

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТНОШЕНИЯ N-ДЕМЕТИЛИВАБРАДИН/ИВАБРАДИН ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ CYP3A4

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

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

Определяли метаболический коэффициент N-деметиливабрадин/ивабрадин после однократного приема ивабрадина (10 мг) в плазме крови и моче добровольцев. Установили возможность использования метаболического коэффициента для оценки активности CYP3A4.

Ключевые слова: CYP3A4, терапевтический лекарственный мониторинг, ивабрадин, N-деметиливабрадин, метаболический коэффициент, индукция, ингибирование.

MEASUREMENT OF N-DEMETILIVABRADINE/IVABRADINE METABOLIC RATIO FOR CYP3A4 ACTIVITY ASSESSMENT

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

The metabolic ratio (N-demetilivabradine/ivabradine) was studied in plasma and urine samples of volunteers after a single oral ivabradine administration (10 mg). The methabolic ratio (N-demetilivabradine/ivabradine) can be used for CYP3A4 activity determination.

Key words: CYP3A4, therapeutic drug monitoring, ivabradine, N-demetilivabradine, metabolic ratio, induction, inhibition.

Среди всех цитохромов CYP3A4 имеет наибольшее клиническое значение, поскольку метаболизирует более 60 % всех лекарственных средств [4]. В связи с вариабельной активностью этого фермента в популяции результат применения лекарственных препаратов — субстратов CYP3A4 — может варьировать от недостаточной эффективности до развития передозировки. Оценка активности CYP3A4 позволяет прогнозировать фармакологический эффект таких препаратов и широко используется в научных исследованиях [2]. Для определения активности CYP3A4 в настоящее время используют многочисленные маркерные субстраты, однако ни один из них не является универсальным [4]. Появление препарата ивабрадин, метаболизм которого связан исключительно с CYP3A4, его высокая фармакологическая селективность и безопасность применения [5], возможность определения с помощью ВЭЖХ [1] позволяют предложить его в качестве нового маркерного субстрата для оценки активности CYP3A4.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить возможность использования метаболического коэффициента N-деметиливабрадин/ ивабрадин для оценки ингибирования/ индукции изоформы CYP3A4.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на клинической базе кафедры клинической фармакологии ВолгГМУ и в лаборатории фармакологической кинетики НИИ фармако-

логии ВолгГМУ, одобрено локальным независимым этическим комитетом (протокол № 147-2011).

После подписания информированного согласия в исследование включали некурящих мужчин 18—45 лет с верифицированным диагнозом «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов скринингового обследования, массой тела от 50 кг и индексом массы тела (ИМТ) от 18,5 до 29,9 кг/м². Критериями невключения являлись: отягощенный аллергологический анамнез/ лекарственная непереносимость; хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии); острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; прием любых лекарственных препаратов и биологически активных добавок, в том числе оказывающих влияние на активность CYP3A4, менее чем за 4 недели до начала исследования.

Всем участникам исследования проводили забор образцов крови (6-кратно) из кубитальной вены 4 раза: (1) исходно, (2) после приема грейпфрутового сока (1л/сут. в течение 3 дней) как ингибитора CYP3A4, (3) после 7-дневного «периода отмывания» и (4) через 14 дней приема капсул зверобоя продырявленного травы экстракта сухого по 850 мг 2 р/сут. (Негрустин®, Гексал АГ, Салютас Фарма ГмбХ, Германия) как индуктора CYP3A4. Непосредственно перед забором образцов

крови участники исследования принимали 10 мг ивабрадина (Кораксан®, Servier, Франция). Каждый раз после приема ивабрадина все добровольцы 4-кратно собирали мочу в течение 12 ч.

Ивабрадин и N-деметиливабрадин в плазме и моче добровольцев определяли на жидкостном хроматографе Shimadzu с флуоресцентным детектором (Япония) на колонке Kromasil LC-18, при длине волны экстинкции 283 нм и длине волны эмиссии 328 нм. В качестве внутреннего стандарта использовали домперидон (Toronto Research Chemical Inc., Канада). Для расчета модельных параметров (k_a , k_e , k_{12} , k_{21} , C_0) двухкамерной фармакокинетической модели методом наименьших квадратов применяли надстройку «Поиск решения» с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007. Площади под фармакокинетическими кривыми $AUC_{0-12ч}$ рассчитывали методом статистических моментов [3]. Метаболический коэффициент (К) в плазме определяли как отношение площади метаболита ($AUC_{0-12ч\ N-деметиливабрадина}$) к площади ивабрадина ($AUC_{0-12ч\ ивабрадина}$).

Метаболический коэффициент в моче, собранной за 12 ч после однократного приема ивабрадина, рассчитывали по отношению кумулятивной экскреции (концентрация*объем) N-деметиливабрадина к ивабрадину.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 11.0 и БИОСТАТ. 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 добровольцев, включенных в исследование ($n = 12$), составил ($25,8 \pm 2,6$) лет, средний индекс массы тела ($22,1 \pm 2,2$) кг/м².

В результате мониторинга концентраций ивабрадина и N-деметиливабрадина в моче и плазме добровольцев исходно и после приема ингибитора СYP3A4 (грейпфрутового сока) были получены следующие результаты (табл. 1 и 2).

