
НОВЫЕ МЕТОДЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

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

Волгоградский государственный медицинский университет,
лаборатория фармакокинетики НИИ фармакологии

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ *IN SILICO*

УДК 615.015

Была разработана методика терапевтического лекарственного мониторинга с использованием специализированного программного обеспечения.

Ключевые слова: ТЛМ, ADAPT 5.

*К. А. Kuznetsov, O. V. Magnitskaya, L. A. Smirnova, A. F. Riabuha,
E. A. Suchkov, B. E. Tolkachev*

IN SILICO METHOD USED IN THERAPEUTIC DRUG MONITORING

A method of therapeutic drug monitoring was developed using special-purpose software.

Key words: Solid-phase extraction, ivabradine, domperidone.

При анализе фармакокинетических параметров лекарственных средств встает вопрос определения концентраций лекарственного препарата в плазме крови и других биологических пробах.

Перед началом проведения терапевтического лекарственного мониторинга концентраций препаратов исследования в плазме крови в условиях реальной клинической практики имеется необходимость определения D-оптимальных точек забора биологического материала (проб крови), которые считаются наиболее информативными для последующих расчетов фармакокинетических параметров с использованием метода математических моделей.

На этапе клинического фармакокинетического исследования было установлено взаимное влияние ивабрадина и аторвастатина на фармакокинетические параметры друг друга.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать методику терапевтического лекарственного мониторинга с использованием специализированного программного обеспечения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Используя данные о фармакокинетических параметрах аторвастатина (биодоступность $F = 0,14$, объем распределения $V_d = 381$ л, период полувыведения $T_{1/2} = 7$ ч), были рассчитаны

параметры констант элиминации ($K_e = 0,099$) и абсорбции ($K_a = 2,151$) для однокамерной модели с внесосудистым многократным введением препарата с использованием надстройки «Поиск решения», реализованной в пакете программ Microsoft Excel, 2003.

Для расчета D-оптимальных точек использовали подпрограмму «SAMPLE» и однокамерную модель «1COMPК», реализованную в программном обеспечении ADAPT-5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что состояние равновесия для аторвастатина будет достигнуто через 35 ч ($5 T_{1/2}$), D-оптимальные точки рассчитывали в интервале 48–72 ч (3-й прием препарата, интервал дозирования 24 ч) (рис. 1).

В результате D-оптимальными точками для аторвастатина являются:

- точка 1 (0,44 ч) – 25 мин;
- точка 2 (2,12 ч) – 2 ч 5 мин;
- точка 3 (12,28 ч) – 12 ч 15 мин.

Для изучения возможного влияния аторвастатина на концентрацию ивабрадина у пациентов, которые получали 80 мг аторвастатина, мониторировали концентрацию ивабрадина в пробах 0; 0,44 ч; 2,12 ч; 5 ч и 12,28 ч.

