

Красносельских Ирина Вадимовна, Гарасько Екатерина Владимировна,  
Щепочкина Юлия Алексеевна

### **ИННОВАЦИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА**

Описывается инновационная разработка - новая лекарственная форма: капсула для лекарственных и/или витаминных препаратов для лечения больных туберкулезом. Показана уникальность данной лекарственной формы, которая состоит в том, что антибактериальные препараты, действующие на разные мишени в микробной клетке, не смешиваются друг с другом. Не наблюдается взаимодействие активных компонентов капсулы на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях, так как действующие антибактериальные препараты разделены оболочками, имеющими разную временную устойчивость к растворению в ЖКТ. Научно обоснована целесообразность использования данной лекарственной формы, которая позволит осуществлять контроль медицинским персоналом за приемом больными лекарств, снизить токсическое действие антибиотиков на организм, а также будет способствовать завершению курса противотуберкулезной терапии.

Адрес статьи: [www.gramota.net/materials/1/2017/6/17.html](http://www.gramota.net/materials/1/2017/6/17.html)

**Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.**

Источник

#### **Альманах современной науки и образования**

Тамбов: Грамота, 2017. № 6 (119). С. 64-68. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: [www.gramota.net/editions/1.html](http://www.gramota.net/editions/1.html)

Содержание данного номера журнала: [www.gramota.net/materials/1/2017/6/](http://www.gramota.net/materials/1/2017/6/)

#### **© Издательство "Грамота"**

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: [www.gramota.net](http://www.gramota.net)

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: [almanac@gramota.net](mailto:almanac@gramota.net)

УДК 615.281:615.453.4

## Медицинские науки

*Описывается инновационная разработка – новая лекарственная форма: капсула для лекарственных и/или витаминных препаратов для лечения больных туберкулезом. Показана уникальность данной лекарственной формы, которая состоит в том, что антибактериальные препараты, действующие на разные мишени в микробной клетке, не смешиваются друг с другом. Не наблюдается взаимодействие активных компонентов капсулы на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях, так как действующие антибактериальные препараты разделены оболочками, имеющими разную временную устойчивость к растворению в ЖКТ. Научно обоснована целесообразность использования данной лекарственной формы, которая позволит осуществлять контроль медицинским персоналом за приемом больными лекарств, снизить токсическое действие антибиотиков на организм, а также будет способствовать завершению курса противотуберкулезной терапии.*

*Ключевые слова и фразы:* лекарственная форма; капсула; оболочки; мишени в микробной клетке; токсичность антибиотиков; больные туберкулезом легких.

**Красносельских Ирина Вадимовна**

**Гарасько Екатерина Владимировна**, д. мед. н., профессор

**Щепочкина Юлия Алексеевна**, д.т.н., профессор

*Ивановская государственная медицинская академия*

*e-adm@isma.ivanovo.ru*

### ИННОВАЦИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации с начала 1990-х годов характеризуется ростом заболеваемости и смертности, увеличением числа больных с тяжелыми остро прогрессирующими формами туберкулеза легких при широком распространении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к основным и резервным противотуберкулезным препаратам [2]. Для преодоления лекарственной устойчивости МБТ одним из стратегических направлений является рациональная антимикробная терапия, включающая комплаентность пациента – степень приверженности больных назначенному лечению, а также разработка новых антибактериальных препаратов или новых лекарственных форм известных антибиотиков.

В настоящее время в связи с увеличением частоты развития лекарственно-устойчивого туберкулеза, агрессивным течением заболевания и неэффективными результатами стандартной химиотерапии возникла необходимость в поиске новых методов и организационных форм лечения больных. Кроме того, необходимо, чтобы на протяжении всего лечения комплаентность у пациента составляла >85%.

При изучении социального портрета больных с лекарственно-устойчивым бактериовыделением основную часть составляли пациенты с признаками социальной дезадаптации, т.е. безработные, страдающие хроническим алкоголизмом, занимающиеся табакокурением, ведущие асоциальный образ жизни. Часть больных ранее находились в местах лишения свободы (17,14%) или не имели постоянного места жительства (8,57%)<sup>1</sup>. Как правило, они ссылаются на плохую переносимость лекарственных средств, нарушают режим лечения, отказываются принимать лекарственные препараты или делают это нерегулярно, самовольно покидают лечебное учреждение. Такие действия со стороны недисциплинированных больных приводят к нарастанию лекарственной устойчивости.