Таблица 1

АUC ивабрадина и N-деметиливабрадина в плазме крови добровольцев исходно и на фоне приема ингибитора СYP3A4

Показатели	Исход 1	Ингибитор СYP 3A4
$AUC_{ивабрадин}$, нг*ч/мл	66,72 (53,31; 101,52)	144,22 (94,88; 188,55)
$AUC_{N-деметиливабрадин}$, нг*ч/мл	98,92 (88,17; 151,24)	105,78 (75,74; 117,42)

Таблица 2

Кумулятивная экскреция ивабрадина и N-деметиливабрадина с мочой добровольцев исходно и на фоне приема ингибитора СYP3A4

Показатели	Исход 1	Ингибитор СYP 3A4
Ивабрадин, мкг	121,9 (57,2; 360,8)	282,2 (161,9; 471,3)
N-деметиливабрадин, мкг	48,3 (23,9; 86,8)	58,4 (30,5; 73,9)

При расчете метаболических коэффициентов было найдено достоверное уменьшение этого показателя на фоне приема грейпфрутового сока как в плазме, так и в моче добровольцев (табл. 3).

Таблица 3

Метаболический коэффициент ($K_{N-деметиливабрадин/ивабрадин}$), рассчитанный по плазме и моче добровольцев исходно и на фоне приема ингибитора СYP3A4

Показатели	Исход 1	Ингибитор СYP 3A4	p^*
Плазма	1,49 (1,34; 1,66)	0,71 (0,41; 1)	0,002
Моча	0,38 (0,35; 0,47)	0,22 (0,15; 0,24)	0,002

* p — критерий Вилкоксона.

Обратная ситуация была выявлена на фоне приема индуктора метаболизма СYP3A4 (зверобоя продырявленного), результаты представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

АUC ивабрадина и N-деметиливабрадина в плазме крови добровольцев исходно и на фоне приема индуктора СYP3A4

Показатели	Исход 2	Индуктор СYP 3A4
$AUC_{ивабрадин}$, нг*ч/мл	93,14 (66,39; 140,65)	79,84 (65,23; 115,68)
$AUC_{N-деметиливабрадин}$, нг*ч/мл	92,78 (50,34; 143,10)	117,84 (96,4; 134,32)

Таблица 5

Кумулятивная экскреция ивабрадина и N-деметиливабрадина с мочой добровольцев исходно и на фоне приема индуктора СYP3A4

Показатели	Исход 2	Индуктор СYP 3A4
Ивабрадин, мкг	319,2 (209,4; 435,0)	279,8 (213,9; 324,0)
N-деметиливабрадин, мкг	106,9 (63,5; 143,7)	158,4 (102,6; 209,5)

При этом метаболический коэффициент, рассчитанный и по плазме, и по моче добровольцев, достоверно увеличился по сравнению с исходом (табл. 6).

Таблица 6

Метаболический коэффициент ($K_{\text{N-деметиливабраздин/ивабраздин}}$), рассчитанный по плазме и моче добровольцев исходно и на фоне приема индуктора СYP3A4

Показатели	Исход 1	Индуктор СYP 3A4	p*
Плазма	1,06 (0,51; 1,45)	1,5 (1; 1,8)	0,004
Моча	0,32 (0,29; 0,35)	0,54 (0,52; 0,65)	0,002

*p — критерий Вилкоксона.

Множественные сравнения между результатами, полученными по моче добровольцев (рис.), также установили достоверные различия между величинами метаболического коэффициента на фоне ингибирования и индукции СYP3A4.

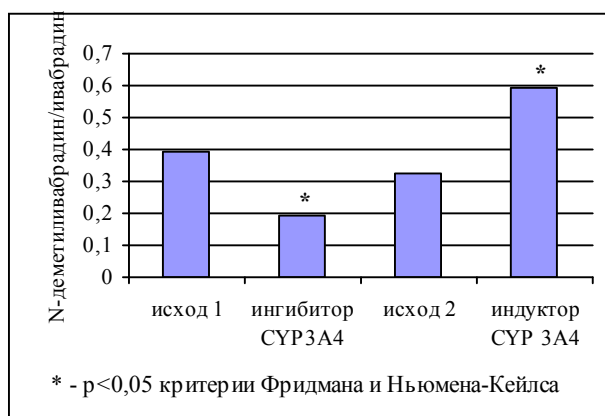


Рис. Метаболические коэффициенты, определенные в моче добровольцев исходно и на фоне приема ингибитора/индуктора СYP 3A4

Безопасность перорального приема ивабрадина в дозе 10 мг с целью оценки активности СYP3A4

была подтверждена отсутствием каких-либо нежелательных лекарственных реакций. Чрезмерного урежения ЧСС (<55 уд./мин) не было выявлено ни у одного добровольца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, метаболическое отношение N-деметиливабраздин/ивабраздин, рассчитанное после мониторинга концентраций ивабрадина и его метаболита в моче и плазме добровольцев, статистически значительно уменьшается на фоне приема ингибитора СYP3A4 (грейпфрутовый сок) и достоверно увеличивается на фоне приема индуктора СYP3A4 (зверобой продырявленный). Полученные результаты позволяют использовать указанный метод для оценки активности СYP3A4 и открывают перспективу для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов К. А., Рябуха А. Ф., Магницкая О. В. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 2 (38). — С. 48—50.
2. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М. и др. // Вестник ВолгМУ. — 2010. — № 1 (33). — С. 81—85.
3. Фармакокинетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева и др. — Ростов н/Д.: Феникс, 2001. — 384 с.
4. Drug-drug interactions: 2nd ed. / edited by A. D. Rodrigues. — New York: Informa Healthcare, 2008. — 744 p.
5. Procoralan: EPAR — Scientific Discussion // EMEA. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000597/WC500043587.pdf (дата обращения: 09.08.2013).

Контактная информация

Магницкая Ольга Валерьевна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: magoi73@yandex.ru