

**О ПРОБЛЕМЕ ВЛИЯНИЯ ПРИЕМА ПИЩИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Usov K.I.

**ON THE PROBLEM OF THE EFFECT OF FOOD INTAKE
ON THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY
OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS**

Аннотация. Представлен литературный обзор исследований по изучению влияния приема пищи на эффективность и переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП). Изучены данные фармакокинетических исследований и описания частных клинических случаев, отдельные наблюдения специалистов. Изучение и анализ научных данных позволил заключить, что специальных токсикологических исследований по изучению влияния пищи на переносимость ПТП в научной литературе найдено не было, что свидетельствует о целесообразности проведения таких исследований.

Ключевые слова: пища, противотуберкулезные препараты, эффективность, переносимость, фармакокинетика.

Annotation. A literature review of studies on the effect of food intake on the effectiveness and tolerability of anti-tuberculosis drugs (PTP) is presented. The data of pharmacokinetic studies and descriptions of private clinical cases, individual observations of specialists were studied. The study and analysis of scientific data allowed us to conclude that no special toxicological studies on the effect of food on the tolerance of PTP were found in the scientific literature, which indicates the feasibility of such studies.

Keywords: food, anti-tuberculosis drugs, efficacy, tolerability, pharmacokinetics.

В работах [1-3] указывается, что стандартный режим приема изониазида и рифампицина является приемом препаратов натощак. При этом отмечается, что отклонение от данной практики потенциально может способствовать повышению субтерапевтического уровня препаратов [3].

В работе 1974 г. указывается, что пища снижала среднюю пиковую концентрацию в сыворотке на 32 % через 2 часа. Однако прием рифампицина натощак или в постпрандиальном состоянии практически не влиял на время, в течение которого сывороточный рифампицин оставался выше минимальной ингибирующей концентрации для *Mycobacterium tuberculosis*. Из этого делается предположение, что химиотерапевтический эффект будет очень похожим, а, следовательно, нет необходимости настаивать на том, что рифампицин необходимо принимать натощак [4].

В работе 1989 г. [5] отмечается, что биодоступность рифампицина выше, когда препарат вводится перед едой; пиковые концентрации наступают через 1-2 часа.

В конце 90-х годов был проведен ряд исследований на 14 здоровых добровольцев по оценке влияния пищи на фармакокинетику рифампина (600

мг), изониазида (300 мг), пиразинамида (30 мг/кг) и этамбутола. После легкой закуски до 23:00 испытуемые голодали всю ночь, либо продолжали голодать в течение 4 ч после приема препаратов, либо завтракали пищей с высоким содержанием жиров (53 г углеводов, 33 г белка и 51 г жира для 792 ккал, 57 % в виде жира), за 15 минут до приема препарата [6-9]. Отмечено, что пища снизила концентрацию для рифампина C_{\max} на 36 %, почти удвоив T_{\max} [6]. Для изониазида прием пищи снизил C_{\max} на 51 %, почти удвоил T_{\max} и уменьшил $AUC_{0-\infty}$ на 12 % [7]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о необходимости принятия рифамина и изониазида натощак. Пища оказала минимальное влияние на абсорбцию этамбутола и пиразинамида. Так, по этамбутолу C_{\max} снизилось всего на 17 %, $AUC_{0-\infty}$ только на 4 % [8]. По пиразинамиду средняя C_{\max} в присутствии еды снизилась лишь на 15 % при практически неизменной (снижение чуть более 2 %) $AUC_{0-\infty}$, хотя T_{\max} увеличилось более чем в 2 раза [9]. При этом отмечалось, что образцы по пиразинамиду и этамбутолу, взятые уже во второй день суточной терапии, дают концентрации в сыворотке, которые приближаются к установившимся значениям, что позволило сделать вывод о том, что этамбутол, принимаемый вместе с пищей биоэквивалентен этамбутолу, принимаемому натощак [8, 9].

В другом исследовании определено влияние пищи с высоким содержанием жиров на фармакинетику и биодоступность циклосерина (500 мг), парааминосалициловой кислоты (6 г), клофазимина (200 мг), этионамида (500 мг) у 12 здоровых добровольцев. Испытуемые постились в течение ночи. Субъекты, принимающие противотуберкулезные препараты натощак продолжали голодать до 4 ч после введения исследуемого лекарственного средства. Испытуемые, принимающие препараты во время еды, начинали есть за 15 минут приема и завершали прием пищи в течение 30 минут после [10-13]. При этом отмечается, что только один субъект не испытывал никаких побочных эффектов. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты имели желудочно-кишечный характер, включая тошноту, рвоту и диарею. Для большинства эти побочные эффекты возникали утром и улучшались через 2-4 часа после обеда [13].

