

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 9 — С. 64—66.
2. Петров В. И., Рогова Н. В., Михайлова Д. О. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 1. — С. 28—32.
3. Петров В. И., Рогова Н. В., Рязанова А. Ю. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2008. — Т. 4 (28). — С. 11—14.
4. Рогова Н. В., Бутранова О. И. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2007. — № 4. — С. 25—30.

5. Рогова Н. В., Бутранова О. И. Методические рекомендации по внедрению и применению опросника для оценки качества жизни больных сахарным диабетом врачами-эндокринологами учреждений здравоохранения Волгоградской области / Под ред. акад. РАМН, д. м. н., проф. В. И. Петрова. — Волгоград, 2007. — 28 с.

## Контактная информация

**Куликова Инна Викторовна** — аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ, e-mail: inkins2007@rambler.ru

УДК 616.12-005.4-085.224

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИВАБРАДИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**К. А. Кузнецов, А. Ф. Рябуха, О. В. Магницкая, Л. А. Смирнова, Е. А. Сучков,  
А. А. Ефимова, Б. Е. Толкачев**

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии,  
лаборатория фармакологической кинетики НИИ фармакологии ВолгГМУ*

Разработан высокоселективный и высокочувствительный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии количественного определения аторвастатина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца.

**Ключевые слова:** ивабрадин, плазма крови человека, высокоэффективная жидкостная хроматография, ишемическая болезнь сердца.

## IVABRADINE QUANTITY DETERMINATION IN HUMAN PLASMA OF CORONARY HEART DISEASE PATIENTS

**K. A. Kuznetsov, A. F. Ryabucha, O. V. Magnitskaya, L. A. Smirnova,  
Y. A. Suchkov, A. A. Yefimova, B. E. Tolkachov**

Highly selective and highly sensitive HPLC-analysis of ivabradine concentration in CHD patient plasma was developed.

**Key words:** ivabradine, human plasma, high-performance liquid chromatography (HPLC), coronary heart disease (CHD).

Одним из последних достижений современной фармакологии, несомненно, является появление на фармацевтическом рынке препарата ивабрадин (кораксан, Les Laboratoires Servier, Франция) — первого представителя новой группы антиангинальных средств — ингибиторов If-каналов синусового узла.

Основным достоинством нового препарата является его высокая фармакологическая селективность. Изолированное урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) выгодно отличает ивабрадин от других средств с отрицательным хронотропным действием (в первую очередь бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция) и позволяет назначать его больным ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующим бронхообструктивным синдромом, сердечной недостаточностью, низким уровнем артериального давления (АД). Препарат создавали для лечения стабильной стенокардии [1], но в последние годы он активно изуча-

ется и как средство терапии сердечной недостаточности [2], острого коронарного синдрома [3].

Поскольку лечение больных стенокардией комплексное [4], ивабрадин неизбежно будет назначаться вместе с другими препаратами, в первую очередь средствами, улучшающими прогноз заболевания [аспирин, статины, ингибиторы аденозинпревращающего фермента (АПФ)]. Благодаря своим фармакокинетическим свойствам (метаболизм на уровне CYP 3A4) ивабрадин может конкурировать с другими субстратами за связывание с этим ферментом, а также снижать его активность (слабое ингибирование CYP 3A4). При совместном назначении ивабрадина со статинами — субстратами CYP 3A4 (ловастатин, симвастатин, аторвастатин) возможно увеличение плазменных концентраций последних с повышением риска развития нежелательных лекарственных реакций (миопатии и рабдомиолиза). С другой стороны, в такой комбинации не исключе-

но и изменение концентрации ивабрадина (как, например, было показано при совместном назначении аторвастатина с верапамилом [5]) с последующим влиянием на его клиническую эффективность.

На кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ под руководством академика РАМН В. И. Петрова в рамках изучения эффективности ивабрадина проводится фармакокинетическое исследование межлекарственного взаимодействия ивабрадина и аторвастатина у больных ИБС. Для контроля концентрации ивабрадина в плазме крови больных ИБС на фоне терапии аторвастатином было необходимо разработать метод количественного определения ивабрадина в биологических жидкостях.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка метода количественного определения ивабрадина в плазме крови, а также адекватного метода пробоподготовки, позволяющего очищать и концентрировать пробы одновременно.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественное определение ивабрадина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе с флуоресцентным детектором (Shimadzu, Япония) при длине волны экстинкции 283 нм и длине волны эмиссии 328 нм, на колонке Supelcosil LC-18-DB (5 мкм; 250\*4,6 мм). Мобильная фаза содержала 30%-го ацетонитрила для ВЭЖХ (УФ 210 нм) (Россия) и 70%-й буферной системы, состоящей из однозамещенного фосфата калия 50 мМ, рН 4,65. Хроматографирование проводили при скорости потока 1 мл/мин. В результате исследований была подобрана оптимальная температура анализа 30 °С.

В качестве стандарта использовали ивабрадин гидрохлорид (Technologie SERVIER, Франция).

Для построения калибровочных графиков и стандартизации метода использовалась замороженная плазма доноров, купленная в Волгоградском областном центре крови.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе разработки метода была проанализирована зависимость площадей пиков от концентрации водных растворов ивабрадина в диапазоне от 5 до 100 нг/мл. В результате было установлено, что калибровочный график носит линейный характер, с коэффициентом аппроксимации ( $R^2$ ), равным 0,99 (рис. 1).

Извлечение ивабрадина производили из 1 мл человеческой плазмы путем добавления к ней 1 мл ацетонитрила. Для преципитации белков пробы помещали в вертикальный встряхиватель «RC-24» (Латвия) на 10 минут при комнатной температуре. После этого пробы центрифугировали 10 минут при 16000 об./мин. Надосадочную жидкость отбирали и вводили в петлю хроматографа в объеме 20 мкл.

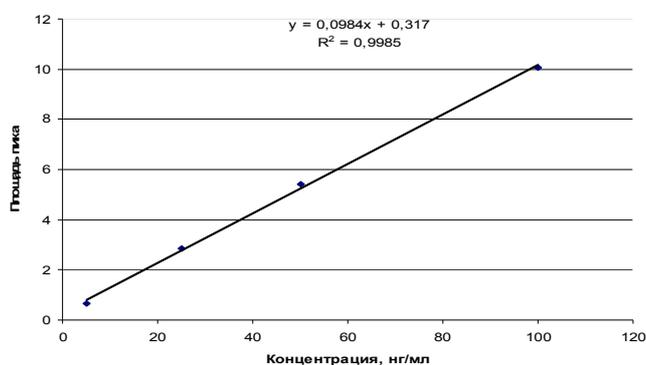


Рис. 1. Зависимость площади пиков от концентрации водных растворов ивабрадина

Стандартизацию метода проводили с использованием плазмы доноров, контроль степени очистки и селективности метода проводили по измерениям существующего фона в плазме пациентов с ИБС (рис. 2).