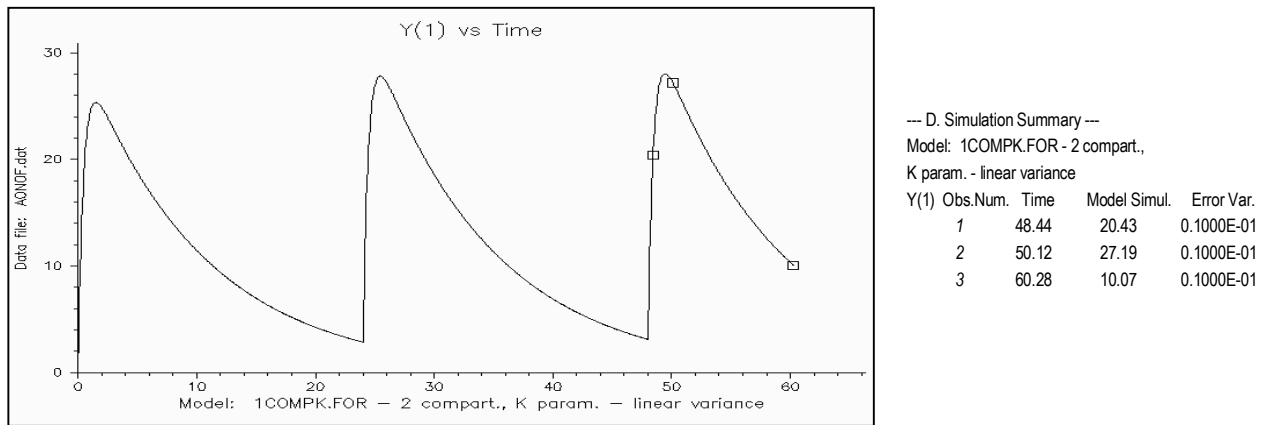


Рис. 1. Результаты расчета D-оптимальных точек с помощью программного обеспечения ADAPT 5

Пациенты получали ивабрадин в дозах 5 мг 2 р./сут. и 7,5 мг 2 р./сут.

Для оценки концентрации ивабрадина в отсутствии аторвастатина были набраны контрольные группы пациентов [средний возраст (53,4 ± 7,4) года, средний ИМТ (27,4 ± 2,7) кг/м²] кардиологического отделения, которые получали

ивабрадин в дозах 5 мг 2 р./сут. и 7,5 мг 2 р./сут. на фоне терапии аспирином и эналаприлом.

Кривые «концентрация/время» при назначении 5 мг 2 р./сут. ивабрадина на фоне аторвастатина 80 мг/сут. и в группе контроля были сопоставимы, как и фармакокинетические параметры, рассчитанные по этим данным (рис. 2, табл. 1).

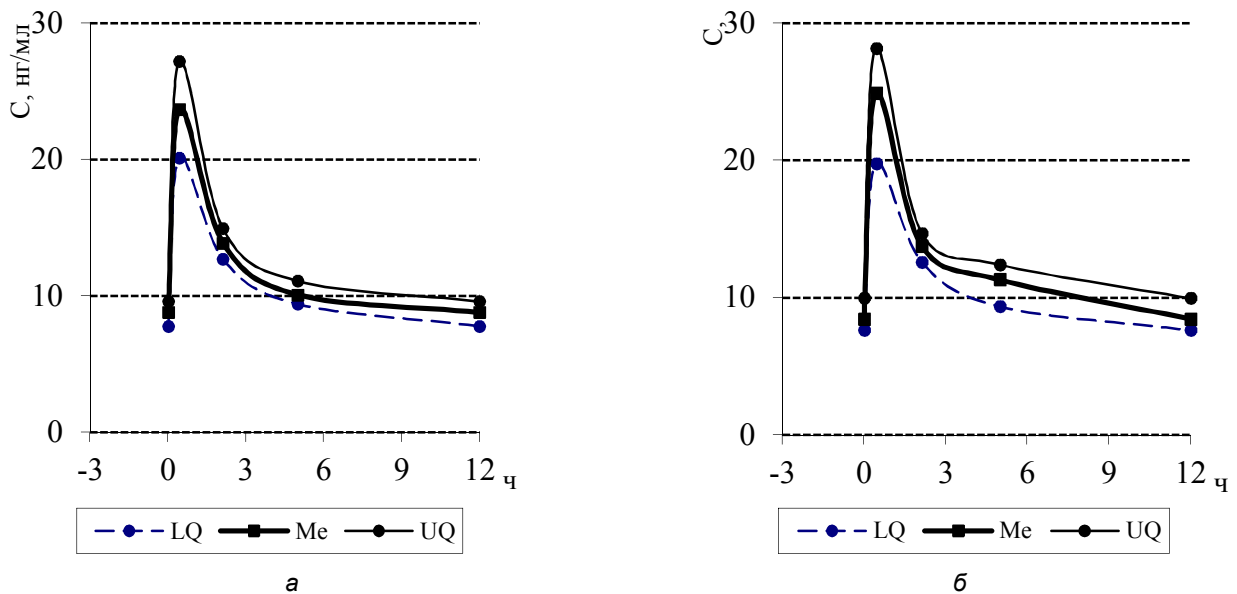


Рис. 2. Кривые «концентрация/время» ивабрадина (5 мг) на фоне терапии аторвастатином (80 мг) (а) и в контрольной группе (б): UQ – 75 % процентиль; Me – медиана; LQ – 25 % процентиль