Прием пищи с высоким содержанием жиров замедлял всасывание циклосерина, о чем свидетельствуют снижение C_{\max} и увеличение время до максимальной концентрации в 4,7 раза по сравнению с контрольной [10]. Прием этионамида во время еды, практически не оказывал влияние на C_{\max} и средней степени абсорбции AUC , то есть на его биодоступность, хотя его поглощение задерживалось на 53 %. Это позволило авторам сделать вывод, что этионамид можно давать как во время еды, так и натощак [13]. В то же время отмечается, что пища значительно усиливала усвоение парааминосалициловой кислоты. Так, C_{\max} увеличилась в 1,5 раза, а $AUC_{0-\infty}$ в 1,7 раза, при удвоении T_{\max} . [11]. Подобные результаты, свидетельствующие о повышении биодоступности (на 45 %) при приеме во время еды, были также определены и для клофазимина [12].

В исследовании [14] проведена оценка влияния гидродинамического стресса в присутствии пищи и ее состава на два препарата с фиксированной дозой, содержащих рифампицин, путем растворения при различных скоростях перемешивания (моделирование состояния голодания и кормления), а также в присутствии масла (жирной пищи). Авторы сделали вывод, что пища может не оказывать никакого влияния на высвобождение рифампицина из состава комбинированных препаратов и, следовательно, на его биодоступность, если состав имеет превосходный профиль высвобождения (высвобождение более 85 % в течение 10 минут). Кроме того, влияние пищи на высвобождение рифампицина было функцией характеристик лекарственной формы, таких как время распада и скорость растворения, которые впоследствии будут влиять на поведение высвобождения композиции в присутствии пищи.

В работе [15] исследовано влияние диеты с высоким содержанием углеводов и диеты с высоким содержанием липидов на пероральную биодоступность рифампицина и изониазида у 27 пациентов с туберкулезом. Отмечается, что биодоступность изониазида и рифампицина снижалась при приеме пищи у высокого процента (33-56 %) пациентов. Диета с высоким содержанием углеводов существенно снижала биодоступность изониазида. Так, C_{max} была снижена на 20 % (что считается значительным), а площадь под кривой концентрация-время до 8 ч (AUC_{∞}) на 19 %, тогда как липидная диета снизила C_{max} изониазида всего на 9 %. Диета с высоким содержанием углеводов увеличивала время до максимальной измеренной концентрации лекарственного средства (T_{max}) для рифампицина на 21 %.

В исследованиях, проведенных с участием 157 пациентов [16] отмечено, что прием пищи снижал C_{max} изониазида на 42, 95 % и AUC на 33, 95 %. Пища также снижала C_{max} рифампицина на 47, 95 %, при отсутствии изменений AUC . Подобные результаты прослеживались и для этамбутола. При этом C_{max} и AUC пиразинамида не подвергались воздействию пищи.

Однако в исследовании [17], проведенное с участием 52 пациентов субгималайского региона, наблюдалось повышение среднее C_{max} рифампицина при приеме его во время еды по сравнению с приемом натощак, а также T_{max} при незначительном снижении AUC_{0-10} . Для пиразинамида наблюдалось аналогичное повышение среднее C_{max} , а также небольшое, на 10 %, увеличение T_{max} при снижении AUC_{0-10} всего на 4 %.

В исследовании [18] проведена оценка влияния потребления пищи на фармакокинетические профили ПТП первого ряда у 16 тайваньских больных туберкулезом. Комбинированный препарат Rifater (таблетка содержала 120 мг рифампицина, 80 мг изониазида и 250 мг пиразинамида) и этамбутол (15–25 мг /кг) давались пациентам либо за 45 минут до завтрака, либо через 45 минут после завтрака. Диетические компоненты включали в себя 52–58 % углеводов, 16–19 % белков и 26–30 % жиров. Отмечено, что потребление пищи снижает среднее значение C_{max} (изониазид: 40,6 %, рифампицин: 40,2 %, этамбутол 34,4

%, пиразинамид: 24,4 %) и AUC_{0-10} (изониазид: 21,3 %, рифампицин: 26,4 %, этамбутол: 12,2 %, пиразинамид: 12,0%). Между тем, пища увеличивала T_{max} (изониазид: 78,1%, рифампицин: 151,3%, этамбутол: 41,4%, пиразинамид: 148,9%).

В работе [19] C_{max} (изониазид: 46 %, рифампицин: 60 %, этамбутол %, пиразинамид: 37%) и AUC_{0-10} .

Обоснование способа применения ПТП в зависимости от приема пищи в научной литературе представлено лишь на основе данных фармакокинетических исследований и описаний частных клинических случаев и отдельных наблюдений специалистов. Специальных токсикологических исследований по изучению влияния пищи на переносимость ПТП в научной литературе найдено не было, что свидетельствует о целесообразности проведения таких исследований. Поиск условий, направленных на улучшение переносимости ПТП, является актуальной задачей экспериментальной и клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique en France. Traitement de la tuberculose-maladie. Médecine et Maladies Infectieuses. Volume 34, Issues 8–9, August–September 2004, Pages 375-381. doi: 10.1016/j.medmal.2004.07.018.

