

Анализ фармакокинетических параметров ацетилсалициловой кислоты для прогнозирования возможных нефротоксических эффектов

*Л. М. Красных¹, О. А. Горошко¹, Г. Ф. Василенко¹, Г. И. Городецкая¹, В. В. Смирнов^{1,2}, Т. А. Родина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ацетилсалициловая кислота, дозозависимо могут оказывать нефротоксическое действие. Изучение фармакокинетики препаратов ацетилсалициловой кислоты будет способствовать своевременному выявлению и коррекции нарушений в организме, вызванных применением этого лекарственного средства. **Цель работы:** оценка возможного нефротоксического действия ацетилсалициловой кислоты после однократного перорального приема препарата в дозе 75 мг путем анализа фармакокинетических параметров. **Материалы и методы:** в исследовании принимали участие 24 здоровых добровольца, которые получили ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг (таблетки) внутрь однократно. Измерение активного метаболита ацетилсалициловой кислоты — салициловой кислоты в плазме крови проводили методом ВЭЖХ/МС на жидкостном хроматографе Agilent 1200, оснащенный tandemным масс-спектрометром Agilent 6140. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Agilent Eclipse XDB-C18 (4,6 мм × 150 мм; 5,0 мкм). Методика определения была валидирована. На основании полученных результатов рассчитывали фармакокинетические параметры C_{max} (максимальная концентрация), T_{max} (время достижения максимальной концентрации), $T_{1/2}$ (период полувыведения препарата), AUC_{0-t} (площадь под фармакокинетической кривой от 0 до последней точки экспериментальной кривой), $AUC_{0-\infty}$ (общая площадь под фармакокинетической кривой от 0 до ∞), MRT (среднее время удерживания препарата в крови), K_{el} (константа элиминации), Cl/F (общий клиренс), V_d/F (кажущийся объем распределения). Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistics (22.0.0.0). **Результаты:** установлено, что $T_{1/2}$ салициловой кислоты в плазме крови составил $1,6 \pm 0,5$ ч. При этом C_{max} составила $4523,0 \pm 725,0$ нг/мл, а время ее достижения — $0,98 \pm 0,4$ ч. Величина AUC_{0-t} составила $16183,0 \pm 3823,0$ нг×ч/мл, V_d/F $12,0 \pm 3,1$ л/кг, а MRT $2,9 \pm 0,6$ ч. **Выводы:** анализ фармакокинетических параметров показал высокую скорость всасывания, интенсивное распределение и умеренную скорость элиминации салициловой кислоты (основного метаболита ацетилсалициловой кислоты) в организме, что свидетельствует о низком риске нефротоксических проявлений при применении препарата в исследуемой дозе.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; салициловая кислота; ВЭЖХ/МС; фармакокинетические параметры; нефротоксичность

Для цитирования: Красных ЛМ, Горошко ОА, Василенко ГФ, Городецкая ГИ, Смирнов ВВ, Родина ТА. Анализ фармакокинетических параметров ацетилсалициловой кислоты для прогнозирования возможных нефротоксических эффектов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):209–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-209-215>

***Контактное лицо:** Красных Людмила Михайловна; krasnuyh@expmed.ru

Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Acetylsalicylic Acid for Prediction of Potential Nephrotoxic Effects

