

2. Петров В. И. // Вестник ВолгГМУ. — 2011. — № 2. — С. 3—8.
3. Петров В. И. // Фармацевтический вестник. — 2005. — № 25 (388).
4. Рафальский В. В., Шевелев А. Н., Довгань Е. В., Деревицкий А. В. // Справочник поликлинического врача. — 2011. — № 6. — С. 14—19.
5. Рогова Н. В., Шмидт Н. В., Стаценко В. И. и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2011. — № 4 (40). — С. 109—114.
6. Руководство IDSA/ESCMID 2011 г.

Контактная информация

Геворкян Марина Владимировна — заочный аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: gevorgyan_mv@mail.ru

УДК 616.12-005.4-085.224

ВЛИЯНИЕ ВЕРАПАМИЛА SR НА КОНЦЕНТРАЦИЮ АТОРВАСТАТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

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

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Мониторировали концентрацию atorvastatin (20 мг/сут) в плазме крови 15 больных ишемической болезнью сердца исходно и после 7-дневной терапии верапамилом SR (176 ± 62) мг/сут. Выявили достоверное увеличение AUC atorvastatin на 115 % на фоне терапии верапамилом SR.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг, atorvastatin, верапамил SR, межлекарственное взаимодействие.

INFLUENCE OF VERAPAMILE SR ON PLASMA ATORVASTATIN CONCENTRATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS

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

Atorvastatin (20 mg/day) plasma concentrations were studied in 15 patients with ischemic heart disease. Initial atorvastatin pharmacokinetic curves were compared with concentration/time curves after verapamil SR (176 ± 62) mg/day administration. It was revealed that verapamil SR significantly increased AUC of atorvastatin by 115 %.

Key words: atorvastatin, verapamil SR, therapeutic drug monitoring, drug interaction.

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) — препараты базисной терапии, улучшающие долгосрочный прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Лечение статинами подразумевает достижение целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что часто требует использования высоких доз препаратов [2]. Связанное с этим увеличение плазменной концентрации статинов — фактор риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь со стороны мышечной системы [2]. Другой фактор риска, приводящий к увеличению плазменной концентрации статинов и развитию НЛР, — межлекарственное взаимодействие. Некоторые препараты (симvastatin, ловастатин, atorvastatin) метаболизируются CYP3A4, что ограничивает их совместное назначение с рядом лекарственных средств, являющихся ингибиторами этой ферментной системы. К таким средствам относятся антиангинальные препараты верапамил и дилтиазем, назначения которых больным ИБС в

некоторых клинических ситуациях нельзя избежать [1]. В 2011 г. FDA резко ограничило максимальные дозы симvastatina и ловастатина при их одновременном назначении с недигидропиридиновыми антагонистами кальция вследствие увеличения числа случаев миотоксических осложнений [4]. В этой связи возможное увеличение плазменной концентрации atorvastatina в условиях реальной клинической практики на фоне терапии верапамилом SR представляется особенно интересным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние верапамила SR на концентрацию atorvastatina в плазме крови больных ИБС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на клинической базе кафедры клинической фармакологии ВолгГМУ (научный консультант — академик РАМН, з. д. н. РФ В. И. Петров). После подписания информированного согласия в ис-

следование включали мужчин 40—80 лет с верифицированным диагнозом ИБС, которые принимали аторвастатин (Липримар, Pfizer, GOEDECKE GmbH, Германия). Критериями исключения являлись: противопоказания к назначению верапамила SR (атриовентрикулярная блокада II—III степени, АД < 110/70 мм рт. ст., прием бета-адреноблокаторов), курение в момент проведения исследования, ожирение [индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²], тяжелая патология печени или почек, декомпенсированный сахарный диабет, сердечная недостаточность функциональный класс (ФК) III—IV (NYHA), нарушение функции щитовидной железы, необходимость назначения фторхинолонов, макролидов, системных кортикостероидов, диклофенака, кетоконазола.