На современном этапе стратегическим направлением повышения приверженности является создание препаратов, способных снизить нагрузку при однократном приеме наименьшего числа лекарственных форм, обладающих минимальным побочным действием. Основываясь на рекомендации V конференции Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких, использование комбинаций препаратов с фиксированной дозой должно рассматриваться как мера по предотвращению лекарственной устойчивости. С 2000 года ОАО «АКРИХИН» совместно с НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова приступил к созданию комбинированных препаратов с фиксированными дозами:

Изокомб<sup>®</sup> – содержит изониазида – 60 мг, рифампицина – 120 мг, пиперазинамида – 300 мг, этамбутола – 225 мг, пиридоксина гидрохлорида – 20 мг.

Протиокомб<sup>®</sup> – содержит ломефлоксацина гидрохлорида – 200 мг, протионамида – 150 мг, пиперазинамида – 370 мг, этамбутола гидрохлорида – 325 мг, пиридоксина гидрохлорида – 10 мг.

Ломекомб<sup>®</sup> – содержит изониазида – 135 мг, ломефлоксацина гидрохлорида – 200 мг, пиперазинамида – 370 мг, этамбутола гидрохлорида – 325 мг, пиридоксина гидрохлорида – 10 мг.

Препараты представляют собой комбинированные пятикомпонентные лекарственные формы с синергидно действующими комбинациями антибактериальных средств и витаминного препарата, содержащие фиксированное количество активных веществ, которые используются для лечения лекарственно-резистентного

<sup>1</sup> Из личного ретроспективного обзора по историям болезней.

туберкулеза. С созданием комбинированной лекарственной формы количество одновременно принимаемых препаратов снизилось с 4-5 до одного. Но отрицательной стороной препаратов является высокая частота неустраняемых побочных реакций. К противопоказаниям относятся возрастные ограничения: детский возраст до 13-ти или 18-ти лет, беременность и грудное вскармливание, заболевания ЖКТ, ЦНС, органов зрения, сосудов, нарушение обмена веществ.

*Цель статьи:* изучить формирование лекарственной устойчивости МБТ и разработать новую лекарственную форму.

*Материалы и методы:* проведено бактериологическое исследование 889 образцов мокроты с последующим определением лекарственной чувствительности методом абсолютных концентраций от 146 больных туберкулезом легких в терапевтическом и хирургическом отделениях Ивановского областного противотуберкулезного диспансера. Все больные были сравнимы по возрасту и социальному положению: большую часть составили мужчины – 106 человек (73,1%) в возрасте  $45,4 \pm 1,5$  лет. Женщины – 40 человек (26,9%) в возрасте  $43,2 \pm 1,7$  лет. Все больные были разделены на 2 группы: в 1-ю (основную) группу вошли 70 больных с олигобациллярной мокротой и единичным ростом культуры МБТ, с которой производили рассев; во 2-ю (группу контроля) – 76 больных с массивным бактериовыделением и ростом микробных колоний более 20 м/о. Больных наблюдали в течение 3 лет.

В 1-й группе безработные составили 37,1%, пенсионеры – 18,6%, инвалиды – 17,1%, работающих было 27,1%. Во 2-й группе безработные составили 21,1%, пенсионеры – 27,6%, инвалиды – 18,4%, работающих было 50%. До установления диагноза «туберкулез» большинство обследованных (98,2%) курили. Однако с началом противотуберкулезной терапии почти все они (98,4%) отказались от курения. Злоупотребляли алкоголем 43,5% больных, в процессе химиотерапии большинство из них отказались от алкоголя.

Лечение пациентов проводилось по Приказу № 109 [8] традиционными противотуберкулезными препаратами.

