

ВЛИЯНИЕ ЦИРКАДНОГО РИТМА НА ТОКСИЧНОСТЬ РИФАМПИЦИНА

Usov K.I.

THE INFLUENCE OF CIRCADIAN RHYTHM ON THE TOXICITY OF RIFAMPICIN

Аннотация. В статье рассмотрен фрагмент экспериментальных исследований по определению влияния хронобиологических ритмов на токсичность рифампицина.

Ключевые слова: токсичность, противотуберкулезный препарат, рифампицин, среднесмертельная доза, токсическая доза, летальность, выживаемость.

Abstract. The article describes a fragment of experimental studies to determine the effect of chronobiological rhythms on the toxicity of rifampicin.

Keywords: toxicity, antituberculosis drug, rifampicin, average lethal dose, toxic dose, lethality, survival.

Препарат «Рифампицин» (лат. Rifampicinum) является ключевым компонентом современной химиотерапии туберкулеза (высоко активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*) и единственным наиболее важным противотуберкулезным препаратом (ПТП) при краткосрочном режиме лечения. Рифампицин является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия, из группы рифамицина. Оказывает бактериостатическое, а в высоких концентрациях – бактерицидное действие.

Рифампицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., в том числе и множественно устойчивых; *Streptococcus* spp., *Bacillus anthracis*), а также в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов. Действует на возбудителей *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*, *Salmonella typhi*, *Mycobacterium leprae*, *Chlamydia trachomatis*. Механизм действия препарата связан с подавлением ДНК-зависимой РНК-полимеразы микроорганизмов.

При пероральном применении рифампицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается через 2-2,5 ч после приема внутрь. При внутривенном капельном введении максимальная концентрация рифампицина наблюдается к концу инфузии.

На терапевтическом уровне концентрация препарата при приеме внутрь и внутривенном введении поддерживается в течение 8 – 12 ч, в отношении высокочувствительных возбудителей – в течение 24 ч. Рифампицин хорошо проникает в ткани и жидкости организма и обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральном экссудате, мокроте, содержимом

каверн, костной ткани. Наибольшая концентрация препарата создается в тканях печени и почек.

Из организма выводится с желчью и мочой. Основным показанием к применению является туберкулез легких и других органов. Кроме того, препарат применяют при различных формах лепры и воспалительных заболеваниях легких и дыхательных путей (бронхит, пневмония), вызываемых полирезистентными стафилококками, при остеомиелите, инфекциях моче- и желчевыводящих путей, острой гонорее и других заболеваниях, вызванных чувствительными к рифампицину возбудителями. В связи с быстрым развитием устойчивости микроорганизмов, рифампицин назначают при нетуберкулезных заболеваниях только в тех случаях, если неэффективны другие антибиотики.

Рифампицин оказывает вирулоцидное действие на вирус бешенства, подавляет развитие рабического энцефалита; в связи с этим его используют для комплексного лечения бешенства в инкубационном периоде. Препарат имеет яркий коричнево-красный цвет. Он окрашивает (особенно в начале лечения) мочу, мокроту, слезную жидкость в оранжево-красноватый цвет.

Побочные реакции на прием рифампицина чаще всего проявляются при прерывистой схеме лечения в виде синдромов: абдоминального синдрома (боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея); «кожного» синдрома, проявляющегося гиперемией кожи и/или зудом, с появлением сыпи или без высыпаний, затрагивающий кожу лица и волосистой части головы; «гриппоподобного» синдрома в виде повышения температуры, озноба, общей слабости, головной боли и болей в костях; респираторного синдрома, проявляющегося одышкой и иногда сопровождающегося коллапсом и шоком; также возможно проявление гепатотоксичности, пурпуры и др. [1]. Эти побочные реакции напрямую отражаются на состоянии соматического и психического здоровья человека, находящегося как на этапе химиотерапии, так и после завершения курса (курсов) лечения препаратами. В некоторых случаях наличие нежелательных реакций, возникающих при приеме ПТП, отрицательно влияет на принцип непрерывности организации химиотерапии туберкулеза и зачастую приводит к её срыву, что провоцирует микобактерии к развитию лекарственной резистентности [2].