Таблица 1

Основные фармакокинетические параметры ивабрадина (5 мг) на фоне аторвастатина (80 мг/сут.) и в контрольной группе

Показатель	Ивабрадин 5 мг + Аторвастатин 80 мг/сут. (n = 15)	Контрольная группа Ивабрадин 5 мг (n = 10)	p*
AUC, нг × ч/мл	146,3 (128,6; 158,5)	149,8 (122,5; 167,4)	0,89
C _{max} , нг/мл	23,7 (20,1; 27,2)	24,9 (19,8; 28,2)	0,97
T _{max} , ч	0,44	0,44	1
Cl, л/ч	13,7 (12,6; 15,6)	13,4 (11,9; 16,3)	0,89
V _d , л	172,3 (143,9; 190,7)	170,0 (124,7; 215,3)	0,93

* Здесь и в табл. 2 p – критерий Манна–Уитни.

Аналогичные данные были получены и при назначении ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 р./сут. (рис. 3). Достоверных отличий фар-

макокинетических параметров в основной и контрольной группах выявлено не было (табл. 2).

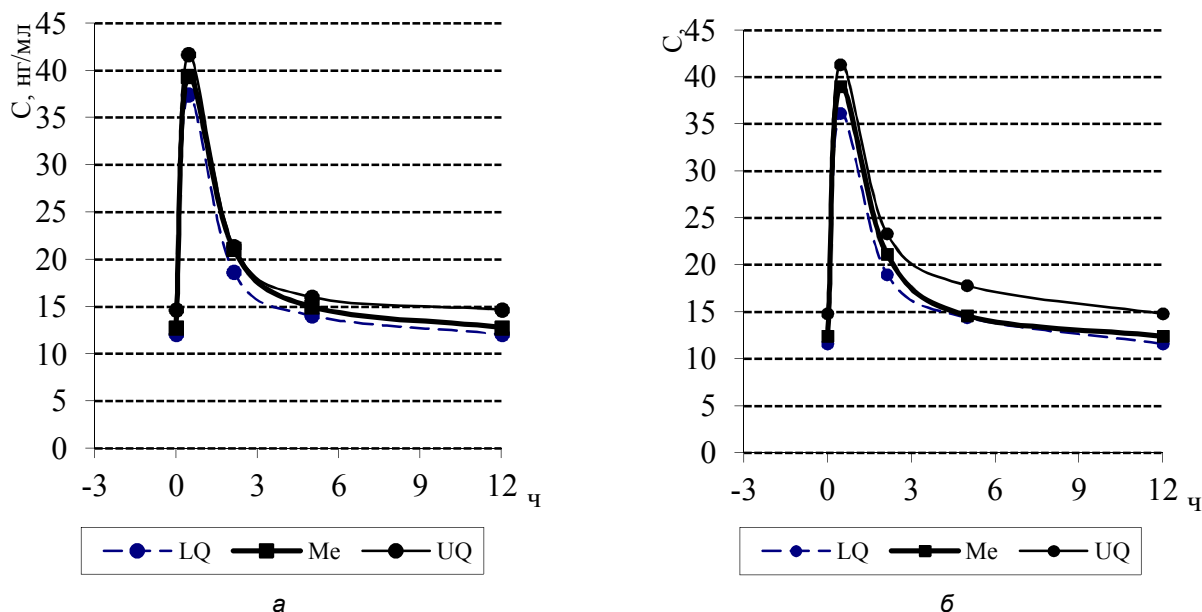


Рис. 3. Кривые «концентрация/время» ивабрадина 7,5 мг на фоне терапии atorvastатином (80 мг) (а) и в контрольной группе (б): UQ – 75 % процентиль; Me – медиана; LQ – 25 % процентиль

Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры ивабрадина (7,5 мг) на фоне atorvastатина (80 мг/сут.) и в контрольной группе

