

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОЭФФИЦИЕНТА N-ДЕМЕТИЛИВАБРАДИН/ИВАБРАДИН В ПЛАЗМЕ И МОЧЕ

*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*

Установлена согласованность между методами определения метаболического коэффициента N-деметиливабрадин/ивабрадин в плазме и моче.

Ключевые слова: ивабрадин, N-деметиливабрадин, метаболический коэффициент, метод Бленда-Альтмана.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF N-DEMETHYLIVABRADINE/IVABRADINE METHABOLIC RATIO DETERMINATION IN PLASMA AND URINE

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

An agreement between methods of determining N-demethylivabradine/ivabradine methabolic ratio in plasma and urine was established.

Key words: ivabradine, N-demethylivabradine, metabolic ratio, Bland Altman method.

В связи с развитием персонифицированной медицины в последние годы активно разрабатываются и внедряются методы оценки функционального состояния различных метаболических систем организма [3, 4]. Для оценки метаболической активности определенной ферментной системы традиционно используют метаболический коэффициент, который рассчитывают после назначения специфического маркерного субстрата изучаемого фермента [7]. Компоненты метаболического отношения (основное вещество и его метаболит, образованный под действием изучаемой ферментной системы) можно мониторировать в различных биологических жидкостях организма [7]. Обычно этими жидкостями являются плазма крови и моча. Определение компонентов в плазме связано с техническими трудностями и трудностями математической обработки — многократный забор образцов крови, подбор параметров математической модели, расчет площади под кривой (AUC) зависимости «концентрация/время». Кумулятивная экскреция изучаемых веществ в моче, собранной за определенный период времени, значительно упрощает процедуру определения изучаемых компонентов. В связи с этим вопрос о том, насколько согласуются результаты, полученные разными способами определения, является актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить согласованность определений метаболического коэффициента, рассчитанного по результатам мониторинга ивабрадина и N-деметиливабрадина в плазме крови и моче.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на клинической базе кафедры клинической фармакологии ВолгГМУ и в ла-

боратории фармакологической кинетики НИИ фармакологии ВолгГМУ. В анализ включены результаты расчетов метаболического коэффициента по данным одновременного мониторинга концентраций ивабрадина [2] и его N-деметилизованного метаболита в плазме крови и моче, полученные у добровольцев после однократного приема ивабрадина (10 мг).

Ивабрадин и N-деметиливабрадин 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. Пробоподготовку биологических образцов проводили с использованием твердофазной экстракции на CN-патронах. 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 настройку «Поиск решения» с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007. Площади под фармакокинетическими кривыми $AUC_{0-12ч}$ рассчитывали методом статистических моментов [6]. Метаболический коэффициент (K) 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 виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). Для установления корреляционной зависимости использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Метод Блэнда-Алтмана выполняли в соответствии с авторской методикой [6, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе серии экспериментов были получены парные результаты ($n = 48$) одновременного определения метаболического коэффициента в плазме 1,31 (0,77; 1,55) и моче 0,35 (0,25; 0,49) добровольцев, которые достоверно различались друг от друга ($p < 0,001$).

Для определения возможной связи между результатами, полученными в плазме и в моче (рис. 1), первоначально определили коэффициент корреляции Rho Спирмена. Несмотря на высокую достоверность ($p < 0,001$), коэффициент корреляции составил 0,466.

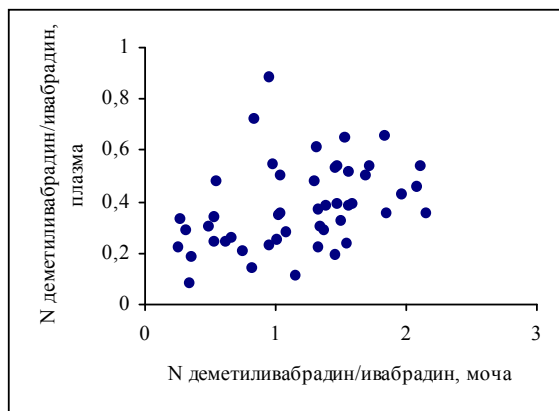


Рис. 1. Зависимость между результатами определения метаболического коэффициента в плазме и моче

Однако, применив метод Блэнда-Алтмана (рис. 2), было установлено, что результаты определения метаболического коэффициента в плазме и моче находятся в пределах 2SD разности этих показателей, что свидетельствует о согласованности этих методов между собой.

При этом величины «пределов согласованности» с 95 % доверительными интервалами составили: -0,16 [-0,41; 0,08] — нижний «предел согласованности» и 1,77 [1,53; 2,02] — верхний «предел согласованности». Средняя разность методов с 95 % ДИ составила 0,804 [0,66; 0,95].

Исходя из формы графика, выявлена пропорциональная зависимость расхождения результатов

в плазме и моче от величины метаболического коэффициента.

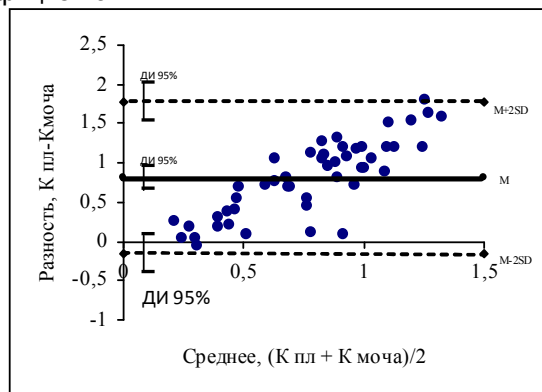


Рис. 2. Метод Блэнда-Алтмана для определения метаболического коэффициента в плазме и моче

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методы определения метаболического отношения N-деметиливабрадин/ивабрадин в моче и плазме согласованы между собой. Различия между определениями метаболического коэффициента в плазме и моче пропорционально увеличиваются с ростом определяемого коэффициента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В. Г. Кукуеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 432 с.
2. Кузнецов К. А., Рябуха А. Ф., Магницкая О. В. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — Вып. 2 (38). — С. 48—50.
3. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М. и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — № 1 (33). — С. 81—85.
4. Петров В. И., Смирнова Л. А., Магницкая О. В. и др. // Биомедицина. — 2010. — № 3. — С. 108—109.
5. Фармакокинетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева и др. — Ростов н/Д.: Феникс, 2001. — 384 с.
6. Bland J. M., Altman D. G. // Lancet. — 1986. — Vol. 1. — P. 307—310.
7. Drug-drug interactions: 2nd ed. / edited by A. D. Rodrigues. — New York: Informa Healthcare, 2008. — 744 p.
8. Hanneman S. K. // AACN Adv Crit Care. — 2008. — Vol. 19 (2). — P. 223—234.

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: magol73@yandex.ru