

УДК 615.33-092

А.Г. Юшков¹, М.М. Расулов², П.А. Стороженко², Г.Г. Юшков³, Н.А. Шульгина³, А.А. Гущина³**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ РАСТВОРА ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГНЦ РФ ФГУП Государственный ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и элементоорганических соединений (Москва)³ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

Представлены результаты экспериментально-биологического моделирования однократного и подострого внутривенного введения Ципрофлоксацина теплокровным животным (кролики). Состояние организма животных оценивалось по биохимическим, гематологическим, гемостазиологическим и морфологическим показателям. Введение образцов препарата – внутривенное, в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению. Основным результатом проведенных экспериментов является выявление токсических эффектов, свойственных фторхинолонам, возникших на фоне многократного введения препарата в дозировках, превышающих терапевтические.

Ключевые слова: Ципрофлоксацин, токсикологическое исследование

PATHOPHYSIOLOGICAL CHANGES AT SINGLE AND MULTIPLE INTRODUCTION OF CIPROFLOXACIN SOLUTION UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONSA.G. Yushkov¹, M.M. Rasulov², P.A. Storozhenko², G.G. Yushkov³, N.A. Shulgina³, A.A. Gushchina³¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² State Research Institute for Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow³ Angarsk State Technical Academy, Angarsk

The article presents the results of experimental biological modelling of single and subacute introduction of Ciprofloxacin to the rabbits. State of an organism of animals was estimated by biochemical, hematological, hemostatic and morphologic indices. Introduction of preparation samples was intravenous, according to the Instruction of medical use. Main result of the experiments is determination of toxic effects that are typical for fluorinequinolone and developed on the background of multiple introduction of preparation in the doses higher than therapeutic.

Ключевые слова: Ciprofloxacin, toxicological research

Считается, что фторхинолоны – это антибиотики с исключительно высоким соотношением эффективность/безопасность. Частота возникновения нежелательных реакций составляет 2–8 % [3]. При этом реакции со стороны желудочно-кишечного тракта являются наиболее частыми: тошнота (5,2 %), диарея (2,3 %), рвота (2,0 %), диспепсия (1,7 %). Однако они, как правило, не имеют выраженного характера и редко являются причиной отмены препарата. Повышение уровня печеночных трансфераз в сыворотке крови встречается у 2–3 % пациентов, но после отмены препарата содержание ферментов быстро нормализуется. Имеются сообщения о единичных случаях холестаза при применении Ципрофлоксацина, Норфлоксацина и Офлоксацина [5, 6]. В эксперименте на крысах показано, что при щелочной реакции мочи возможно выпадение кристаллов Ципрофлоксацина в виде комплексов с солями магния и белком. Кристаллы не образовывались при pH = 7 и ниже. Только при применении Ципрофлоксацина в высоких дозах (150 мг/кг три раза в день в течение 11 дней) в опытах на мышах отмечено кратковременное обратимое супрессивное действие препарата на гемопоз, но в столь незначительной степени, что это не повлекло ограничений в лечении больных еще и с заболеваниями крови [6]. Нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы занимают второе место по частоте

развития (1–2 %) и проявляются головной болью, головокружением, оглушенностью, нарушениями сна, очень редко – судорогами. Случаи возникновения судорог описаны практически для всех препаратов группы фторхинолонов. При приеме Офлоксацина и Ципрофлоксацина описаны случаи острого психоза. Что касается фторхинолонов, то всему ряду этих препаратов в той или иной степени присущи побочные эффекты, проявляющиеся в зависимости от их химической структуры [7, 8, 9]. Фторхинолоны способны вызывать аритмии на фоне расширения интервала QT [3]. Более того, этот признак отнесен к ведущим в оценке токсичности фторхинолонов, слабее всего выраженные у ципрофлоксацина [10].

В связи с отсутствием в литературе убедительных результатов изучения препарата на животных можно принять в качестве гипотетически токсической дозу 77,0 мг/кг для однократного введения и 57,1 мг/кг – для многократного с учётом различий между кроликами и человеком

Цель исследования – выявление возможных токсических проявлений Ципрофлоксацина при одно- и многократном внутривенном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использованы кролики обоего пола, серой масти, разведенные в условиях специ-

ализированного вивария (ветудостоверение 238 № 0018669). Все животные содержались в стандартных условиях вивария на полноценном рационе. Критериями включения животных в эксперимент являлось ветеринарное заключение местной службы госветнадзора, отсутствие видимых проявлений заболеваний. Работы с животными проводились в соответствии с требованиями приложения к приказу МЗ СССР № 705 от 12.08.1977 г., а также с учетом международных документов о гуманном отношении к животным.