Показатель	Ивабрадин 7,5 мг + Аторвастатин 80 мг/сут. (n = 15)	Контрольная группа Ивабрадин 7,5 мг (n = 7)	p*
AUC, нг*ч/мл	213,9 (202,2; 240,8)	205,3 (198,8; 247,9)	0,96
С _{max} , нг/мл	39,4 (37,4; 41,7)	39,0 (36,2; 41,4)	0,65
T _{max} , ч	0,44	0,44	1
Cl, л/ч	14,0 (12,5; 14,8)	14,6 (12,1; 15,1)	0,96
V _d , л	149,4 (144,0; 156,9)	147,6 (138,7; 161,6)	0,71

В связи с этим совместное назначение ивабрадина с atorvastатином в максимальных терапевтических дозах продемонстрировало «фармакокинетическую нейтральность» обоих препаратов. Статистически значимого изменения основных фармакокинетических параметров atorvastатина и ивабрадина выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для терапевтического лекарственного мониторинга можно с успехом применять специализированное программное

обеспечение, в частности, программу ADAPT 5 с целью выбора D-оптимальных точек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. – М.: Литтерра, 2005.
2. Дерфель К. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994. – 267 с.
3. Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В., Сергеева С. А. и др. Фармакокинетика. – Ростов н/Д: Феникс, 2001.
4. Сергиенко В. И., Джелифф Р., Бондарева И. Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М.: Изд-во РАМН, 2003.

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО ВРАЧА

Соболева С. Ю., Животова С. В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА АУТСОРСИНГА
В УПРАВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКИМИ
УЧРЕЖДЕНИЯМИ..... 3

*Волчанский М. Е., Брель А. К., Болучевская В. В.,
Клочкова Е. А.*

ОБЩЕСТВЕННОЕ МНЕНИЕ О СОЦИАЛЬНОЙ
ПОЛЕЗНОСТИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ..... 7

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Храпов Ю. В., Поройский С. В.

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВЕЩЕСТВА
ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДИАГНОСТИКЕ,
ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ТЯЖЕЛОЙ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ 10

МОРФОЛОГИЯ

Поройский С. В., Поройскаиа А. В.

МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
БРЮШИНЫ В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ПЕРИОДА..... 21

ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ

*Рябуха А. Ф., Смирнова Л. А., Кузнецов К. А.,
Сучков Е. А., Перфилова В. Н.*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ
ДЕРИВАТИЗИРУЮЩИХ АГЕНТОВ
ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ГОМОЦИСТЕИНА
МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ..... 27

*Смирнова Л. А., Тюренок И. Н., Перфилова В. Н.,
Рябуха А. Ф., Сучков Е. А.*

ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ..... 31

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Крамарь Л. В., Карпукхина О. А.

АСТЕНОВЕГЕТАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ... 34

*Тириченко Д. С., Попов А. С., Экстрем А. В.,
Казанцев Д. А.*

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД
К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ОБЕЗБОЛИВАНИЮ
НА ОСНОВЕ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ОЦЕНКИ БОЛИ
КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ..... 38

Лемякина Е. В., Жаркин Н. А., Бурова Н. А.

ЗНАЧЕНИЕ ПРИРОДНЫХ ПРЕФОРМИРОВАННЫХ
ФАКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ
БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ
ЦЕРВИЦИТОМ..... 41

CHEF DOCTOR'S PAGE

Soboleva S. Y., Zhivotova S. V.

THE USE OF OUTSOURCING METHOD
IN HEALTH CARE
MANAGEMENT..... 3

*Volchanskiy M. E., Brel' A. K., Boluchevskaya V. V.,
Klochkova E. A.*

PUBLIC OPINION OF THE SOCIAL UTILITY
OF PHARMACIES..... 7

SURVEY

Khrapov Y. V., Poroytsky S. V.

ROLE OF BRAIN DAMAGE BIOMARKERS
IN DIAGNOSTICS, TREATMENT ASSESSMENT
AND OUTCOME PREDICTION
IN SEVERE
CRANIOCEREBRAL INJURY..... 10

MORPHOLOGY

Poroytsky S. V., Poroyaskaia A. V.