*L. M. Krasnykh¹, O. A. Goroshko¹, G. F. Vasilenko¹, G. I. Gorodetskaya¹, V. V. Smirnov^{1,2}, T. A. Rodina¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including acetylsalicylic acid, can have a dose-dependent nephrotoxic effect. The study of the pharmacokinetics of acetylsalicylic acid products will contribute to timely detection and correction of side effects caused by this medicinal product. **The aim of the study** was to evaluate potential nephrotoxic effects following a single oral administration of 75 mg of acetylsalicylic acid, based on the analysis of the pharmacokinetic parameters. **Materials and methods:** the study involved 24 healthy volunteers who received 75 mg of acetylsalicylic acid (tablets) once orally. The measurement of the active metabolite of acetylsalicylic acid—salicylic acid—in blood plasma was performed by HPLC/MS using an Agilent 1200 liquid chromatography system coupled to an Agilent 6140 tandem mass spectrometer. Agilent Eclipse XDB-C18 column (4.6 mm×150 mm; 5.0 μm) was used for chromatographic separation. The test procedure used in the study was validated. The results obtained were used to calculate the pharmacokinetic parameters: C_{max} (maximum concentration), T_{max} (time to maximum concentration), $T_{1/2}$ (half-life of the drug), AUC_{0-t} (area under the pharmacokinetic curve from 0 to the last time point of the curve), $AUC_{0-\infty}$ (total area under the pharmacokinetic curve from 0 to ∞), MRT (mean residence time of the drug

in the blood), K_{el} (elimination rate constant), Cl/F (total clearance), V_d/F (apparent volume of distribution). The Statistics (22.0.0.0) software was used for statistical processing of the results. **Results:** $T_{1/2}$ of salicylic acid in blood plasma was determined to be 1.6 ± 0.5 h, C_{max} was 4523.0 ± 725.0 ng/mL, and T_{max} was 0.98 ± 0.4 h. AUC_{0-t} was equal to 16183.0 ± 3823.0 ng \times h/m, V_d/F was 12.0 ± 3.1 L/kg, and MRT was 2.9 ± 0.6 h. **Conclusions:** the analysis of the pharmacokinetic parameters demonstrated a high absorption rate, intensive distribution, and moderate elimination rate of salicylic acid (the main metabolite of acetylsalicylic acid), indicating a low risk of nephrotoxic effects associated with the studied dose of the drug.

Key words: acetylsalicylic acid; salicylic acid; HPLC/MS; pharmacokinetic parameters; nephrotoxicity

For citation: Krasnykh LM, Goroshko OA, Vasilenko GF, Gorodetskaya GI, Smirnov VV, Rodina TA. Analysis of pharmacokinetic parameters of acetylsalicylic acid for prediction of potential nephrotoxic effects. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):209–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-209-215>

*Corresponding author: Lyudmila M. Krasnykh; krasnyh@expmed.ru

От 14 до 26% лекарственных средств, применяемых в клинической практике, могут оказывать нефротоксическое действие и являться причиной развития острого повреждения почек и хронической болезни почек [1]. Проявление нефротоксичности лекарственных средств имеет широкий спектр, что связано с индивидуальными механизмами действия препаратов и их действием на различные сегменты нефрона. Признанными мишенями токсического действия лекарственных средств являются клубочки и канальцы, их повреждение может приводить к острым или хроническим функциональным изменениям в почечной ткани [2, 3]. Факторами риска развития токсических эффектов в отношении почек, помимо применения ряда препаратов, являются пожилой возраст, женский пол, наличие острой или хронической почечной патологии, сердечная и печеночная недостаточность [4].

Наиболее часто с нефротоксичностью ассоциировано применение диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5, 6]. Осложнения, связанные с нарушением функции почек, отмечают у 1–4% пациентов, регулярно принимающих НПВП [7]. Риск развития острого интерстициального нефрита при применении НПВП составляет 1,6–2,2%, а для пациентов старше 66 лет — до 13,3% [8]. Риск возникновения нефротоксичности возрастает при использовании высоких доз препаратов этой группы, что подтверждено рядом исследований [4, 9, 10].

Ацетилсалициловая кислота (АСК), относящаяся к группе НПВП, также потенциально может вызывать осложнения со стороны почек [5]. Применение этого препарата участилось на фоне пандемии COVID-19. АСК является самым доступным антиагрегантом, который рекомендован к применению в соответствии с протоколом лечения COVID-19¹ для профилактики диффузного тромбообразования. АСК широко используется также для профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [5, 6].