В качестве объекта исследования взят препарат Ципрофлоксацин, раствор для инфузий, 200,0 мг/100 мл, производства Орхид Хелскэр (Орхид Кемикалс энд Фармасьютикалс ЛТД, Индия).

Предметом исследования явились следующие показатели состояния животных: масса тела; потребление воды и корма; электрокардиография во II стандартном отведении; содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, анизоцитоз, которые определялись на автоанализаторе Nemolux (Китай); мочевины, холестерина, гликоген, общий белок, креатинин, активность трансфераз в сыворотке крови, которые исследовались на автоанализаторе BS300 Mindray (Китай); гистохимия печени.

Однократное введение

Программа исследования включала однократное медленное введение препарата внутривенно в краевую вену уха кроликам при щадящей фиксации (в пеленке, руками). Одна группа контроля получала физраствор в том же объеме, другая была интактной.

Дозы: предполагаемая токсическая – 77,0 мг/кг; терапевтическая – 11,4 мг/кг. Расчет производился на массу активного вещества, содержащегося в растворе. Обследование проводили на следующие после введения препарата сутки и через 7 суток. Образцы крови отбирались из краевой вены уха.

Количество животных – по 6 в каждой группе, самцы и самки отдельно.

Множественное введение

С учетом результатов однократного внутривенного введения Ципрофлоксацина, была составлена программа дальнейших исследований препарата в течение двух недель: в дозе: 11,4 мг/кг – терапевтической; 57,1 мг/кг – гипотетически токсической.

Контроль: позитивный – введение физраствора в том же объеме; интактный – без введения растворов.

Группы по 6 животных для введения Ципрофлоксацина в токсической дозе и для введения Ципрофлоксацина в терапевтической дозе; контроль позитивный – самцы (n = 6), самки (n = 6); контроль интактный – самцы (n = 6), самки (n = 6).

Объективизацию количественных показателей осуществляли с помощью программного комплекса Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После однократного введения препарата в токсической дозе отмечена некоторая заторможенность в поведении животных, продолжавшаяся в течение 10–16 часов, после чего животные возвращались в исходное состояние. Следует отметить факт отчетливого беспокойства животных в момент введения препарата. Животные, получившие препарат в терапевтической дозе, внешне не отличались от контроля. Динамика массы тела кроликов подопытной группы существенно от контроля не отличалась. Не установлено различий и между самцами и самками. Температура тела животных также не отличалась от контроля на протяжении всего эксперимента. Однократное введение препарата в токсической дозе вызвало едва заметное урежение сердечного ритма, установленное через 7 суток после введения. Препарат, введенный в терапевтической дозе, не вы-

Таблица 1
Динамика биохимических показателей после однократного введения Ципрофлоксацина

№ п/п	Показатель	Доза (мг/кг)	Срок обследования (сутки)			
			1-е		7-е	
			Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Общий белок в сыворотке крови (г/л)	77,0	67,1 ± 3,1	68,0 ± 4,1	67,2 ± 3,2	67,5 ± 4,0
		11,4	67,2 ± 3,1	67,9 ± 4,1	67,2 ± 2,6	67,5 ± 3,0
		Контроль позитивный	67,0 ± 3,0	68,4 ± 3,1	67,3 ± 3,0	67,5 ± 3,1
		Контроль интактный	67,4 ± 3,1	68,7 ± 4,1	67,7 ± 2,8	67,8 ± 3,0
2	Глюкоза в сыворотке крови (ммоль/л)	77,0	6,6 ± 0,2	6,3 ± 0,4	6,4 ± 0,2	6,3 ± 0,6
		11,4	6,8 ± 0,2	6,5 ± 0,4	6,6 ± 0,3	6,4 ± 0,3
		Контроль позитивный	7,0 ± 0,3	6,8 ± 0,4	6,5 ± 0,2	6,3 ± 0,3
		Контроль интактный	6,6 ± 0,2	6,0 ± 0,3	6,2 ± 0,2	6,5 ± 0,4
3	Содержание АЛТ в сыворотке крови (ед./л)	77,0	37,1 ± 2,1*	38,2 ± 4,0*	30,0 ± 2,0	30,5 ± 2,6
		11,4	30,0 ± 2,0	30,3 ± 2,1	29,4 ± 2,1	31,3 ± 3,1
		Контроль позитивный	29,4 ± 2,0	30,1 ± 3,0	29,1 ± 2,6	31,2 ± 3,0
		Контроль интактный	29,7 ± 2,1	30,2 ± 2,6	30,0 ± 2,0	31,4 ± 2,4

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при p ≤ 0,05.