*Результаты и обсуждение:*

Анализ проб мокроты показал тенденцию к постепенному нарастанию лекарственной устойчивости, которая возникала в процессе специфического противотуберкулезного лечения. В ходе проведенного мониторинга учитывали изменение лекарственной устойчивости от начала специфического лечения до возникновения полиустойчивости к традиционным противотуберкулезным препаратам в двух группах больных туберкулезом легких. Согласно ретроспективному обзору историй болезней, в первой группе больных туберкулезом легких спектр лекарственной устойчивости распределился следующим образом: к одному-трем препаратам (в течение одного-трех месяцев от начала специфического лечения) – у 8,6% пациентов. К комбинации изониазид и рифампицин (через 3-4 месяца) – у 37,1%. К шести препаратам (через 7-9 месяцев) – у 54,3%. Во второй группе: к одному-трем препаратам (в течение одного-трех месяцев от начала специфического лечения) – у 35,5% пациентов; к комбинации изониазид и рифампицин (через 3-4 месяца) – у 17,1%; к шести препаратам (через 7-9 месяцев) – у 47,4% [1].

Было изучено время возникновения лекарственной устойчивости МБТ к традиционным противотуберкулезным препаратам: изониазиду, этамбутолу и рифампицину (Рис. 1).

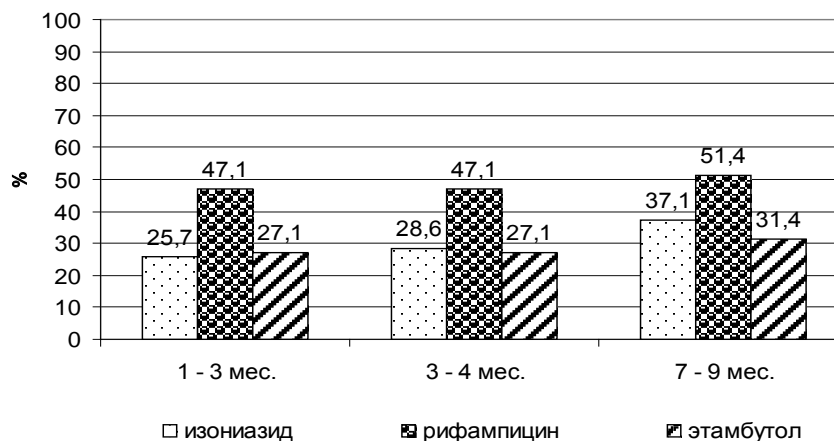


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости

В ходе проведенного мониторинга наблюдали постепенное нарастание резистентности к вышеуказанным противотуберкулезным препаратам за разный временной период. Нами были получены следующие результаты. Устойчивость к изониазиду с 25,7% за период 1-3 мес. увеличилась и составила к концу указанного периода 28,6%; с 3-4 мес. до 7-9 мес. – 37,1%. Похожие изменения наблюдали и в отношении рифампицина, а именно – с 47,1% за четыре месяца до показателя 51,4% за период 7-9 мес.; у этамбутола с 27,1% за четыре месяца до 37,1% к седьмому месяцу специфического лечения.

Основными причинами низкой эффективности лечения больных туберкулезом являются определенные трудности в осуществлении длительной контролируемой терапии [2]. В комплексном лечении больных

туберкулезом ежедневно в течение длительного времени (6-12 месяцев и более) применяют не менее четырех противотуберкулезных препаратов [9]. При продолжительном приеме одновременно большого количества противотуберкулезных препаратов возникают явления токсичности, которые приводят к отказу от терапии [Там же]. Больные нарушают режим приема препаратов, развивается лекарственная устойчивость.

На основании полученных результатов исследований, учитывая постепенный рост лекарственной устойчивости, выраженную токсичность антибактериальных препаратов, на первом этапе нами была разработана новая лекарственная форма, включающая капсулу, выполненную, по крайней мере, из двух оболочек с возможностью размещения разных (порошкообразных и жидких) препаратов между стенками, для основного противотуберкулезного препарата I группы (высокой эффективности) изониазида и витаминного препарата пиридоксина, снижающего токсическое действие антибиотика. Изониазид обладает бактерицидным действием и высокой активностью в отношении микобактерий, в особенности активно делящихся. Угнетает синтез миколовой кислоты в клеточной стенке микобактерий и, как следствие, нарушает структуру наружной клеточной мембраны. Изониазид вызывает наряду с гепатотоксичностью (0,3-2,3% в зависимости от возраста) такие нежелательные реакции как периферические полинейропатии (2-20%), неврит или атрофию зрительного нерва, энцефалопатию, интоксикационный психоз (1,2% пациентов). В первые несколько недель приема приблизительно у 10% больных повышается активность аминотрансфераз в сыворотке крови и у 1% больных развивается поражение печени, не отличимое от вирусного гепатита. В половине случаев оно возникает в первые 2 месяца лечения, а у остальных больных может появиться намного позже [6].

