



АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОГО СКРИНИНГА.

Комбинированное использование антибактериальных препаратов (АБП) является распространенной практикой у врачей различных специальностей. Одним из заболеваний, при котором пациенты длительно вынуждены принимать АБП, является туберкулез. Для терапии химиорезистентного туберкулеза, одновременно могут быть назначены 5-8 АБП.

Цель исследования – при помощи GalaxyWEB GalaxySagittarius – AlphaFold, определить потенциальную возможность фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия АБП, применяемых для лечения химиорезистентного туберкулеза.

Материал и методы. При выполнении данной работы применялось пользовательское обеспечение с открытым и частично открытым исходным кодом: GalaxyWEB GalaxySagittarius – AlphaFold. В данное обеспечение входит: AutoDock 2, Sagittarius, AlphaFold. Обработка и визуализация полученных результатов производилась при помощи Python 3 (Pandas, Scipy, Matplotlib) и Excel. Использовались открытые базы данных PubChem и RCSB Protein Data Bank. Для анализа изучения фармакологического взаимодействия были взяты лекарственные препараты левофлоксацин (Lfx), канамицин (Km) и линезолид (Lzd), которые рекомендованы при составлении схемы лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Рассматривалась их возможность одновременного приема пациентом, с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Результаты. При анализе фармакологического взаимодействия обращает на себя внимание тот факт, что левофлоксацин может взаимодействовать по карбоксильной группе –COOH с соединениями, содержащими аминогруппу, в частности с линезолидом и канамицином, с образованием карбамидной связи –CO-NH-. Также левофлоксацин способен образовывать азометиновую связь по карбонильной группе –C=O в своём составе с содержащими первичную аминогруппу препаратами, к которым относятся и канамицин, и линезолид (рисунок 1). Метаболиты, образованные в результате биотрансформации выбранных ксенобиотиков, могут оказывать токсический эффект как при монотерапии, так и в результате протекания реакций взаимодействия. Так как вещества, подвергшиеся превращению в результате ферментативных реакций, могут иметь более высокую реакционную способность, чем предшественники, их совместное применение может кумулировать и потенцировать действие друг друга. В связи с этим, при возникновении нежелательных явлений стоит думать о раздельном применении данных препаратов с учетом дальнейшего изучения их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. При исследовании фармакодинамики выбранных препаратов Lfx-Km-Lzd, по результатам программного анализа были визуализированы 3D-модели соединения препаратов с белками плазмы и определены белковые совпадения парного приема препаратов (рисунок 2). Группа значительных совпадений выделяется на фоне других АБП: пара Левофлоксацин – Линезолид – 181 совпадение. (Таблица 1) Одновременный прием этих лекарственных препаратов может приводить к возникновению фармакокинетического взаимодействия, снижению терапевтического эффекта и увеличению риска возникновения нежелательных реакций.

Вывод: Одновременное назначение перепрофилированных антибактериальных препаратов широкого спектра действия: левофлоксацина, канамицина и линезолида (Lfx-Lzd-Km) при фармацевтическом взаимодействии может быть причиной образования метаболитов, образованных в результате биотрансформации выбранных ксенобиотиков, которые могут оказывать токсический эффект как при монотерапии, так и в результате протекания реакций взаимодействия, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

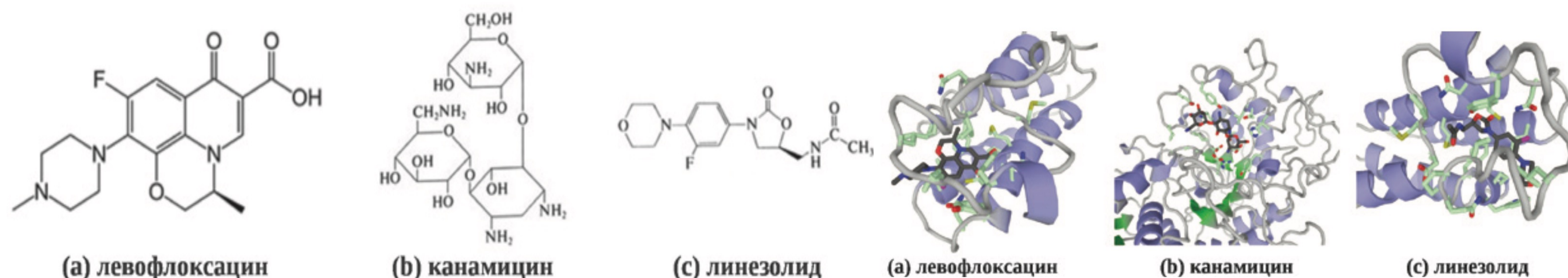


Рисунок 1. Химические формулы препаратов: а) левофлоксацин, б) канамицин, в) линезолид.

Рисунок 2. 3D-модель соединения препаратов с белками плазмы: (а) – левофлоксацин, (б) – канамицин, (в) – линезолид.

№ п/п	Варианты парного применения препаратов	Количество белковых совпадений с препаратами при их парном применении
1	Левофлоксацин – Линезолид	181 совпадений
2	Левофлоксацин – Канамицин	11 совпадений
3	Канамицин – Линезолид	8 совпадений

Таблица 1. Белковые совпадения с лекарственными препаратами, применяемыми при комбинированной терапии химиорезистентного туберкулеза.