звал каких-либо отличий от контроля. При введении Ципрофлоксацина однократно в токсической дозе существенных гематологических отклонений от контроля не произошло, и тем более при введении препарата в терапевтической дозе. При биохимическом исследовании обратило на себя внимание повышение содержания аланинаминотрансферазы, достигавшее статистически достоверных отличий от контроля (табл. 1).

При многократном введении масса тела подопытных животных постепенно нарастала, но прирост отставал от такового у контрольных животных, хотя и не достиг статистической значимости. Это характерно только для групп, получавших препарат в токсической дозе. При этом потребление воды несколько снижалось. Температура тела животных подопытных групп также постепенно снижалась, но не достигала статистически значимых отклонений от контроля. В отличие от однократного воздействия, при много-

кратном обнаружилась отчетливая тенденция к урежению сердечного ритма у животных, получавших препарат в токсической дозе (табл. 2).

При введении Ципрофлоксацина животным многократно в дозе 57,1 мг/кг к концу наблюдений достоверно снизилось содержание гемоглобина в крови. Этому соответствовало и снижение количества эритроцитов, не достигавшее, однако, статистической значимости. Количество ретикулоцитов несколько повышалось. Количество лейкоцитов к тому же сроку достоверно сократилось (табл. 3).

К концу периода введения препарата в дозе 57,1 мг/кг очень незначительно снизилось содержание общего белка в сыворотке крови, но содержание мочевины статистически достоверно возросло. Существенно повысилось содержание креатинина в сыворотке крови, как и содержание глюкозы. Несколько неожиданно возросло содержание холестерина в сыворотке крови. Ожидаемо

Таблица 2

Динамика частоты сердечных сокращений у кроликов в процессе многократного введения Ципрофлоксацина

Показатель	Доза (мг/кг)	Фон		Срок наблюдения (сутки)			
		Самцы	Самки	7-е		14-е	
				Самцы	Самки	Самцы	Самки
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	57,1	272 ± 10	275 ± 11	267 ± 11	268 ± 18	253 ± 10	255 ± 22
	11,4			272 ± 11	273 ± 16	271 ± 11	273 ± 20
	Контроль позитивный			271 ± 14	275 ± 11	270 ± 10	272 ± 18
	Контроль интактный			273 ± 14	278 ± 16	266 ± 24	269 ± 22

Таблица 3

Динамика гематологических показателей у кроликов в процессе многократного введения Ципрофлоксацина

№ п/п	Показатель	Доза (мг/кг)	Фон		Срок наблюдения (сутки)			
			Самцы	Самки	7-е		14-е	
					Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Содержание гемоглобина (г/л)	57,1	140,0 ± 1,4	139,5 ± 2,1	136,4 ± 2,2	130,0 ± 3,0	135,2 ± 2,1	125,4 ± 3,1*
		11,4			140,6 ± 4,0	140,1 ± 4,1	141,3 ± 2,0	140,0 ± 4,1
		Контроль позитивный			139,4 ± 3,0	140,0 ± 3,1	140,7 ± 3,0	140,3 ± 4,0
		Контроль интактный			141,3 ± 3,1	140,5 ± 3,0	141,6 ± 3,1	140,8 ± 4,0
2	Содержание эритроцитов (×10 ¹² /л)	57,1	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,3	6,9 ± 0,3	6,8 ± 0,3	6,8 ± 0,2	6,0 ± 0,3
		11,4			7,1 ± 0,3	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,3
		Контроль позитивный			7,1 ± 0,2	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,2
		Контроль интактный			7,2 ± 0,3	7,1 ± 0,2	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,2
3	Содержание ретикулоцитов (%)	57,1	24,0 ± 3,0	24,3 ± 3,1	29,8 ± 2,2	31,3 ± 2,4	27,1 ± 2,0	27,5 ± 2,2
		11,4			24,4 ± 2,0	24,5 ± 3,0	24,7 ± 2,2	25,1 ± 2,6
		Контроль позитивный			24,1 ± 2,0	24,5 ± 2,2	24,0 ± 3,0	24,2 ± 2,4
		Контроль интактный			24,3 ± 2,4	24,6 ± 2,6	24,5 ± 2,4	25,0 ± 2,8
4	Количество лейкоцитов (×10 ⁹ /л)	57,1	8,2 ± 0,2	8,8 ± 0,3	7,9 ± 0,3	8,0 ± 0,4	7,1 ± 0,1*	6,0 ± 0,2*
		11,4			8,0 ± 0,2	9,2 ± 0,4	8,5 ± 0,2	8,7 ± 0,3
		Контроль позитивный			8,0 ± 0,3	9,0 ± 0,4	8,5 ± 0,3	8,9 ± 0,4
		Контроль интактный			8,1 ± 0,4	8,5 ± 0,3	8,3 ± 0,2	8,9 ± 0,3