Для достижения антиагрегантного эффекта применяют низкие дозы препарата (суточная терапевтическая доза составляет не более 300 мг) в основном при сердечно-сосудистых заболеваниях для профилактики тромбообразования. Одновременно с антиагрегантным препаратом оказывает жаропонижающее и противовоспалительное действие, его назначают при простудных и других инфекционно-воспалительных заболеваниях в более высоких дозах (350–1000 мг/сут) [11].

Механизм антиагрегантного действия АСК основан на ингибировании циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) с последующим торможением биосинтеза простаноидов из арахидоновой кислоты, в частности тромбоксана А₂, и на подавлении агрегации тромбоцитов. При применении АСК в высоких дозах (более 350 мг/сут) одним из основных механизмов действия является угнетение действия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), отвечающей за синтез простаглиннов, за счет чего проявляется противовоспалительная активность лекарственного средства. Блокирование ЦОГ-2 может приводить к развитию неблагоприятных последствий, в том числе к повреждению почечных тканей [12]. Кроме того, АСК активно связывается с альбумином (>90%), что может привести к увеличению риска развития нежелательных реакций у пациентов при состояниях, сопровождающихся сниженным количеством альбумина [5].

Для выявления риска лекарственных поражений почек применяют различные способы. Оценку нефротоксичности лекарственных средств *in vitro* проводят, используя экспериментальную модель клеточной линии проксимальных почечных канальцев человека НРТС [13]. Исследования и прогнозирование нефротоксичности *in vivo* осуществляют путем измерения биомаркеров почечной функции, путем выявления генетической предрасположенности пациентов, а также при изучении фармакокинетики препаратов [3, 14].

АСК подвергается быстрому гидролизу в печени и выводится путем активной секреции в канальцах почек в виде салициловой кислоты (60%) и ее метаболитов, поэтому период полувыведения ($T_{1/2}$) АСК

¹ Хрипун АИ, ред. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. государственной системы здравоохранения города Москвы.

короткий — не более 15–20 мин. $T_{1/2}$ салициловой кислоты более длительный и при приеме небольших доз может составлять до 2 ч [11, 15]. Отметим, что фармакокинетические параметры салицилатов являются дозозависимыми: при приеме небольших доз $T_{1/2}$ составляет 1,5–3 ч, с увеличением дозы он может возрастать до 15–30 ч [16]. На такие особенности фармакокинетики АСК следует обратить внимание в связи с возможным назначением этого препарата лицам, входящим в группу риска развития лекарственной нефротоксичности.

Для контроля возможного развития нежелательных реакций со стороны почек при применении АСК рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг. Необходимость мониторинга функциональных показателей почек при использовании НПВП отмечена в национальных российских рекомендациях². На риск возникновения почечной патологии, в том числе лекарственно-индуцированного тубулоинтерстициального нефрита, указывают такие фармакокинетические параметры, как снижение клиренса препарата и увеличение времени его элиминации [16, 17]. Результаты анализа фармакокинетических параметров позволяют оптимизировать дозу препарата, своевременно выявить и скорректировать возможные нарушения в организме, вызванные его применением.

Цель работы — оценка возможного нефротоксического действия ацетилсалициловой кислоты после однократного перорального приема препарата в дозе 75 мг путем анализа фармакокинетических параметров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В фармакокинетическом исследовании принимали участие здоровые добровольцы ($n = 24$) в возрасте от 18 до 45 лет после информированного согласия на участие в исследованиях и подписания соответствующего документа об информированном согласии, а также проведения медицинского обследования. Научно-исследовательская работа проводилась на базе ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ», исследование было одобрено Медицинским этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ». Дизайн исследования соответствовал установленным в Российской Федерации требованиям «Надлежащей клинической практики»³.

В скрининговое обследование здоровых добровольцев включено получение демографических данных, данных медицинского и медикаментозного анамнеза, проведение физикального осмотра, включающего измерение роста и массы тела,

основных жизненных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений), регистрацию электрокардиограммы, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением концентраций глюкозы, общего билирубина, креатинина, активности печеночных аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) и щелочной фосфатазы.

