

УДК 616.36-07:616.24-002.5

## ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТОКСИЦИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ПОМОЩИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНТИПИРИНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

© 2006 г. В.В. Хоронько, В.Т. Чубарян

*Цель работы* – оценка чувствительности антипириновой пробы в определении индуцирующего действия таких препаратов, как рифампицин, на метаболизирующие ферменты гепатоцитов в сравнении с другими функциональными пробами (билирубин, активность аминотрансфераз и т.д.).

Применение противотуберкулезных препаратов связано с изменением детоксицирующей функции печени и состояния ферментов микросомального окисления лекарственных средств [1, 2], которое можно изучить с помощью оценки фармакокинетики антипирина. Определение элиминации антипирина служит непрямым методом выявления активности цитохром Р-450-зависимой системы ферментов эндоплазматического ретикулаума печени [3].

*Материал и методы.* Объектом исследования были 36 больных с впервые обнаруженным туберкулезом легких без сопутствующих хронических заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта. Больные были разделены на две группы: в 1-й больные получали химиотерапию, включающую прием изониазида (600 мг) в комбинации со стрептомицином (1,0 г внутримышечно) и этамбутолом (20 мг/кг веса); во 2-й 18 больных лечились комбинацией изониазида (600 мг перорально), рифампицина (600 мг перорально) и стрептомицином (1,0 г внутримышечно). Антипириновую пробу проводили по методике, изложенной в работах [3, 4]. В качестве биологической жидкости использовали слюну. Антипирин давали внутрь в дозе 1,0 г. Пробы слюны отбирали 6 раз в сут (через 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч), параллельно у больных определяли активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и билирубин. Параметры фармакокинетики выявляли в соответствии с работой [5].

*Результаты.* В 1-й группе были получены следующие результаты фармакокинетического исследования антипирина:  $C_0 = 4,31 \pm 0,19$  мкг/мл,  $T_{1/2} = 13,07 \pm 0,14$  ч,  $AUC = 75,23 \pm 3,66$  мкг·ч/мл,  $CL = 15,0 \pm 1,79$  мл/мин. Результаты биохимического исследования функции печени больных этой группы:  $АЛТ = 0,31 \pm 0,05$ ;  $АСТ = 0,29 \pm 0,03$ ; билирубин =  $7,5 \pm 0,73$  мкмоль/л.

У больных 2-й группы, в схему лечения которых входил рифампицин, были получены следующие результаты фармакокинетического ис-

следования антипирина:  $C_0 = 4,07 \pm 0,36$  мкг/мл,  $T_{1/2} = 9,03 \pm 0,11$  ч,  $AUC = 55,59 \pm 2,06$  мкг·ч/мл,  $CL = 20,93 \pm 0,53$  мл/мин. Биохимическое исследование (функционального состояния печени дало следующие результаты:  $АЛТ = 0,54 \pm 0,09$ ;  $АСТ = 0,32 \pm 0,04$ ; билирубин =  $8,59 \pm 0,88$  мкмоль/л. Полученные данные демонстрируют заметное изменение во 2-й группе фармакокинетических показателей антипирина: снижение значений периода полувыведения препарата в среднем с 13,07 до 9,03 ч, площади под фармакокинетической кривой и увеличение почти в 1,5 раза величины клиренса антипирина с 15,06 до 20,93 мл/мин. Показатели  $C_0$  и  $V_d$  в двух группах практически не отличались.

Изменение величин фармакокинетических показателей у больных 2-й группы объясняется индукцией ферментных систем монооксигеназ эндоплазматического ретикулаума гепатоцитов под действием рифампицина. Данный факт мобилизации микросомальных оксигеназ печени под влиянием такого сильного индуктора, как рифампицин, следует рассматривать в качестве фактора риска возникновения гепатотоксических эффектов при длительной химиотерапии, включающей комбинацию изониазида и рифампицина.

### Выводы

1. Корреляция величин клиренса антипирина с уровнем АЛТ, АСТ и билирубина является показателем активности детоксицирующей функции печени.

2. Оценка величин клиренса антипирина может быть использована для коррекции оптимизации режима введения противотуберкулезных средств и оптимизации лечения.

3. Совместное использование рифампицина с другими противотуберкулезными препаратами приводило к снижению клиренса антипирина, что можно объяснить ухудшением детоксицирующей функции печени.

### Литература

1. Younossian B. et al. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 26(3). P. 462–464.
2. Lee B.H. et al. Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carrier State and Hepatotoxicity During Antituberculosis // Chemotherapy Chest. 2005. Vol. 127(4). P. 1304–1311.

3. *Danhof M., Teunissen M.W.E.* Antipyrine as a model drug to assess oxidative drug metabolizing activity in man // *Pharmacy International*. 1984. Vol. 5. № 1. P. 11–15.

4. *Brooks P.M., Bell M.A., Burns J.* Salivary Antipyrine Half-Life: a Useful Measure of Hepatic

Drug Metabolism // *British J. of Clinical Pharmacy*. 1976. Vol. 3. P. 945–946.

5. *Каркищенко Н.Н.* и др. Фармакокинетика. Ростов н/Д, 2001.