

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

## МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕМЕТАБОЛИЗИРОВАННОГО АНТИПИРИНА В МОЧЕ ЧЕЛОВЕКА

А. И. Гоженко, С. И. Долوماتов, Т. Я. Москаленко, Л. В. Якименко, Е. В. Амбросийчук, Е. А. Долوماتова<sup>1</sup>

Представлен метод оценки почечного клиренса антипирина. Работа выполнена на здоровых женщинах репродуктивного возраста. Показано, что величина почечного клиренса нетрансформированного антипирина является значимой, а основные показатели функции почек (диурез, экскреция креатинина) коррелируют с концентрационными показателями вещества в слюне. Установлено, что однократный прием антипирина в дозе 10 мг/кг массы тела не вызывает изменения функции почек у здоровых испытуемых. Фотометрический метод определения антипирина в моче в условиях нагрузки 0,5 % раствором натрия хлорида в количестве 0,5 % от массы тела является чувствительным методом и позволяет дополнить информацию о клиренсе антипирина, полученную по результатам общепризнанных методик.

**Ключевые слова:** антипирин, человек, слюна, почки

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, определение клиренса антипирина у человека является одним из наиболее точных маркеров состояния цитохром Р-450-зависимых монооксигеназных систем гепатоцитов и нефроцитов [1, 2]. Количественные параметры клиренса антипирина принято рассчитывать по временной динамике концентрации вещества в плазме крови или в слюне [3, 4]. Вместе с тем определение концентрации антипирина в крови имеет определенные ограничения, поэтому в ряде случаев отдается предпочтение неинвазивной методике определения клиренса антипирина в слюне. Вместе с тем, с нашей точки зрения, допущение о соответствии концентрации антипирина в слюне и внеклеточной жидкости организма не всегда корректно и может иметь ряд существенных ограничений, связанных с отсутствием общепринятых методов, позволяющих стандартизировать условия сбора образцов. Кроме того, помимо абсолютного и долевого содержания метаболитов антипирина в моче представляет интерес количество нетрансформированного маркера, экскретируемого почками [1].

Целью настоящей работы являлась разработка доступного метода оценки почечного клиренса неметаболизированного антипирина в стандартных условиях.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте принимали участие 2 группы женщин в возрасте 20 – 40 лет, не имеющие хронических соматических заболеваний. 1-я группа испытуемых (22 человека) в 7 ч натощак, после опорожнения мочевого пузыря и сбора одной пробы слюны принимали антипирин в количестве 10 мг на 1 кг массы тела с последующим полосканием ротовой полости водой. В 9 ч испытуемые 1-й группы собирали 2-ю пробу слюны, а затем совместно с женщинами 2-й группы выпивали 0,5 % раствор хло-

рида натрия в объеме 0,5 % от массы тела и находились 60 мин в состоянии покоя в положении сидя. Через час у женщин 1-й группы собирали 3-ю пробу слюны и у всех испытуемых собирали мочу с последующим определением величины диуреза, концентрации креатинина мочи фотометрическим методом ( $\lambda = 520$  нм) по реакции с пикриновой кислотой на СФ-46 (Россия), концентрации белка мочи фотометрическим методом ( $\lambda = 590$  нм) по реакции с сульфосалициловой кислотой на КФК-3 (Россия), осмоляльности мочи криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), а также концентрации антипирина в моче и в слюне фотометрическим методом ( $\lambda = 350$  нм) на СФ-46 по реакции с нитритом натрия. В дальнейшем пробы слюны у женщин 1-й группы собирали с интервалом в 1 ч на протяжении 2 ч. На основе определенных концентраций веществ мочи и показателей диуреза рассчитывали экскреции веществ за 1 ч. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента, проведен расчет коэффициентов линейной корреляции.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице представлены показатели, характеризующие деятельность почек двух групп испытуемых в условиях водно-солевой нагрузки. Нами не выявлено статистически значимых межгрупповых отличий по всем определяемым показателям, характеризующим функцию почек. Концентрация антипирина в слюне здоровых женщин после приема группы препарата наиболее высокой зарегистрирована в пробе слюны, полученной через 2 ч после нагрузки антипирином ( $12,45 \pm 0,59$  мкг на 1 мл слюны). В пробах слюны, полученных через 3, 4 и 5 ч после приема препарата мы отмечали снижение концентрации антипирина,  $11,31 \pm 0,47$  мкг на 1 мл слюны;  $9,92 \pm 0,47$  ( $p < 0,05$ ) и  $8,62 \pm 0,54$  мкг на 1 мл слюны ( $p < 0,01$ ) соответственно. Корреляционный анализ концентрационных показателей антипирина в 3 пробе слюны и параметров функции почек в условиях водно-солевой нагрузки показал наличие положительной взаимосвязи между содержанием антипирина в данной пробе и почечной экскрецией неметаболизированного антипирина

<sup>1</sup> Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Одесса, Украина, 65026, Валиховский пер., 2.