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при p ≤ 0,05.

Динамика биохимических показателей у кроликов в процессе многократного введения Ципрофлоксацина

№ п/п	Показатель	Доза (мг/кг)	Фон		Срок наблюдения (сутки)			
					7-е		14-е	
			Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Содержание общего белка в сыворотке крови (г/л)	57,1	67,1 ± 3,1	67,2 ± 3,1	67,2 ± 2,1	67,3 ± 3,0	67,1 ± 2,0	65,7 ± 2,1
		11,4			67,0 ± 3,0	67,3 ± 3,1	67,4 ± 3,0	67,0 ± 4,0
		Контроль позитивный			67,0 ± 3,2	67,4 ± 3,0	67,3 ± 1,8	67,1 ± 2,2
		Контроль интактный			67,1 ± 3,0	67,7 ± 3,1	67,4 ± 3,0	67,5 ± 3,1
2	Содержание мочевины в сыворотке крови (ммоль/л)	57,1	6,0 ± 0,2	6,2 ± 0,3	6,2 ± 0,2	6,7 ± 0,3	8,2 ± 0,2*	8,9 ± 0,4*
		11,4			6,0 ± 0,3	6,3 ± 0,3	6,2 ± 0,3	6,3 ± 0,4
		Контроль позитивный			6,0 ± 0,3	6,1 ± 0,2	6,1 ± 0,3	6,2 ± 0,4
		Контроль интактный			6,1 ± 0,3	6,2 ± 0,4	6,1 ± 0,2	6,3 ± 0,3
3	Содержание креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	57,1	103,1 ± 6,0	105,2 ± 6,2	133,5 ± 6,0	137,0 ± 8,2	143,4 ± 6,2*	161,3 ± 10,0*
		11,4			109,4 ± 5,8	111,1 ± 9,0	109,1 ± 6,0	112,3 ± 6,2
		Контроль позитивный			109,5 ± 9,4	111,3 ± 8,2	105,4 ± 6,2	107,9 ± 5,8
		Контроль интактный			105,8 ± 5,8	107,9 ± 6,0	103,1 ± 6,0	106,8 ± 8,2
4	Содержание глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л)	57,1	6,2 ± 0,3	6,0 ± 0,4	7,1 ± 0,2	7,0 ± 0,3	7,5 ± 0,2*	6,8 ± 0,3*
		11,4			6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,3	6,1 ± 0,2	6,0 ± 0,3
		Контроль позитивный			6,1 ± 0,4	6,0 ± 0,3	6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,2
		Контроль интактный			6,2 ± 0,3	6,0 ± 0,2	6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,2
5	Содержание холестерина в сыворотке крови (ммоль/л)	57,1	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,3	2,0 ± 0,4*	2,4 ± 0,4*
		11,4			1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,4
		Контроль позитивный			1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3
		Контроль интактный			1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,2
6	Содержание АЛТ в сыворотке крови (ед./л)	57,1	28,1 ± 2,0	29,3 ± 2,2	34,8 ± 2,0	40,0 ± 2,2	55,4 ± 1,3*	63,0 ± 2,0*
		11,4			30,7 ± 2,0	31,1 ± 3,0	29,9 ± 2,2	30,1 ± 3,1
		Контроль позитивный			29,0 ± 2,0	30,0 ± 2,2	28,4 ± 1,8	30,2 ± 2,0
		Контроль интактный			29,1 ± 3,0	30,2 ± 3,1	29,6 ± 3,0	31,4 ± 3,3
7	Содержание АСТ в сыворотке крови (ед./л)	57,1	23,0 ± 1,6	22,5 ± 2,0	24,7 ± 2,2	25,7 ± 3,0	33,1 ± 1,6	41,6 ± 1,7
		11,4			24,2 ± 2,0	24,1 ± 3,1	24,2 ± 1,8	24,1 ± 2,0
		Контроль позитивный			24,1 ± 1,8	24,0 ± 2,0	24,2 ± 2,2	24,0 ± 2,1
		Контроль интактный			24,2 ± 1,6	24,3 ± 2,0	24,0 ± 1,7	23,9 ± 1,6

