 3]$. Для оценки влияния резко выделяющихся значений на сравнение показателей в исследуемых группах был проведен повторный статистический анализ без учета данных этого пациента. Резко выделяющиеся значения не повлияли на результаты сравнения.

Низкие значения площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{\tau, ss}$) и максимальной концентрации в плазме ($C_{max, ss}$) изониазида при быстром типе АЦ коррелируют с неудачами лечения туберкулеза и формированием устойчивости микобактерий. Известно, что площадь под фармакокинетической кривой изониазида в течение 24 ч ниже 52 мкг · ч/мл в 70 % случаях яв-

ляется предиктором приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий [8, 9]. Высокий разброс концентраций (DF) не позволяет поддерживать постоянную концентрацию изониазида в плазме. По нашим расчетам, для того чтобы минимизировать разброс концентраций, изониазид следует назначать больным с быстрым типом АЦ не менее 2 раз в сутки.

У пациентов с медленным типом АЦ с высокими значениями площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{\tau, ss}$), средней концентрации в плазме (C_{av}) и длительным периодом полуэлиминации ($T_{1/2}$) чаще возникают побочные эффекты изониазида. В плазме таких пациентов увеличена концентрация гепатотоксического метаболита изониазида — гидразина [3]. При назначении изониазида пациентам с медленным типом АЦ требуются регулярная оценка клинических данных и контроль лабораторных показателей для своевременной диагностики нежелательных побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. У больных туберкулезом легких с быстрым типом ацетилирования при участии изофермента N-ацетилтрансферазы 2 площадь под фармакокинетической кривой и средняя концентрация изониазида в плазме ниже, чем у пациентов с медленным типом ацетилирования ($p = 0,0076$ и $p = 0,0073$, соответственно).

2. У больных туберкулезом легких с медленным типом ацетилирования менее выражен разброс концентраций изониазида в плазме, чем у пациентов с промежуточным и быстрым типом ацетилирования изониазида ($p = 0,0002$ и $p = 0,0124$, соответственно). Фармакокинетические показатели изониазида не

различаются у лиц с промежуточным и быстрым типом ацетилирования изониазида.

3. Максимальная и минимальная равновесные концентрации, время достижения максимальной концентрации, время, в течение которого концентрация превышает среднюю концентрацию в плазме, константа элиминации, период полуэлиминации изониазида не зависят от фенотипа ацетилирования ($p > 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И. Б. Бондарева, *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*, РАМН, Москва (2003).
2. В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева, *Математическая статистика в клинических исследованиях*, ГЭОТАР-Мед, Москва (2007).
3. E. R. Erwin, A. P. Addison, S. F. John, et al., *Tuberculosis*, **116**(1), 66 – 70 (2019); doi: 10.1016 / j.tube.2019.04.012.
4. F. Imam, M. Sharma, K. U. Khayyam, et al., *Saudi. Pharm. J.*, **28**(6), 641 – 647 (2020); doi: 10.1016 / j.jsps.2020.04.003.
5. I. B. Kuznetsov, M. McDuffie, R. Moslehi, *Bioinformatics*, **25**(9), 1185 – 1186 (2009); doi: 10.1093 / bioinformatics / btp121.
6. I. Metushi, J. Utrecht, E. Phillips, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **81**(6), 1030 – 1036 (2016); doi: 10.1111 / bcp. 12885.
7. T. Mthiyane, J. Millard, J. Adamson, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **64**(4), e02376 – 19 (2020); doi:10.1128 / AAC.02376 – 19.
8. J. G. Pasipanodya, H. McIlleron, A. Burger, et al., *J. Infect. Dis.*, **208**(9), 1464 – 1473 (2013); doi: 10.1093 / infdis / jit352.
9. T. Sileshi, E. Tadesse, E. Makonnen, E. Aklillu, *Clin. Pharmacol.*, **13**(1), 1 – 12 (2021); doi: 10.2147 / CPAA. S289714.
10. P. Wang, K. Pradhan, X-bo Zhong, X. Ma, *Acta Pharm.*, **6**(5), 384 – 392 (2016); doi: 10.1016 / j.apsb.2016.07.014. 2016.

Поступила 31.10.21

INFLUENCE OF THE ACETYLTATION RATE ON ISONIAZID PHARMACOKINETICS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

N. M. Krasnova¹, V. M. Nikolaev², T. S. Makarova¹, O. V. Tatarinova³, E. S. Prokop'ev⁴, A. F. Kravchenko⁴, A. I. Vengerovskii⁵, S. E. Borisov⁶, and D. A. Sychev⁷

¹ Medical Institute, M.K. Ammosov North-East Federal University, ul. Belilnskogo 58, Yakutsk, 677000 Russia

² Yakut Science Center of Complex Medical Problems, ul. Yaroslavskogo 6/3, Yakutsk, 677000 Russia

³ Yakut Republic Clinical Hospital No. 3, ul. Gorkogo 94, Yakutsk, 677027 Russia

⁴ E.N. Andreev Phthisiatry Research and Practice Center, ul. Petra Alekseeva 93, Yakutsk, 677015 Russia

⁵ Siberian State Medical University, Moskovsky Trakt Tomsk 2, 634050 Russia

⁶ Municipal Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow City Government Department of Health, ul. Stromynka 10, Moscow, 107014 Russia

⁷ Russian Medical Academy of Postgraduate Professional Education, ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 125993 Russia

Individual sensitivity to isoniazid in tuberculosis patients depends on variability of isoniazid pharmacokinetics, which is influenced by N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism. In this study, the pharmacokinetic parameters of isoniazid, such as maximum and minimum steady state concentration, time to maximum plasma concentration, plasma drug half-life, elimination rate constant, and elimination half-life showed no difference between rapid, intermediate, and slow acetylation type ($p > 0.05$). Smaller area under curve (AUC) and lower mean plasma isoniazid concentration was observed in rapid versus slow acetylators ($p = 0.0076$ and 0.0073 , respectively). Patients with slow acetylation type showed lower scatter of plasma isoniazid concentrations as compared to intermediate and rapid acetylators ($p = 0.0002$ and 0.0124 , respectively). The pharmacokinetic parameters of isoniazid in rapid and intermediate acetylators were raster close.

Keywords: tuberculosis; isoniazid; N-acetyltransferase 2 (NAT2); acetylation type; pharmacokinetics.