**Показатели функции почек здоровых испытуемых в условиях водно-солевой нагрузки и приеме антипирина внутрь ( $M \pm m$ )**

Показатель	Водно-солевая нагрузка + антипирин $n = 22$	Водно-солевая нагрузка $n = 15$
Диурез, мл/ч	141 ± 19	140 ± 27
Креатинин мочи, ммоль/л	9,1 ± 0,9	10,5 ± 1,9
Экскреция креатинина, ммоль/ч	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2
Белок мочи, мг/л	18,5 ± 2,2	17 ± 3
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	656 ± 58	609 ± 47
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	75 ± 8	71 ± 10
Концентрация антипирина в моче, мг/л	23,6 ± 2,7	—
Экскреция антипирина, мг/ч	3,99 ± 0,7	—

**Примечание.**  $n$  — число обследованных.

( $r = 0,47$ ), величиной диуреза ( $r = 0,47$ ) и экскрецией креатинина ( $r = 0,69$ ). Почечная экскреция антипирина также имела положительный коэффициент корреляции с показателем экскреции креатинина ( $r = 0,73$ ). Коэффициент корреляции содержания антипирина в слюне во всех 4-х пробах также характеризовался положительным знаком при величине не менее 0,62.

Из литературы следует, что основным местом метаболических превращений антипирина являются монооксигеназные системы гепатоцитов. Вследствие биотрансформации препарата образуются главным образом два вещества — 3-гидроксиметил-антипирин и 4-гидрокси-антипирин, на долю которых приходится около 70 % конечных продуктов метаболизма антипирина. Однако в норме 2–5 % препарата экскретируется в неизменном виде [1]. Фотометрически антипирин определяется в форме 4-нитрозоантипирина, который образуется в кислой среде в реакции с нитритом натрия [5]. Анализ функции почек испытуемых, получавших антипирин, в условиях водно-солевой нагрузки не выявил существенных отличий по сравнению с контрольной группой, что дает нам основание сделать вывод о незначительном влиянии антипирина на функцию почек при однократном приеме. Полученные нами данные показывают, что у здорового человека в условиях водно-солевой нагрузки почечная экскреция нетрансформированного антипирина колеблется в пределах 2,5–4,5 мг за 1 ч, что составляет в среднем 0,8 % от введенного количества вещества. Следует отметить, что величина экскреции антипирина с мочой в

условиях применяемой водно-солевой нагрузки является достаточно стабильным показателем, в значительной мере определяемым величиной экскреции креатинина, а, следовательно, скоростью клубочковой фильтрации. Аргументом в пользу таких рассуждений является положительная корреляция между экскрециями креатинина и антипирина. Положительный коэффициент корреляции между экскрецией креатинина и концентрацией антипирина в 3-й пробе слюны, по нашему мнению, скорее обусловлен состоянием водовыделительной функции почек и в меньшей мере биотрансформацией субстрата монооксигеназными системами организма. На это указывает положительная взаимосвязь экскреции антипирина с величиной диуреза в условиях нагрузочной пробы. Как правило, исследования клиренса антипирина у человека проводятся на протяжении не менее 12 ч. При этом, нами не найдено сообщений о необходимости нормирования поступления воды в ходе исследований. В тоже время наши результаты показывают, что величина почечного клиренса нетрансформированного антипирина является довольно значимой, а основные показатели функции почек (диурез, экскреция креатинина) коррелируют с концентрационными показателями вещества в слюне.

## ВЫВОДЫ

1. Однократный прием антипирина в дозе 10 мг на 1 кг веса тела не вызывает изменений функции почек у здоровых испытуемых.
2. Фотометрический метод определения антипирина в моче, в условиях нагрузки 0,5 % раствором хлорида натрия в количестве 0,5 % от веса тела является чувствительным методом и позволяет существенно дополнить информацию о клиренсе антипирина, рассчитанную по результатам общепризнанных методик.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Б. Заводник, П. И. Лукиенко, М. И. Бушма, *Фармакол. и токсикол.*, **52**, 95–99 (1989).
2. А. И. Хазанов, *Функциональная диагностика болезней печени*, Медицина, Москва (1988).
3. С. В. Неделькина, И. И. Дианова, Р. С. Субботина, Р. И. Салганик, *Вопр. мед. хим.*, **23**, 844–847 (1977).
4. Г. У. Асымбекова, *Акуш. и гин.*, № 2, 19–22 (1995).
5. В. С. Асатиани, *Биохимическая фотометрия*, Изд. АН СССР, Москва (1957).

Поступила 11.01.02

## DETERMINATION OF NONMETABOLIZED ANTIPYRINE IN HUMAN URINE

A. I. Gozhenko, S. I. Dolomatov, T. Ya. Moskalenko, L. V. Yakimenko, E. V. Ambrosichuk, and E. A. Dolomatova

Department of General and Clinical Pathophysiology, Odessa State Medical University, Valikhovskii per. 2, 65026 Odessa, Ukraine

A method for evaluating the renal clearance of antipyrine is proposed. The analyses were performed for a group of healthy females of reproductive age. The renal clearance of nontransformed antipyrine is found to be significant and the basic indices of renal activity (diuresis, creatinine excretion) are correlated with the drug concentration in saliva. A single administration of antipyrine in a dose of 10 mg/kg does not influence the renal function of healthy volunteers. The proposed photometric method of antipyrine determination in urine (under the conditions of loading with 0.5 % NaCl solution at an amount of 0.5 % of body weight) is sufficiently sensitive and provides information about the renal clearance of antipyrine, offering an important supplement to the data obtained by conventional methods.