

Иванова Е.В.

К биотрансформации и фармакокинетике пиримидинов

Актуальность темы. Осложнения, возникающие при применении пиримидинов (стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, алопеция, лихорадка, снижение веса, диарея, мозжечковая атаксия, сопор и др.) сопровождаются у некоторых больных высокими концентрациями в моче урацила и тимидина, а в крови - метаболитов пиримидина. По-видимому, причиной развития осложнений при лечении пиримидинами является наследственная низкая активность ДГТДГ. Diasio и соавт. (1988) показали, что низкая активность ДПДГ наследуется по аутосомному рецессивному типу.

Цель исследования. Изучить биотрансформацию и фармакокинетику пиримидинов на примере утолпекса (уридина) в эксперименте на мышах.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на белых нелинейных крысах-самцах весом 150-200 г. Животные содержались в условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Животные были разделены на две группы: контроль и группа животных, которым вводился препарат утолпекс в дозе 12 мг/кг внутрибрюшинно. Забор крови производили через 15 и 30 минут после введения, а также через 6 часов, с целью определения концентрации препарата в крови. Для определения концентрации препарата в мозге животных декапитировались.

Результаты. Анализируя связи фармакокинетики и фармакодинамики уридина нами обнаружено, что при внутрибрюшинном введении крысам уридина в дозе 12 мг/кг максимальная концентрация его в крови отмечалась через 15 **мин.** после введения и достигала $115,33 \pm 3,2$ мкг/мл. Максимальная концентрация уридина в свободной форме в мозге наблюдалась на 30 минуте после введения и составляла $3,65 \pm 0,69$ мкг/г ткани.

Наибольшее накопление химически связанного уридина наступало значительно позже - через 6 часов после введения и достигало $2,7 \pm 0,19$ мкг/г ткани.

Для выявления степени связи между показателями различных типов исследований использовали вычисление коэффициента корреляции и параметров уравнения линейной регрессии для параметрических показателей, а для выявления связи между непараметрическими характеристиками применялся коэффициент ассоциации Юла в рамках четырехпольной статистической таблицы.

Одной из важных характеристик при анализе ФК веществ является их клиренс, поскольку он является интегральной характеристикой процессов элиминации препаратов из организма. Следует отметить, что клиренс уридина из плазмы крови составлял 0,615 л/час-кг.

По величине наблюдаемого эффекта (E) две компоненты (E1 и E2) эффекта были рассчитаны с помощью использования программы нелинейной регрессии НУР, которая позволила получить соответствующие параметры C1, Emax1, C2, Emax2. Таким образом, концентрация препарата в плазме крови, соответствующая 50% максимального эффекта (C_{ss50}) для эффекторного центра, описывающего уменьшение эффекта, составила E1 = 449,17 и C1 50% = 5,390 мкг/мл, а для эффекторного центра, приводящего к увеличению эффекта с помощью согласования ФК и ФД данных программой НУР и составила E2 = 377,85 и C2 50% = 2,02 мкг/мл.

Выводы. Установлена константа скоростей поглощения уридина из места введения (ка) в плазму крови после внутрибрюшинного введения, которая составила 7,23 1/ч. Клиренс уридина составил 0,615 л/(час кг).