2. **Ben Amar J., Dhahri B., Aouina H., Azzabi S., Baccar M.A., E.I. Gharbi L., Bouacha H.** Treatment of tuberculosis Rev Pneumol Clin. 2015 Apr-Jun;71(2-3):122-9. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.09.001.

3. **Bélard S., Isaacs W., Black F., Bateman L., Madolo L., Munro J., Workman L., Grobusch M.P., Zar H.J.** Treatment of childhood tuberculosis: caregivers' practices and perceptions in Cape Town, South Africa. Paediatr Int Child Health. 2015 Feb;35(1):24-8. doi: 10.1179/2046905514Y.0000000133.

4. **Siegler D.I., Burley D.M., Bryant M., Citron K.M., Susan M.** Standen Effect of meals on rifampicin absorption. The Lancet. Volume 304, ISSUE 7874, P197-198, July 27, 1974 doi/10.1016/S0140-6736(74)91487-1

5. **Venkatesan K.** Clinical pharmacokinetic considerations in the treatment of patients with leprosy. Clin Pharmacokinet. 1989 Jun;16(6):365-86.

6. **Peloquin C.A, Namdar R., Singleton M.D., Nix D.E.** Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. Chest. 1999 Jan;115(1):12-8.

7. **Peloquin C.A, Namdar R., Dodge A.A., Nix D.E.** Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids. Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Aug;3(8):703-10.

8. **Peloquin C.A., Bulpitt A.E., Jaresko G.S., Jelliffe R.W., Childs J.M., Nix D.E.** Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food, and with

antacids. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Mar;43(3):568-72. PMID: 10049268; PMCID: PMC89161.

9. **Peloquin C.A., Bulpitt A.E., Jaresko G.S., Jelliffe R.W., James G.T., Nix D.E.** Pharmacokinetics of pyrazinamide under fasting conditions, with food, and with antacids. *Pharmacotherapy.* 1998 Nov-Dec;18(6):1205-11.

10. **Zhu M., Nix D.E., Adam R.D., Childs J.M., Peloquin C.A.** Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids. *Pharmacotherapy.* 2001 Aug;21(8):891-7.

11. **Peloquin C.A., Zhu M., Adam R.D., Singleton M.D., Nix D.E.** Pharmacokinetics of para-aminosalicylic acid granules under four dosing conditions. *Ann Pharmacother.* 2001 Nov;35(11):1332-8.

12. **Nix D.E., Adam R.D., Auclair B., Krueger T.S., Godo P.G., Peloquin C.A.** Pharmacokinetics and relative bioavailability of clofazimine in relation to food, orange juice and antacid. *Tuberculosis (Edinb).* 2004;84(6):365-73.

13. **Auclair B., Nix D.E., Adam R.D., James G.T., Peloquin C.A.** Pharmacokinetics of ethionamide administered under fasting conditions or with orange juice, food, or antacids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Mar;45(3):810-4. doi: 10.1128/AAC.45.3.810-814.2001. PMID: 11181366; PMCID: PMC90379.

14. **Panchagnula R., Rungta S., Sancheti P., Agrawal S., Kaul C.L.** In vitro evaluation of food effect on the bioavailability of rifampicin from antituberculosis fixed dose combination formulations. *Farmaco.* 2003 Nov;58(11):1099-103.

15. **Zent C., Smith P.** Study of the effect of concomitant food on the bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. *Tuber Lung Dis.* 1995 Apr;76(2):109-13.

16. **Lin M.Y., Lin S.J., Chan L.C., Lu Y.C.** Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Jul;14(7):806-18.

17. **Sharma P.K., Bansal R., Bhardwaj A.K., Sood V., Sood A., Padwad Y.** Plasma levels of Rifampicin and Pyrazinamide with pre and post meal administration in tuberculosis patients. *Indian J Tuberc.* 2018 Jan;65(1):35-40. doi: 10.1016/j.ijtb.2017.08.004. Epub 2017 Aug 10.

18. **Lin H.C., Yu M.C, Liu H.J., Bai K.J.** Impact of food intake on the pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in Taiwanese tuberculosis patients. *J. Formos Med Assoc.* 2014 May;113(5):291-7. doi: 10.1016/j.jfma.2014.01.015.

19. **Kumar A.K.H., Chandrasekaran V., Kumar A.K., Kawaskar M., Lavanya J., Swaminathan S., Ramachandran G.** Food significantly reduces plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs. *Indian J Med Res.* 2017 Apr;145(4):530-535. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_552_15. PMID: 28862186; PMCID: PMC5663168.