Активные компоненты капсулы разделены двумя оболочками, имеющими одинаковую временную устойчивость к растворению в ЖКТ (Рис. 2): крахмальной (желатиновой) оболочкой (1) с заключенной в нее аналогичной оболочкой (2). Оболочки имеют, соответственно, растворимые в организме человека стенки (3) и (4). В оболочку (2) со стенкой (4) помещают жидкий витаминный препарат пиридоксин, снижающий негативные реакции изониазида. В оболочку (1) со стенкой (3), имеющей тот же период растворения, помещают твердый противотуберкулезный препарат изониазид. Растворимость первой оболочки, состоящей из крахмала, происходит за 15 минут. Первым действует препарат изониазид. Пиковые концентрации в крови достигаются через 1-3 часа после приема внутрь. Период полувыведения составляет 1-3 часа. Растворимость второй оболочки, состоящей из желатина, происходит через 15-20 минут, что ведет к поступлению в организм витаминного препарата пиридоксина, который снижает токсическое действие изониазида. Он устраняет, а во многих случаях успешно предупреждает возникновение ряда осложнений [3].

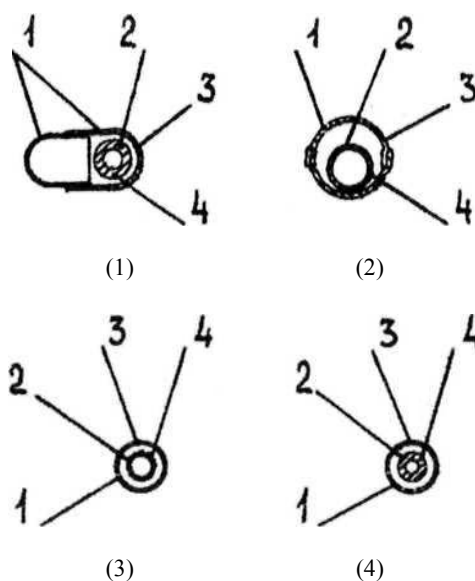
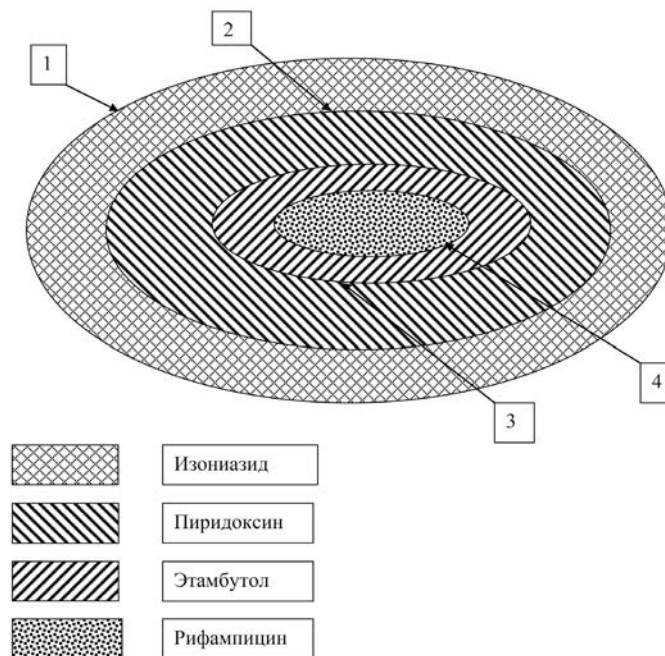