Все 24 добровольца получили АСК в дозе 75 мг однократно перорально (таблетки по 75 мг). Выбор дозировки для исследования основан на достижении оптимального профилактического антиагрегационного эффекта при приеме препарата в такой дозе [11].

Отбор образцов крови осуществляли до приема препарата и через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24 ч после приема препарата. Образцы крови помещали в пробирки с гепарином и выдерживали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем образцы крови центрифугировали (3000 об/мин в течение 10 мин), отделенную плазму помещали в маркированные пробирки и хранили при температуре -35°C до момента подготовки проб к анализу.

АСК быстро метаболизируется в организме, ее концентрация в образцах плазмы крови очень низкая, поэтому в данном исследовании проводили количественное измерение ее активного метаболита — салициловой кислоты. Субстанция салициловой кислоты (Sigma-Aldrich, CAS Number 69-72-7), предоставленная для анализа, имела степень чистоты 99,9%. Используемые реактивы были аналитического качества: ацетонитрил (Fisher Chemical, Бельгия), муравьиная кислота (Fluka, Германия), метанол (J. T. Baker, Польша), деионизированная вода (электросопротивление 18,2 МОм \times см).

Измерение концентрации салициловой кислоты в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ/МС) с использованием программного обеспечения ChemStation (Agilent, США). Проведена валидация методики.

Пробоподготовку осуществляли методом осаждения белков. В центрифужные пробирки типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл вносили 250 мкл исследуемого образца плазмы крови, затем к нему добавляли 500 мкл ацетонитрила, перемешивали на встряхивателе типа «Вортекс» в течение 10 с, далее центрифугировали в течение 10 мин при 13200 об/мин. Полученный супернатант переносили в хроматографические виалы и анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США), оснащенный tandemным масс-спектрометром Agilent 6140 (США). Хроматографическое

² Насонов ЕЛ, ред. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

³ ГОСТ Р ИСО 14155–2014. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика. М.: Стандартинформ; 2015.

Таблица 1. Валидационные параметры методики определения салициловой кислоты в плазме крови
Table 1. Validation of the test procedure for determination of salicylic acid in blood plasma

Параметр	Значение
Линейность и аналитическая область, нг/мл	25–5000
Уравнение регрессии	$Y = 3,52 \times X + 1,64$
Коэффициент корреляции r	0,998
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	2,6–11,7
Точность, %	0,5–6,9
Прецизионность, %	2,1–8,0
Нижний предел количественного определения (НПКО), нг/мл	25

Примечание. Y — площадь пика исследуемого вещества; X — концентрация исследуемого вещества.
Note. Y is the peak area of the test substance; X is the concentration of the test substance.

разделение осуществляли на колонке Agilent Eclipse XDB-C18 (4,6 мм×150 мм; 5,0 мкм). Подвижная фаза: элюент А — 0,1% муравьиная кислота, элюент В — ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой. Анализ выполняли в изократическом режиме элюирования. Детектирование салициловой кислоты проводили в режиме химической ионизации с электроспреем (APCI-ES) по отрицательно заряженному молекулярному ион-радикалу с m/z 137,1. Обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения ChemStation 1701 (Agilent, США). Относительная ошибка определения салициловой кислоты в плазме крови не превышала 15%, что соответствовало критериям приемлемости.

На основании полученных результатов измерения концентрации салициловой кислоты в плазме крови были вычислены следующие фармакокинетические параметры: C_{max} (максимальная концентрация), T_{max} (время достижения максимальной концентрации), $T_{1/2}$ (период полувыведения препарата), AUC_{0-t} (площадь под фармакокинетической кривой от 0 до последней точки экспериментальной кривой), $AUC_{0-\infty}$ (общая площадь под фармакокинетической кривой от 0 до ∞), MRT (среднее время удерживания препарата в крови), K_{el} (константа элиминации), Cl/F (общий клиренс), V_d/F (кажущийся объем распределения). Расчет проводили в программе R.Project version 4.0.5.