MORPHOMETRIC STUDY
OF PERITONEUM
IN THE POSTOPERATIVE PERIOD..... 21

PHARMACOLOGY, TOXICOLOGY

*Riabuha A. F., Smirnova L. A., Kuznetsov K. A., Suchkov
E. A., Perfilova V. N.*

DERIVATIZATION
AGENTS USED
IN HPLC METHOD
OF HOMOCYSTEIN
DETERMINATION..... 27

*Smirnova L. A., Turenkov I. N., Perfilova V. N.,
Riabuha A. F., Suchkov E. A.*

ANALYTICAL FEATURES
OF CHROMATOGRAPHIC METHOD
OF QUANTITATIVE DETERMINATION
OF GABA
DERIVATIVES..... 31

CLINICAL MEDICINE

Kramar L. V., Karpukhina O. A.

ASTHENOVEGETATIVE FRUSTRATION
IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN..... 34

*Tirichenko D. S., Popov A. S., Extrem A. V.,
Kazantsev D. A.*

CUSTOMIZED APPROACH
TO POSTOPERATIVE PAIN KILLING BASED
ON OBJECTIVE PAIN ASSESSMENT AS A WAY
TO IMPROVE THE QUALITY OF LIFE
IN TRAUMA AND ORTHOPEDICS..... 38

Lemiakina E. V., Zharkin N. A., Burova N. A.

IMPORTANCE OF PREFORMED NATURAL FACTORS
IN THERAPY AND REHABILITATION
OF PATIENTS WITH CHRONIC
NONSPECIFIC CERVICITIS..... 41

<i>Селихова М. С., Михайловская М. А., Панкратов С. Б.</i>	<i>Selikhova M. S., Mikhailovskaia M. A., Pankratov S. B.</i>
ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГИСТЕРОСКОПИИ.....	PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER HYSTEROSCOPY.....
45	45
<i>Ягупов П. Р., Корнеева Н. А.</i>	<i>Yagupov P. R., Korneyeva N. A.</i>
ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ ГИДАЗЕПАМА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВНИМАНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	NATURE OF GIDAZEPAM EFFECT ON ATTENTION PARAMETERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.....
49	49
СТОМАТОЛОГИЯ	DENTISTRY
<i>Шемонаев В. И., Климова Т. Н., Тимачева Т. Б., Саргсян К. А., Мась Е. С., Малышевская Д. В.</i>	<i>Shemonaev V. I., Klimova T. N., Timacheva T. B., Sargsyan K. A., Mas E. S., Malyshevskaya D. V.</i>
СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД В РЕШЕНИИ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ КАК ЗАЛОГ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ.....	SYSTEMIC APPROACH TO SOLVING PERIODONTAL PROBLEMS AS A GUARANTEE OF ORAL HEALTH.....
52	52
<i>Михальченко Д. В., Михальченко А. В., Порошин А. В.</i>	<i>Mihalchenko D. V., Mihalchenko A. V., Poroshin A. V.</i>
ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГАЛЬВАНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА.....	DEPARTMENT OF PROPAEDEUTICS OF DENTAL DISEASE.....
56	56
НОВЫЕ МЕТОДЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ	NEW EXPERIMENTAL AND CLINICAL METHODES
<i>Кузнецов К. А., Магницкая О. В., Смирнова Л. А., Рябуха А. Ф., Сучков Е. А., Толкачев Б. Е.</i>	<i>Kuznetsov K. A., Magnitskaya O. V., Smirnova L. A., Riabuha A. F., Suchkov E. A., Tolkachev B. E.</i>
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ <i>IN SILICO</i>	<i>IN SILICO</i> METHOD USED IN THERAPEUTIC DRUG MONITORING.....
59	59

Научное издание

ВОЛГОГРАДСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Ежеквартальный научно-практический журнал

№ 3 2013 г.

Регистрация: свидетельство ПИ № 9-0664 от 27.04.2004 г.
Перерегистрация: свидетельство ПИ № ФС77-43550 от 18.01.2011 г.

Главный редактор академик РАМН *В. И. Петров*
Директор Издательства ВолгГМУ *Л. К. Кожевников*

Редактор *Е. В. Максимова*
Компьютерная верстка *Е. Е. Таракановой*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 34.12.01.543. П 000006.01.07 от 11.01.2007 г.

Подписано в печать 15.09.2013 г. Формат 60x84/8.
Бумага офсетная. Гарнитура Arial. Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 7,0.
Тираж 500 (1–150). Заказ № .
Цена фиксированная.

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

Издательство ВолгГМУ
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.