Пациентам, включенным в исследование, проводили забор образцов крови из кубитальной вены, не ранее, чем на 3-и сутки утреннего приема 20 мг аторвастатина. Забор крови осуществляли 5-кратно: непосредственно перед приемом аторвастатина, далее через 0,44 ч; 2,12; 5 и 12,28 ч. Далее пациентам, получавшим аторвастатин, по согласованию с лечащим врачом назначали верапамил SR (Изоптин® CP, ABBOT GmbH & Co. KG, Германия) как антиангинальное и гипотензивное средство в виде утреннего приема, дозу препарата подбирали индивидуально [средняя доза (176 ± 62) мг/сут.]. Повторный забор крови по прежней схеме проводили через 7 суток терапии аторвастатином с верапамилом SR в указанных выше дозах. Другие препараты базисной терапии: аспирин, эналаприл, триметазидин.

Количественное определение аторвастатина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [3] на хроматографе с диодно-матричным детектором (Shimadzu, Япония), колонка Supelcosil LC-18 (5 мкм; 150 мм*4,6 мм). В качестве стандарта использовали аторвастатин кальций (LGC, Германия), в качестве внутреннего стандарта — диклофенак натриевую соль (SIGMA, США). По построенным кривым «концентрация/время» рассчитывали фармакокинетические параметры аторвастатина: AUC — площадь под кривой «концентрация/время», Cl — клиренс аторвастатина, Vd — объем распределения аторвастатина, C_{max} и T_{max} — максимальную концентрацию и время ее достижения.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 11.0. Полученные данные представлены в таблицах виде медианы и квартилей [Me (LQ; UQ)]. Для установления внутригрупповых различий между исходными и окончательными результатами использовали критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов, включенных в исследование ($n = 15$), составил (62,1 ± 10,7) лет, средний ИМТ (26,8 ± 2,9) кг/м².

Кривые зависимости «концентрация/время» аторвастатина исходно и после назначения верапамила SR представлены на рис.

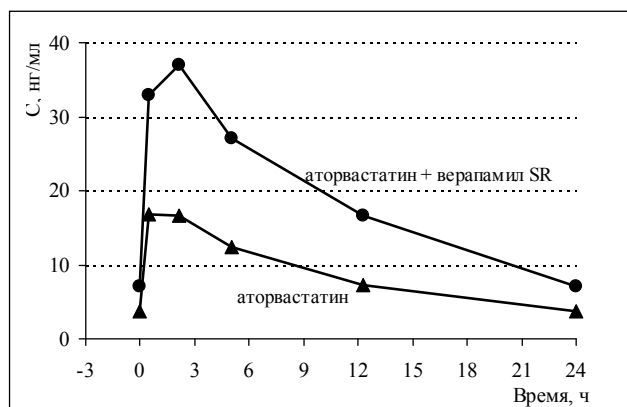


Рис. Кривые «концентрация/время» аторвастатина исходно и на фоне назначения верапамила SR

На фоне терапии верапамилом SR (176 ± 62) мг/сут. площадь под фармакокинетической кривой аторвастатина между приемами препарата (20 мг) в состоянии равновесия достоверно увеличилась на 113 %, максимальная концентрация — на 105 %.

Объем распределения и плазменный клиренс статистически значимо уменьшились на 55,5 и 52,7 %, соответственно (табл.).

Основные фармакокинетические параметры аторвастатина (20 мг) исходно и на фоне терапии верапамилом SR (176 ± 62) мг/сут.

Показатель	Аторвастатин ($n = 15$)	Аторвастатин + Верапамил SR ($n = 15$)	p
AUC, нг*ч/мл	201,6 (189,6; 208,5)	457,5 (417,1; 471,6)	0,0006
C _{max} , нг/мл	17,1 (15,6; 19,6)	37,3 (32; 39,6)	0,0006
T _{max} , ч	0,44 (0,44; 2,12)	2,12 (0,44; 2,12)	0,03
Cl, л/ч	13,9 (13,4; 14,8)	6,1 (5,9; 6,7)	0,0007
Vd, л	200,1 (167,9; 237,4)	87,0 (73,7; 95,4)	0,0006

Длительное назначение любого лекарственного средства, особенно при его использовании в составе комбинированной терапии, всегда требует высокого уровня безопасности для пациента. В отношении статинов этот вопрос наиболее остро стал обсуждаться после изъятия в 2001 г. с фармацевтического рынка препарата церивастатин. Его применение повлекло развитие около 100 случаев фатального рабдомиолиза, а наибольшее количество эпизодов было связано с совместным назначением с гемфиброзилом — ингибитором фермента CYP 2C8, субстратом которого являлся церивастатин [7].