Статистические параметры — среднее арифметическое (Mean), среднее геометрическое (GMean), стандартное отклонение (SD), медиана (Median), коэффициент вариации (CV) — рассчитывали с использованием программы Statistics (22.0.0.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Валидацию методики количественного определения салициловой кислоты в плазме крови проводили в соответствии с Руководством по экспертизе лекарственных средств⁴. Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы крови с добавками известных количеств салициловой

кислоты. Между концентрациями определяемых веществ и площадями хроматографических пиков выявлена линейная зависимость в интервале 25–5000 нг/мл. Нижний предел количественного определения салициловой кислоты составил 25 нг/мл.

Валидационные параметры методики отвечали всем установленным критериям приемлемости (табл. 1).

Была подтверждена стабильность анализов в плазме крови: краткосрочная (пробы приготовлены в течение рабочего дня), долгосрочная стабильность (при хранении в течение 42 сут при температуре -35°C), стабильность в процессе заморозки-разморозки, исследуемых веществ на нижнем и верхнем уровнях концентраций. Образцы выдерживали три цикла заморозки-разморозки. Площадь пиков при повторных анализах при исследовании всех вариантов стабильности не менялась более чем на 10%.

Усредненные фармакокинетические кривые салициловой кислоты в плазме крови после однократного приема АСК представлены на рисунке 1.

Представленный усредненный фармакокинетический профиль (рис. 1) показывает, что АСК довольно быстро метаболизируется, и через 0,25 ч в плазме крови определяется салициловая кислота в концентрации $1785,0 \pm 194,0$ нг/мл. Максимальная концентрация салициловой кислоты в плазме крови достигается уже через 1 ч и в среднем составляет $4415,0 \pm 782,0$ нг/мл. Далее наблюдается постепенное снижение концентрации исследуемого вещества, и к 12 ч эксперимента в крови определяются незначительное количество салициловой кислоты — $25,1 \pm 2,0$ нг/мл.

Фармакокинетические параметры рассчитывали по полученным экспериментальным данным на основе однокамерной модели с всасыванием (табл. 2).

Анализ фармакокинетических параметров салициловой кислоты после однократного приема исследуемого препарата в дозе 75 мг показал, что AUC_{0-t} составила $16183,0 \pm 3823,0$ нг×ч/м. Соотношение

⁴ Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

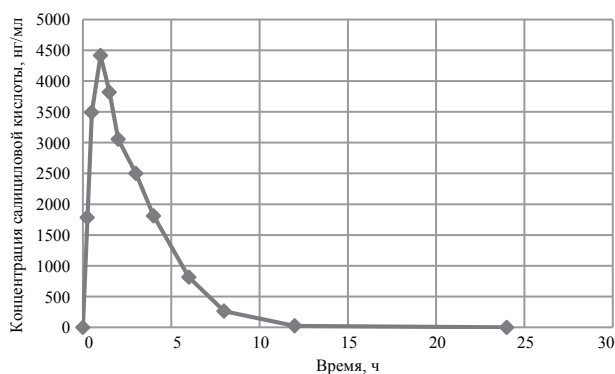


Рис. 1. Усредненный фармакокинетический профиль салициловой кислоты в плазме крови здоровых добровольцев ($n = 24$) после однократного приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг

Fig. 1. The average pharmacokinetic profile of salicylic acid in the blood plasma of healthy volunteers ($n = 24$) after a single 75 mg dose of acetylsalicylic acid

значений AUC_{0-t} с общим $AUC_{0-\infty}$ составило для препарата 99,6% при установленном критерии не менее 80%, что свидетельствует о том, что длительность наблюдения являлась достаточной.

Скорость всасывания характеризуется таким параметром, как отношение максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой (C_{max}/AUC_{0-t}). Анализ фазы всасывания показал, что расчетное значение C_{max}/AUC_{0-t} составило $0,28 \pm 0,07$, что свидетельствует о достаточно быстром всасывании препарата из желудочно-кишечного тракта.