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $p \leq 0,05$.

повысилась содержание аланинаминотрансферазы и незначительно – содержание аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови. Препарат, вводимый в терапевтической дозе, такого эффекта не вызвал (табл. 4). Очевидно, что Ципрофлоксацин относится к малотоксичным фторхинолонам и назначается при тяжелых инфекциях в максимальной суточной дозе 11,4 мг/кг внутривенно. Длительность курса зависит от тяжести заболевания, что согласуется с данными литературы [1, 2].

Таким образом, экспериментальные исследования раствора Ципрофлоксацина, однократно введенного внутривенно в высокой дозе 77,0 мг/кг, позволили выявить признаки токсичности, клинически малозначимые, но все же созвучные с данными

литературы. Быстрое и полное восстановление активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови положительно характеризует препарат и не позволяет отнести введение препарата в избранной дозе к понятию «передозировка». В то же время установлены признаки токсичности препарата при его многократном внутривенном введении в дозе 57,1 мг/кг, проявившиеся в повышении содержания креатинина, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и общего холестерина в сыворотке крови. Следует отметить факт надёжности терапевтической дозы даже при длительном введении, а дозу 57,1 мг/кг можно отнести к разряду минимально действующих в токсикологическом плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства. – СПб.: Изд-во «Нева», 2006. – С. 97–98.
2. Капранов Н.И., Шабалова А.А., Смиронова У.Ю. и др. Применение Ципрофлоксацина у детей с муковисцидозом // Клинич. фармакология и терапия. – 1994. – № 2. – С. 40–41.
3. Карпов О.И. Проблема кардиотоксичности фторхинолонов в клинической практике // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 453.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией Р.У. Хабриева; 2-е изд-е, перераб. и доп. – М.: ОАА «Медицина», 2005. – 832 с.
5. Ципрофлоксацин. К 10-летию опыта мирового клинического применения антибиотика ципробай (Ципрофлоксацин) фирмы Байер, серия публикаций // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – Вып. 42 (6). – С. 3–48.
6. Шлютер Г. Потенциальные токсикологические эффекты Ципрофлоксацина // Достижения антибиотикотерапии. Ципрофлоксацин. Симпозиум. – М., 1989. – С. 35–37.
7. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles. A review focusing on newer agents // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28, N 2. – P. 352–364.
8. Mandell L.A., Ball P. Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32, N 1. – P. 72–79
9. Thomas R.J. Neurotoxicity of antibacterial therapy // South. Med. J. – 1994. – Vol. 87. – P. 869–874.
10. Prabhakar M., Krahn A.D. Ciprofloxacin-induced acquired long QT syndrome // Heart Rhythm. – 2004. – Vol. 1, N 5. – P. 624–626.

Сведения об авторах

Юшков Антон Геннадьевич – кандидат медицинских наук, врач-травматолог ортопедического отделения клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-44; e-mail: aush79@mail.ru)

Расулов Максуд Мухамеджанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры ГБОУ ВПО «Московский городской педагогический университет»

Стороженко Павел Аркадьевич – член-корреспондент РАН, генеральный директор ГНЦ РФ ФГУП «ГНИИХТЭОС»

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, профессор ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Шульгина Наталья Александровна – заведующая лабораторией метаболизма ксенобиотиков ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Гущина Алла Анатольевна – заведующая лабораторией ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»