Симптомами передозировки рифампицином являются: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги. Лечение: симптоматическое, промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Рифампицин при лечении туберкулеза, как правило, применяют длительное сочетание с другими противотуберкулезными препаратами, что может существенно повышать риск проявлений нежелательных побочных реакций. Поэтому поиск средств, улучшающих переносимость рифампицина является актуальной задачей лекарственной токсикологии, экспериментальной и клинической фармакологии, фармакотерапии [1-3].

Цель исследования: определить влияние суточных ритмов на токсичность рифампицина в условиях эксперимента.

Материалы и методы исследования. В соответствии с действующими нормативными документами и методическими рекомендациями, принятыми на территории РФ для проведения экспериментальных токсикологических исследований, а также на основе многолетнего экспериментального опыта сотрудников лаборатории токсикологических испытаний и исследований НИИ Биофизики ФГБОУ ВО «АНГТУ» по изучению ПТП, в качестве экспериментально-биологической модели были выбраны белые нелинейные крысы (самцы, самки) [1-3]. Все животные содержались в условиях специализированной экспериментально-биологической клиники (вивария) (ветеринарное удостоверение 238 № 0019817).

Параметры острой токсичности рифампицина устанавливали по методу Кербера [1-3], на белых крысах массой тела 180-200 г. Препарат «Рифампицин» (форма выпуска: капсулы, 0,15 г, производства РУП «Белмедпрепараты», г. Минск) испытывали в дозах $6,0 \div 24$ г/кг с шагом наращивания дозы на 1 г. Рифампицин вводили однократно, однако по технологическим (количественным) причинам однократное введение рифампицина осуществлялось дробно в течение 5 часов, начиная с 10 ч (утра) и с 22 ч (вечера).

Дробное введение рифампицина представляло собой установление ожидаемой DL_{50} рифампицина, разделенное на 5 введений, на каждое из которых приходилось по $1/5$ от предполагаемой DL_{50} . Интервал между введениями составлял 1 час. Рандомизацию животных на группы проводили по принципу диапазона доз и полу. Было сформировано 10 групп животных для введения в 10 ч 00 мин утра и 10 групп животных для введения в 22 ч 00 мин вечера. Выбор времени введения лекарственного средства был обоснован удобством их одноразового (один раз в сутки) применения человеком в утренние или вечерние часы суток, а также проведенными ранее исследованиями [2]. Каждая группа состояла из 12 крыс ($n = 6$ М, $n = 6$ F) и представляла отдельную серию эксперимента.

Результаты исследования. Результаты исследования представлены в таблице.

Выводы. Введение препарата «Рифампицин» в 10 ч 00 мин утра и в 22 ч 00 мин вечера не приводило к изменениям величин DL_{50} , что свидетельствовало об отсутствии эффекта влияния циркадного ритма на токсичность препарата, оцениваемого по летальному эффекту. Чувствительность крыс-самок к дробному введению DL_{50} рифампицина была достоверно выше по сравнению с дозой, установленной для крыс-самцов [2].

Таблица

Данные токсикометрии рифампицина в зависимости от времени введения *per os* DL₅₀

Время введения рифампицина (00:00 – часы минуты)	DL ₅₀ , мг/кг		Класс опасности*	Степень токсичности**
	Крысы М	Крысы F		
10:00 (утро)	19000 ± 434	15250 ± 434	4	5
22:00 (вечер)	19000 ± 434	16167 ± 434		

Примечание: * – по классификации опасности химических веществ: 3-й класс – умеренно опасные, 4-й класс – малоопасные (ГОСТ 12.007-76*). ** – по степени токсичности (*Hodge and Sterner*) оценочное понятие: 4 – малотоксично, 5 – практически нетоксично.

ЛИТЕРАТУРА

1. Усов К.И., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид (экспериментальное исследование) // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 12. С. 76-82
2. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Гущина А.А. Влияние хронобиологических ритмов на токсичность изониазида и рифампицина при комбинированном применении в условиях эксперимента на крысах // Токсикологический вестник. 2017. № 4. С. 24-33.
3. Усов К.И., Гуськова Т.А. Влияние хронобиологических ритмов на чувствительность животных к изониазиду // Биофармацевтический журнал. 2018. Т. 10, № 4. С. 36-41.