Параметром, характеризующим степень проникновения лекарственного вещества в ткани и отражающим степень его связывания в организме, является кажущийся объем распределения (V_d/F). Его величина после перорального приема препарата в дозе 75 мг составила $12,0 \pm 3,1$ л/кг. В данном случае величина V_d/F указывает

на то, что салициловая кислота интенсивно проникает во все жидкие среды организма и ткани.

$T_{1/2}$ салициловой кислоты в плазме крови составил $1,6 \pm 0,5$ ч, MRT составило $2,9 \pm 0,6$ ч. При этом C_{max} составила $4523,0 \pm 725,0$ нг/мл, а время ее достижения — $0,98 \pm 0,4$ ч. Анализ кинетических параметров позволяет заключить, что салициловая кислота слабо удерживается и достаточно быстро выводится из организма, на что также указывает среднее значение K_{el} из плазмы крови, которое составило $0,47 \pm 0,15$ ч⁻¹. В целом это свидетельствует об умеренной скорости как всасывания, так и выведения салициловой кислоты при приеме АСК в низкой дозе 75 мг.

Полученные фармакокинетические параметры существенно не отличаются от данных, опубликованных ранее в литературе [11, 16, 18].

При патологии почек, в том числе лекарственно-индуцированной, изменяется характер распределения лекарственного препарата в организме — уменьшается системный клиренс препарата, его почечное выведение, связь с белками и распределение в тканях [19].

Повышение уровня креатинина также может свидетельствовать о наличии патологий, в том числе почечной недостаточности, и о воздействии нефротоксических веществ. Анализ результатов проведенного нами скринингового исследования уровня эндогенного креатинина в плазме крови показал отсутствие существенного изменения этого показателя: до приема АСК он составлял 77 ± 11 мкмоль/л, после приема препарата — 73 ± 15 мкмоль/л (при норме 62–90 мкмоль/л). Полученные данные демонстрируют отсутствие выраженных изменений функции почек.

Расчитанные фармакокинетические параметры свидетельствуют о том, что однократный прием АСК в исследуемой дозе не влиял на лекарственное распределение в тканях, не снижал

Таблица 2. Значения усредненных фармакокинетических параметров салициловой кислоты после однократного приема внутрь исследуемого препарата (ацетилсалициловой кислоты) в дозе 75 мг здоровыми добровольцами

Table 2. Average pharmacokinetic parameters of salicylic acid following a single oral administration of 75 mg of the studied drug (acetylsalicylic acid) to healthy volunteers

Статистические параметры	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	AUC_{0-t} , нг×ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	$T_{1/2}$, ч	K_{el} , ч ⁻¹	V_d/F , л	MRT , ч	Cl/F , л/ч
Mean	4523	0,98	16183	16234	1,6	0,47	12	2,9	4,6
GMean	4437	0,90	14719	15702	1,4	0,45	9,5	2,6	4,1
SD	725	0,40	3823	4071	0,5	0,15	3,1	0,6	0,9
CV	28	39	27	29	32	21	26	20	12
Median	4749	1,00	14 032	14 984	1,3	0,43	9,5	2,7	4,2

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой от 0 до последней точки экспериментальной кривой; $AUC_{0-\infty}$ — общая площадь под фармакокинетической кривой от 0 до ∞ ; $T_{1/2}$ — период полувыведения препарата; K_{el} — константа элиминации; V_d/F — кажущийся объем распределения; MRT — среднее время удерживания препарата в крови; Cl/F — общий клиренс; Mean — среднее арифметическое; GMean — среднее геометрическое; SD — стандартное отклонение; CV — коэффициент вариации; Median — медиана.

Note. C_{max} — maximum concentration; T_{max} — time to maximum concentration; AUC_{0-t} — area under the pharmacokinetic curve from 0 to the last point of the experimental curve; $AUC_{0-\infty}$ — total area under the pharmacokinetic curve from 0 to ∞ ; $T_{1/2}$ — half-life of the drug; K_{el} — elimination rate constant; V_d/F — apparent volume of distribution; MRT — mean residence time of the drug in the blood; Cl/F — total clearance; Mean — arithmetic mean; GMean — geometric mean; SD — standard deviation; CV — coefficient of variation.

