

Количественное определение аторвастатина для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, установления фенотипирования по активности CYP450 и межлекарственного взаимодействия у больных ИБС

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

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Согласно современным принципам терапии ИБС назначение статинов улучшает прогноз этого заболевания. Аторвастатин – один из наиболее эффективных и часто назначаемых препаратов этой группы. Для достижения целевого уровня ЛПНП < 2,5 ммоль/л может потребоваться от 10 до 80 мг аторвастатина. Несмотря на благоприятный профиль безопасности, при назначении статинов возможно развитие такого фатального осложнения как рабдомиолиз, связанного с высокой плазменной концентрацией препарата в крови. Возможной причиной увеличения концентрации статинов с повышением их миотоксических свойств является межлекарственное взаимодействие на уровне CYP450, т.к. многие препараты для лечения ИБС являются ингибиторами этой ферментной системы [1].

В связи с тем, что больным ИБС одновременно назначается большое количество лекарственных средств, необходимо решить аналитическую задачу определения аторвастатина в многокомпонентной системе.

Целью данного исследования является разработка методики количественного определения аторвастатина в биологи-

ческих жидкостях (плазме крови и моче) больных для построения средних популяционных фармакокинетических кривых, определения активности CYP450 и установления межлекарственного взаимодействия с применением терапевтического лекарственного мониторинга.

Материалы и методы

Количественное определение аторвастатина проводили методом ВЭЖХ на хроматографе с диодно-матричным детектором (Shimadzu, Япония), на колонке Supelcosil LC-18 (5 мкм; 150 мм×4,6 мм). Мобильная фаза содержала 52% ацетонитрила для ВЭЖХ (УФ 210 нм) (Россия) и 48% буферной системы, состоящей из однозамещенного фосфата натрия 50 мМ, рН 4,0. Хроматографирование проводили при скорости потока элюента 1 мл/мин. В результате исследований была подобрана оптимальная температура анализа 300С. В качестве стандарта использовали аторвастатин кальций (LGC, Германия), в качестве внутреннего стандарта использовали диклофенак натриевую соль (SIGMA, США).

Результаты и их обсуждение

Для повышения чувствительности методики извлечение аторвастатина из биологических проб проводили следующим образом: к 1 мл биопробы добавляли 5 мл этилацетата, после экстракции и центрифугирования, слой этилацета-

та количественно отбирали и упаривали под вакуумом при подогреве пробы до 500С. Далее сухой остаток пробы растворяли в 0,1 мл метанола. Таким образом, проба подвергалась очистке и концентрированию.

Калибровочные графики для данной методики представлены на рисунке 1.

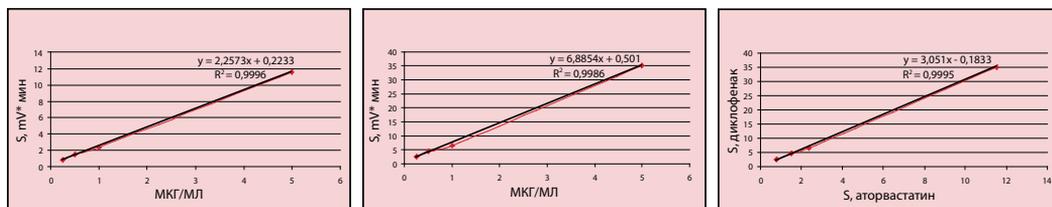


Рис. 1. Зависимость площади под хроматографическим пиком от концентрации аторвастатина (А), диклофенака (Б) и зависимость площади под хроматографическим пиком аторвастатина от площади под хроматографическим пиком диклофенака (В).

Ошибку измерения при многостадийной пробоподготовке нивелировали использованием внутреннего стандарта – диклофенака, так как показана прямая зависимость между аналитическими параметрами аторвастатина и диклофенака.

С помощью данной методики количественного определения были измерены концентрации аторвастатина в плазме крови больных после первого назначения данного лекарственного средства в дозе 10 или 20 мг, построены средние популяционные фармакокинетические кривые с учетом клиренса креатинина пациентов, что стало основой для расчета D-оптимальных точек отбора проб при проведении терапевтического лекарственного мониторинга [2].

Также для корректного обсчета результатов фармакокинетических исследований нами с помощью разработанной методики определялось количество неизмененного аторвастатина, выводимого с мочой больных. На основании данных измерений проводилась оценка активно-

сти СУР450 на фоне стандартной терапии больных ИБС.

Выводы

Разработанная методика количественного определения может быть использована для исследования концентрации аторвастатина в биологических пробах больных и позволяет индивидуализировать фармакотерапию при назначении комбинации лекарственных средств.

Список литературы

1. «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», Российские рекомендации, IV пересмотр (Москва, 2009) – с.47-56.

2. **Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б.** «Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение». М.: Изд-во РАМН, 2003.