Рис. 2. Капсула для лекарственных и/или витаминных препаратов

На втором этапе для повышения эффективности нами была разработана усовершенствованная лекарственная форма [4; 7], включающая три основных противотуберкулезных препарата I и II групп с различным механизмом антибактериального действия (Рис. 3). Растворение первой оболочки, состоящей из желатина, происходит за 15-20 мин и ведет к поступлению в ЖКТ противотуберкулезного препарата изониазида. Растворение второй оболочки, состоящей из желатина, обработанного парами формальдегида (для устойчивости к воздействию желудочного сока), происходит через 20-30 минут и ведет к поступлению в организм витаминного препарата пиридоксина [7]. Растворение третьей оболочки из ацетилфталилцеллюлозы, которое происходит в кишечнике за 30 минут, ведет к высвобождению противотуберкулезного препарата этамбутола. Этамбутол – противотуберкулезный препарат II группы [9], не вызывающий возникновения перекрестной устойчивости по отношению к другим туберкулеостатическим средствам. Он обладает бактериостатическим действием на типичные и атипичные микобактерии туберкулеза. Механизм действия этамбутола связан с быстрым проникновением внутрь клетки, где нарушаются липидный обмен, синтез РНК; связываются

ионы магния и меди, образуются хелатные соединения с двухвалентными металлами. Нарушаются структура рибосом и синтез белка в бактериальных клетках. При приеме этамбутола могут возникнуть ретробульбарное воспаление зрительного нерва, одностороннее или двухстороннее ослабление остроты зрения, нарушение цветоощущения, наличие центральной или периферической скотомы, ограничение поля зрения. В исключительных случаях изменения в глазном яблоке необратимы из-за атрофии зрительного нерва. Могут появиться диспепсические явления, такие как металлический привкус во рту, тошнота и рвота, боли в животе, отсутствие аппетита; парестезии, головокружение, спутанность сознания, расстройство ориентации, галлюцинации, судороги, сыпь, кожный зуд, боли в суставах, повышение температуры тела, лейкопения; могут наблюдаться повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, явления мочекишечного диатеза [6]. Антимикробное действие развивается через 1-2 дня. Максимальная концентрация в плазме крови создается через 2-4 дня. Период полувыведения составляет 3-4 часа. Растворение четвертой оболочки из этилцеллюлозы с микропористой структурой происходит через 1,5-2 часа и ведет к поступлению в ЖКТ противотуберкулезного препарата рифампицина [7]. Рифампицин – противотуберкулезный препарат I группы (высокой эффективности). Механизм действия антибиотика связан с подавлением ДНК- и РНК-полимеразы микроорганизмов. Оказывает бактериостатическое, а в высоких концентрациях бактерицидное действие. Среди побочных действий на организм редко, но отмечаются острая печеночная недостаточность, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура в случае интермиттирующей или нерегулярной терапии, а также при возобновлении лечения после перерыва. В некоторых случаях – некроз канальцев почки, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность [6].

Пик концентрации в плазме крови отмечается через 2 ч. Период полувыведения составляет 1-4 ч.



**Рис. 3.** Капсула для лекарственных и/или витаминных препаратов: 1 – оболочка, состоящая из желатина; 2 – из желатина, обработанного параами формальдегида; 3 – из ацетилфталилцеллюлозы; 4 – из этилцеллюлозы [4]

#### Результаты:

1) Новая мультиоболочечная капсула, позволяющая комбинировать твердые и жидкие лекарственные средства, определяет возможность создания комбинированного препарата, содержащего несколько лекарственных препаратов, с возможностью использования для лечения больных туберкулезом с подтвержденной чувствительностью микобактерий.

2) Применение нашей лекарственной формы с двумя и большим числом лекарственных препаратов актуально для лечения больных туберкулезом и, кроме того, значительно упростит процесс контроля медицинским персоналом за приемом противотуберкулезных препаратов больными, т.к. большинство из них заключается в разработанную нами удобную лекарственную форму.

3) За счет применения капсулы можно будет ингибировать рост и размножение МБТ и оказывать терапевтическую помощь пациентам, инфицированным штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, для предотвращения развития у них множественной лекарственной устойчивости на ранних этапах.

4) Применение лекарственной формы целесообразно в период амбулаторного лечения, у пациентов на дневном стационаре (которые недобросовестно относятся к длительному лечению) и будет способствовать завершению курса противотуберкулезной терапии.