системный клиренс препарата, не влиял на почечное выведение, связь с белками и распределение в тканях. Таким образом, мы пришли к выводу, что однократный пероральный прием 75 мг АСК не сопровождался нефротоксическими проявлениями. Представленные в работе [9] данные также свидетельствуют о том, что низкие дозы АСК не оказывают нефротоксического действия.

Длительный прием АСК, по данным литературы, имеет более высокий риск развития нежелательных реакций [5]. АСК в дозе 75/150 мг применяют длительно пациенты старшей возрастной группы с такими сопутствующими заболеваниями и состояниями, как сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, то есть с заболеваниями, ассоциированными с поражением почек [11]. Такие пациенты, как правило, принимают несколько лекарственных препаратов, что повышает риск межлекарственного взаимодействия, в том числе увеличивающего риск развития лекарственно-индуцированного поражения почек. Длительное применение АСК в группах риска с целью профилактики инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения, профилактики тромбоза глубоких вен, тромбоэмболических осложнений после хирургических операций или инвазивных исследований также может потенцировать неблагоприятное действие в отношении почек [5]. Для оценки потенциальной нефротоксичности АСК при многократном приеме препарата в дозе 75 мг необходимо проведение дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нефротоксичность, вызванная действием лекарственных препаратов, является значительным фактором, способствующим развитию заболеваний почек, включая острое повреждение почек и хроническую болезнь почек. Для препаратов с известным риском нефротоксического действия решающее значение имеет выбор режима дозирования, продолжительности терапии и пути их введения. Для снижения рисков развития лекарственно-индуцированной нефропатии необходимо проводить терапевтический лекарственный мониторинг применяемых препаратов, особенно с установленной нефротоксичностью.

АСК потенциально является нефротоксичным препаратом, однако проведенный анализ фарма-

кокинетических параметров салициловой кислоты, основного метаболита АСК в организме, после однократного перорального приема АСК в дозе 75 мг показал высокую скорость всасывания, интенсивное распределение и умеренную скорость элиминации АСК, что свидетельствует о низком риске нефротоксических проявлений при однократном приеме препарата в указанной дозе.

Информация о безопасности АСК представляет интерес для широкого круга врачей общей практики, кардиологов, неврологов и хирургов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи. *Л. М. Красных* — проведение эксперимента, расчет фармакокинетических параметров и анализ полученных данных; *О. А. Горошко* — расчет статистических параметров, написание и редактирование текста рукописи; *Г. Ф. Василенко* — пробоподготовка биообразцов для проведения эксперимента; *Г. И. Городецкая* — разработка дизайна эксперимента, отбор биологических образцов, отбор добровольцев для исследования; *В. В. Смирнов* — работа с источниками литературы для подготовки рукописи; *Т. А. Родина* — корректировка методики, участие в проведении эксперимента.

Authors' contributions. All the authors made important contributions to the elaboration of the study design, conducting the study, and writing of the paper. *Ljudmila M. Krasnykh*—conducting of the experiment, calculation of the pharmacokinetic parameters, and analysis of the obtained data; *Olga A. Goroshko*—calculation of the statistical parameters, writing and editing of the paper; *Galina F. Vasilenko*—preparation of biological samples for the experiment; *Galina I. Gorodetskaya*—elaboration of the design of the experiment, collection of biological samples, selection of volunteers for the study; *Valery V. Smirnov*—literature review; *Tatiana A. Rodina*—adjustment of the test procedure, participation in conducting of the experiment.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400082-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(4):217–30. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>
2. Демченкова ЕЮ, Городецкая ГИ, Мазеркина ИА, Журавлева МВ, Казаков АС, Городецкий МВ и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(1):34–42. [Demchenkova EYu, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, Zhuravleva MV, Kazakov AS, Gorodetskiy MV, et al. Major aspects of detection and monitoring of adverse reactions associated with cephalosporin antibiotic treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(1):34–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42>
3. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):124. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0536-3>

- Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:457–68. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s39747>
- Журавлева МВ, Кукес ВГ, Прокофьев АБ, Сереброва СЮ, Городецкая ГИ, Бердникова НГ. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016;(6–4):687–96. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Berdnikova NG. Rational use of NSAIDs — balance of efficacy and safety (literature review). *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016;(6–4):687–96 (In Russ.)]
- Тарловская ЕИ, Михайлова ЮВ. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):59–64. [Tarlovskaya EI, Mikhailova YuV. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):59–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3677>
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–47. <https://doi.org/10.18433/j3vw2f>
- Bomback AS, Markowitz GS. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):16–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs318>
- Khalil MAM, Khalil MSUD, Khamis SSA, Alam S, Daiwajna RG, Rajput AS, et al. Pros and cons of aspirin prophylaxis for prevention of cardiovascular events in kidney transplantation and review of evidence. *Adv Prev Med.* 2019;2019:6139253. <https://doi.org/10.1155/2019/6139253>
- Qu B, He Y, Wu L, Lu H, Wu H, Li M. Is there a cardiovascular protective effect of aspirin in chronic kidney disease patients? A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(2):315–24. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02350-8>
- Рафальский ВВ, Крикова АВ, Павлюченкова НА. Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):68–75. [Rafalskiy VV, Krikova AV, Pavlyuchenkova NA. Low dosage acetylsalicylic acid: a variety of formulations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):68–75 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-68-75>
- Халиков ПМ, Маликова АШ, Бадретдинова РБ. Воздействие молекул ацетилсалициловой кислоты на ферментативную активность циклооксигеназы. *Инновационная наука.* 2016;(4–5):68–70. [Khalikov PM, Malikova ASH, Badretdinova RB. The effect of acetylsalicylic acid molecules on the enzymatic activity of cyclooxygenase. *Innovatsionnaya nauka = Innovative Science.* 2016;(4–5):68–70 (In Russ.)]
- Мазеркина ИА, Евтеев ВА, Прокофьев АБ, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ. Экспериментальные модели клеточных линий для скрининга нефротоксичности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2021;11(3):160–6. [Mazerkina IA, Evteev VA, Prokofiev AB, Muslimova OV, Demchenkova EYu. Experimental cell line models for nephrotoxicity screening. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya.* 2021;11(3):160–66 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-160-166>
- Дударева ЛА, Батюшин ММ. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики. *Нефрология.* 2013;17(5):22–6. [Dudareva LA, Batyushin MM. Chronic tubulointerstitial nephritis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: epidemiological features and possibilities of early diagnosis. *Nefrologiya = Nephrology.* 2013;17(5):22–6 (In Russ.)]
- Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract.* 2013;30(3):247–55. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms086>
- Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(2):164–77. <https://doi.org/10.2165/00003088-198510020-00004>
- Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King SY, Kornhauser DM. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(12):1181–6. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04044.x>
- Dei Cas M, Rizzo J, Scavone M, Femia E, Podda GM, Bossi E, et al. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Sci Rep.* 2021;11(1):10370. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89671-w>
- Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(4):292–301. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13066>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Красных Людмила Михайловна, канд. биол. наук. *Lyudmila M. Krasnykh*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>
Горошко Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Goroshko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0448-3612>
Василенко Галина Федоровна, канд. биол. наук. *Galina F. Vasilenko*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>
Городецкая Галина Ивановна. *Galina I. Gorodetskaya*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
Смирнов Валерий Валерьевич, д-р фарм. наук. *Valery V. Smirnov*, Dr. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>
Родина Татьяна Александровна, канд. хим. наук. *Tatiana A. Rodina*, Cand. Sci. (Chem.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

Статья поступила 09.09.2021
После доработки 09.11.2021
Принята к печати 09.12.2021

Article was received 9 September 2021
Revised 9 November 2021
Accepted for publication 9 December 2021