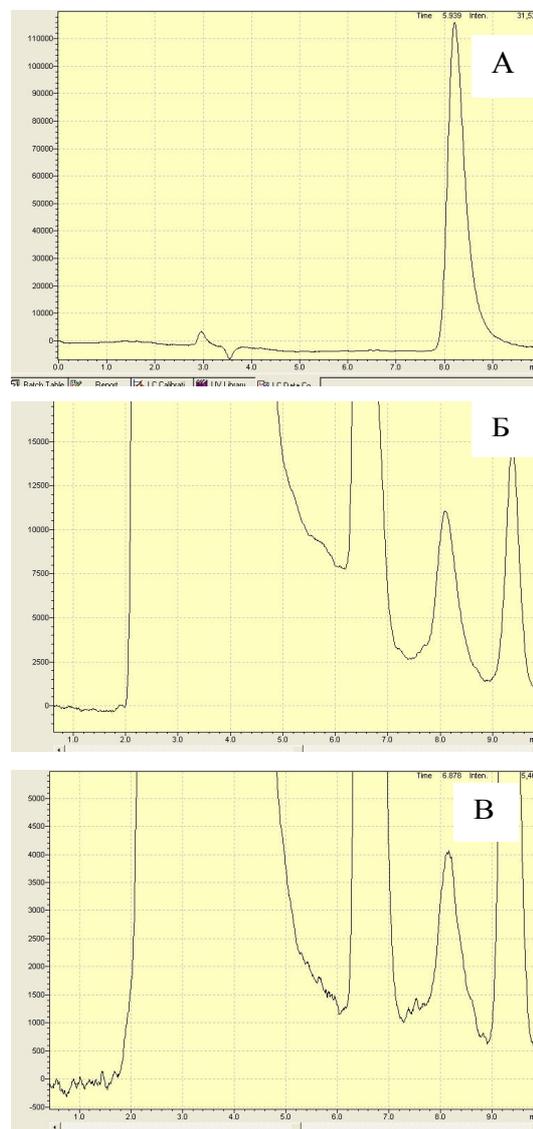


Рис. 2. Хроматограмма ивабрадина в водном растворе (А), в крови донора (Б) и крови пациентов с ИБС (В)

Для количественного определения вещества использовали метод абсолютных стандартов. Были определены внутрисуточные процентные колебания (повторяемость метода), которые не превышали 20 % в изучаемых диапазонах концентраций. Междневные процентные колебания (воспроизводимость метода) для изучаемого соединения не превышали в основном 10 % (рис. 3).

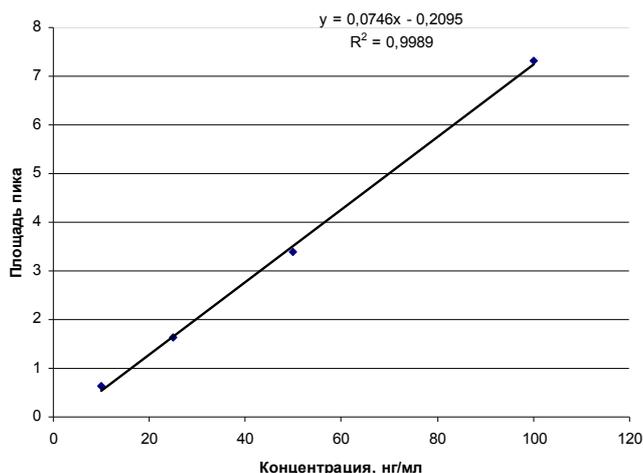


Рис. 3. Зависимость площади под пиком от концентрации ивабрадина в плазме крови

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный метод количественного определения позволяет определять концентрацию ивабрадина в биологических пробах больных и позволяет индивидуализировать фармакотерапию при назначении комбинации лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kim Fox // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 817—821.
2. Swedberg K., Komajda M, Böhm M. // Eur J Heart Fail. — 2010. — Vol. 12, № 1. — P. 75—81
3. Dominguez-Rodriguez A., Fard S. S. // Cardiovasc Drugs Ther. — 2009. — Vol. 23, № 3. — P. 243—247
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6. — Приложение 4.
5. Dong-Hyun Choi, Wan-Gyun Shin, Jun-Shik Choi // Eur J Clin Pharmacol. — 2008. — № 64. — P. 445—449.

## Контактная информация

**Магницкая Ольга Валерьевна** — к. м. н., ассистент, докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ, e-mail: magol73@yandex.ru

УДК 615.45:616.831-005.1

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

**В. О. Островская, В. И. Стаценко, И. В. Куликова,  
Н. В. Шмидт, Д. М. Сердюкова**

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ*

Проведенный фармакоэпидемиологический анализ структуры врачебных назначений больным с острым нарушением мозгового кровообращения в лечебных учреждениях Волгограда выявил существенное несоответствие проводимой терапии с существующими стандартами и национальными рекомендациями. Для оптимизации терапии данной группы больных необходимо широкое применение стандартов в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, фармакотерапия острого нарушения мозгового кровообращения, фармакоэпидемиологический анализ, структура врачебных назначений.

## PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF MEDICAL PRESCRIPTIONS' STRUCTURE FOR PATIENTS WITH STROKE

**V. O. Ostrovskaja, V. I. Stacenko, I. V. Kulikova, N. V. Shmidt, D. M. Serdukova**

Pharmacoepidemiological analysis of the structure of medical prescriptions for patients with stroke in Volgograd hospitals revealed significant deviations from existing standards and national recommendations. Standards should be widely used in real clinical practice to optimize treatment for this group of patients.

**Key words:** stroke, pharmacotherapy of stroke, pharmacoepidemiological analysis, structure of medical prescriptions.

По литературным данным, стандартизированные показатели смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в России значительно выше, чем в большинстве развитых стран мира, и не