

Использование ивабрадина в качестве маркёрного субстрата системы биотрансформации CYP3A

Толкачев Б.Е.^{1,2}, Магницкая О.В.¹

¹ – Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² – Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Введение

Фенотипирование системы биотрансформации CYP3A, включающей основные изоферменты CYP3A4 и CYP3A5, является перспективным инструментом для оптимизации дозирования лекарственных препаратов, являющихся субстратами этих ферментов, а также прогнозирования риска межлекарственных взаимодействий. Вместе с тем, ни один из существующих маркёрных субстраты CYP3A для изучения активности этих изоферментов не может быть назван универсальным. В связи с этим поиск новых маркёрных субстратов не утрачивает своей актуальности.

Цель

Изучение возможности использования отношения кумулятивной почечной экскреции N-десметиливабрадина и ивабрадина у добровольцев в качестве фенотипической метрики для мониторинга активности этой системы биотрансформации на фоне приёма индукторов и ингибиторов.

Материалы и методы

Ключевой этап работы состоял в проведении открытого перекрёстного фармакокинетического исследования, в которое было включено 12 добровольцев, соответствующих критериям включения и подписавших информированное согласие. Включённые в исследование участники совершили 4 плановых визита (рисунок, в начале которого каждый участник исследования перорально однократно принимал натощак 10 мг ивабрадина, который запивался 250 мл воды (1, 3 и 4 визиты) или 250 мл грейпфрутового сока (визит 2).



Рис. Дизайн открытого перекрёстного фармакокинетического исследования у добровольцев

На протяжении 12-ти часов после однократного приёма ивабрадина, что соответствует периоду полувыведения препарата, у добровольцев собиралась моча с целью оценки кумулятивной почечной экскреции ивабрадина и его метаболита. В течение 3-х дней до второго визита добровольцы пили 100 % восстановленный грейпфрутовый сок в количестве 1 л/сутки.

Временной промежуток между вторым и третьим визитами («отмывочный период») составлял 7 дней, что было необходимо для восстановления активности CYP3A4 после прекращения приёма грейпфрутового сока. В период между третьим и четвёртым визитами участникам второго этапа исследования в качестве индуктора изофермента CYP3A был назначен препарат растительного происхождения, обладающий антидепрессивным и психостимулирующим действием – зверобоя продырявленного травы экстракт сухой (капсулы, 425 мг) по 1 капсуле 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Метаболическое отношение в моче, собранной за 12 ч

после однократного приёма ивабрадина, рассчитывалось по отношению кумулятивной экскреции N-десметиливабрадина к ивабрадину, равной произведению концентрации аналита на объём мочи. Количественное определение содержания ивабрадина и его N-десметилированного метаболита в плазме крови и моче производилось валидированным биоаналитическим методом с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекции.

Результаты

При изучении кумулятивной почечной экскреции (СЕ) данных веществ, оцениваемой по их абсолютному количеству в моче, собранной за 12 часов после однократного приёма 10 мг ивабрадина, было установлено, что экскреция неизменённого препарата с мочой спустя 3 дня приёма сока грейпфрута увеличилась на 56,8 % по сравнению с исходной, N-десметиливабрадина – на 17,3 %, что соответствовало достоверному снижению *MR* на 42,1 % в моче и указывало на ингибирование изофермента *CYP3A4*.

Полученные в ходе второго этапа исследования результаты выявили снижение кумулятивной почечной экскреции неизменённого препарата на 12,3 % и повышение выведения с мочой N-десметилированного метаболита в среднем на 33,1 % спустя 14 дней приёма добровольцами экстракта *Hypericum perforatum* в дозе 850 мг/сутки. При этом метаболическое отношение, рассчитанное и по плазме, и по моче добровольцев, достоверно увеличилось по сравнению с исходом, что отражает индукцию фермента.

Заключение

Ивабрадин может быть использован как безопасный субстрат-маркёр для неинвазивной оценки активности системы биотрансформации *CYP3A*. Метаболическое отношение N-десметиливабрадин/ивабрадин в моче является объективным показателем, позволяющим оценивать изменения активности *CYP3A* на фоне приёма индукторов, либо ингибиторов данной изоформы.

Литература

1. Кукес В.Г., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. и др. Оценка активности изофермента цитохрома P450 3A4 (*CYP3A4*) как реальная возможность персонализации фармакотерапии // *Врач*, 2008, 3: 13–18.
2. Paine M.F., Criss A.B., Watkins P.B. Two major grapefruit juice components differ in time to onset of intestinal *CYP3A4* inhibition // *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312 (3): 1151.
3. Wang, Z., Gorski, J.C., Hamman, M.A., Huang, S.M. et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity // *Clin. Pharmacol. Ther*, 2001, 170: 317–326.