Установлено, что ингибиторы СYP 450 увеличивают риск развития нежелательных лекарственных реакций статинов со стороны мышечной системы (включая рабдомиолиз) в 6 раз [5]. Учитывая, что верапамил является умеренным ингибитором СYP 450 [10], его взаимодействие с рядом статинов (ловастатин, симва- статин, аторвастатин) может быть клинически значимым.

В ранее проведенных исследованиях назначение верапамила или дилтиазема увеличивало показатель AUC симва- статина и ловастатина в 3 раза [8, 9]. С атор- вастатином подобных исследований описано не было. Однако, общие пути метаболизма не исключали воз- можности получения такого результата.

Предполагая повышение концентрации аторвас- татина, мы использовали дозу 20 мг/сут. В результате совместной терапии с верапамилем SR произошло до- стоверное ($p < 0,001$) увеличение площади под кривой «концентрация/время» аторвастатина на 113 % и уве- личение максимальной концентрации на 105 %.

Увеличение концентрации аторвастатина при его комбинированном назначении с верапамилем SR, ско- рее всего, связано с несколькими механизмами. Вера- памил является ингибитором СYP 3A4, Р-гликопротеи- на и полипептида С, транспортирующего органические анионы (ОАТР-С), приводя к снижению активности ука- занной ферментной системы и транспортных белков как в кишечнике, так и в печени [6, 10]. Поскольку все пе- речисленные системы участвуют в транспорте и мета- болизме аторвастатина [8], то снижение их активности способствует увеличению концентрации этого препарата в плазме крови, потенциально повышая риск развития миотоксических реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, совместное назначение верапа- мила SR с аторвастатином больным ИБС приводит к статистически значимому увеличению плазменной кон- центрации аторвастатина и может стать причиной раз- вития нежелательных лекарственных реакций. Получен- ные результаты должны учитываться врачами при вы-

боре режима дозирования аторвастатина в указанной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: российские рекомендации (второй пересмотр) // Кар- диоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6 (прил. 4). — 40 с.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклеро- за: российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардио- васкулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8, № 6 (прил. 3). — 58 с.
3. Рябуха А. Ф., Кузнецов К. А., Магницкая О. В. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинско- го университета. — 2011. — Вып. 1 (37). — С. 53—55.
4. Статины: новые рекомендации по применению, до- зам, противопоказаниям и взаимодействиям // Безопас- ность лекарств и фармаконадзор. — 2011. — №3. — С. 24—26.
5. Cziraky M. J., Willey V. J., McKenney J. M., et al. // Am J Cardiol. — 2006. — Vol. 97, № 8A. — P. 61—68. — Epub. 2006. 30 Jan.
6. Drug-drug interactions: 2nd ed. / edited by A. D. Rod- rigues. — New York: Informa Healthcare, 2008. — 744 p.
7. McKenney J. M., Davidson M. H., Jacobson T. A., et al. // Am J Cardiol. — 2006. — Vol. 97, № 8A. — P. 89—94. — Epub. 2006. 28 Feb.
8. Neuvonen P. J., Niemi M., Backman J. T. // Clin. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 80, № 6. — P. 565—581.
9. Watanabe H., Kosuge K., Nishio S., et al. // Life Sci. — 2004. — Vol. 76, № 3. — P. 281—292.
10. Wang Y. H., Jones D. R., Hall S. D. // Drug Metab Dispos. — 2004. — Vol. 32, № 2. — P. 259—266.

Контактная информация

Магницкая Ольга Валерьевна — д. м. н., про- фессор кафедры клинической фармакологии и интен- сивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский уни- верситет, e-mail: magol73@yandex.ru