5) Уникальность разработки заключается в том, что антибактериальные препараты, действующие на разные мишени в микробной клетке, не смешиваются друг с другом. Не наблюдается взаимодействия

активных компонентов капсулы на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях, так как действующие активные компоненты разделены оболочками, имеющими разную временную устойчивость к растворению в ЖКТ. Применяя капсулу с двумя или большим числом оболочек с разной временной устойчивостью к растворению, возможно получить смещенный по времени лечебный эффект.

*Список источников*

1. Данилова Е. В. Особенности клинического течения и эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. дисс. ... к. мед. н. М., 2005. 24 с.
2. Кириллов Ю. В., Елькин А. В., Кобак М. Э., Басек Т. С. Адьювантная лимфотропная химиотерапия в хирургическом лечении прогрессирующего туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. 2009. № 10. С. 41-45.
3. Красносельских И. В., Гарасько Е. В., Щепочкина Ю. А. Капсула для лекарственных и/или витаминных препаратов // Изобретения. Полезные модели: бюллетень. М., 2007. № 12. Ч. II.
4. Красносельских И. В., Гарасько Е. В., Щепочкина Ю. А. Капсула для лекарственных и/или витаминных препаратов // Изобретения. Полезные модели: бюллетень. М., 2008. № 19. Ч. I.
5. Лебедева М. О., Сухова Е. В. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. 2006. № 12. С. 13-15.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2000. Т. 2. 608 с.
7. Муравьев И. А. Технология лекарств. Изд. 2-е. М.: Медицина, 1971. 752 с.
8. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации [Электронный ресурс]: Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. Доступ из СПС «КонсультантПлюс».
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. М., 2007. 462 с.

**INNOVATIVE MEDICINAL FORM FOR TREATMENT OF TUBERCULOSIS**

**Krasnosel'skikh Irina Vadimovna**

**Garas'ko Ekaterina Vladimirovna**, Doctor in Medicine, Professor  
**Shchepochkina Yuliya Alekseevna**, Doctor in Technical Sciences, Professor  
*Ivanovo State Medical Academy*  
*e-adm@isma.ivanovo.ru*

An innovative development is described – a new medicinal form: a capsule for medicinal and/or vitamin preparations for treatment of tuberculosis patients. Uniqueness of this medicinal form is shown, which consists in the fact that antibacterial drugs acting on different targets in a microbial cell do not mix with each other. There is no interaction of active components of the capsule at the pharmacokinetic and microbiological levels, since active antibacterial preparations are separated by coats that have different temporal resistance to dissolution in the gastrointestinal tract. Expediency of using this medicinal form is scientifically substantiated, which will allow the medical staff to monitor patients taking medications, to reduce the toxic effect of antibiotics on the body and also to contribute to completion of the course of antituberculous therapy.

*Key words and phrases:* medicinal form; capsule; coats; targets in microbial cell; toxicity of antibiotics; patients with pulmonary tuberculosis.

УДК 004.42; 004.438

**Физико-математические науки**

*В статье описывается система, позволяющая автоматически проверять правильность работы программ на языке программирования Паскаль путем их тестирования, т.е. запуска на выполнение для некоторых фиксированных наборов исходных данных и сверки полученных результатов с эталонными. Система создана на Факультете вычислительной математики и кибернетики Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова. Она предназначена для студентов факультета, изучающих язык Паскаль на 1-м курсе. Система позволяет контролировать правильность работы студенческих программ без необходимости их тестирования вручную, т.е. ввода исходных данных с клавиатуры и визуального анализа результатов.*

*Ключевые слова и фразы:* программирование; язык Паскаль; язык *Delphi*; тестирование; тестирующие программы; обучение программированию.

**Новиков Михаил Дмитриевич**, к. ф.-м. н.

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова*  
*novikov\_57@mail.ru*

**СИСТЕМА АВТОМАТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРОГРАММ,  
НАПИСАННЫХ НА ЯЗЫКЕ ПАСКАЛЬ**

**Введение**

Каждую программу, написанную на некотором языке программирования, необходимо проверить на правильность перед ее использованием, т.е. удостовериться, что она выдает верный результат для любых