

Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух пролонгированных лекарственных форм метопролола

А.В.Соколов, Ю.Б.Белоусов, И.Ф.Тищенкова
Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва.

ВВЕДЕНИЕ

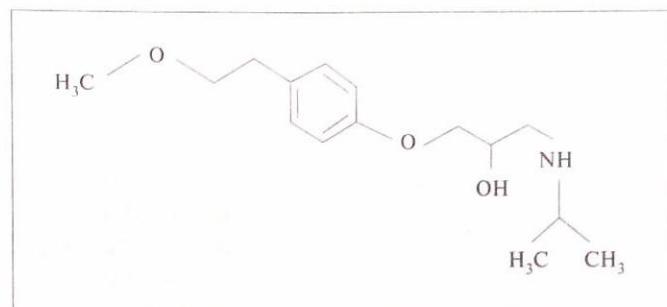
Большое количество выпускаемых различными фирмами воспроизводимых лекарственных препаратов совсем не означает одинакового фармакологического и терапевтического действия этих лекарств. Для того чтобы ориентироваться в правильном назначении того или иного препарата, врачу необходимо знать, чем отличаются воспроизводимые лекарства (иными словами – знать отличия фармакокинетических параметров этих препаратов). На основании этих знаний врач может грамотно назначать дозировку лекарства и подбирать оптимальные интервалы дозирования.

Во всем мире для подтверждения одинаковой терапевтической активности воспроизводимых препаратов проводятся исследования биоэквивалентности. При этом в качестве основного критерия выбирается достаточно «близкая» биодоступность изучаемых лекарственных средств, определяемая сравнением таких фармакокинетических показателей, как площадь под кривой в координатах «концентрация-время» – (AUC), C_{max} (максимальная концентрация), T_{max} (время достижения максимальной концентрации), MRT (среднее время удержания) и некоторых других. При одинаковых значениях площадей (AUC), то есть относительной степени всасывания близкой к единице, совсем не обязательно исследуемый препарат и препарат, выбранный в качестве стандарта, будут иметь близкие по значению показатели скорости всасывания..

Целью настоящего исследования было исследовать биоэквивалентность двух препаратов пролонгированного действия, содержащих метопролол в одинаковых количествах – 50 мг, на основании полученных фармакокинетических данных – «БЕТАЛОК ЗОК» и «ЭМЗОК».

Метопролол – белый кристаллический порошок. Хорошо растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, слабо растворим в дихлорметане.

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое



действие. Блокирует преимущественно β_1 -адренорецепторы сердца, не обладает внутренней симпатомиметической и мемраностабилизирующей активностью. Уменьшает сердечный выброс и САД, замедляет сердечный ритм, ослабляет стимулирующий эффект катехоламинов на миокард при физической нагрузке и умственном перенапряжении, предупреждает рефлекторную ортостатическую тахикардию. Антигипертензивное действие обусловлено уменьшением сердечного выброса и синтеза ренина, угнетением активности ренин-ангиотензиновой системы и ЦНС, восстановлением чувствительности барорецепторов и, в итоге, уменьшением периферических симпатических влияний. Гипотензивный эффект достигается быстро и продолжается в течение 6 часов. При применении метопролола сукцината – клинический эффект сохраняется 24 ч. Антиангинальный эффект является следствием уменьшения частоты и силы сердечных сокращений, энергетических затрат и потребности миокарда в кислороде. Антиаритмическое действие проявляется в устранении аритмогенных симпатических влияний на проводящую систему сердца, замедлении синусового ритма и скорости распространения возбуждения через AV узел. Понижает автоматизм синусового узла, уменьшает ЧСС, замедляет AV проводимость, снижает сократимость и возбудимость миокарда, уменьшает минутный объем сердца, снижает потребность миокарда в кислороде.

Фармакокинетика метопролола всесторонне представлена в работах [1-6]. При пероральном приеме

Таблица 1

Демографические данные участников исследований

№ п/п	Ф И О	Возраст	Масса тела	Рост	Пол	Группа
1	Б.А.П.	37	90	187	М	А
2	Н.Ю.К.	47	80	176	М	А
3	А.Н.В.	32	52	160	Ж	А
4	И.Л.Н.	45	60	154	Ж	А
5	И.П.Е.	20	60	170	Ж	А
6	М.Л.А.	45	65	162	Ж	А
7	М.Н.В.	43	80	160	Ж	А
8	К.Н.М.	45	70	156	Ж	А
9	К.Н.А	20	73	156	Ж	А
10	К.А.И.	45	70	170	М	Б
11	Л.Т.А.	24	60	154	Ж	Б
12	С.Н.В.	45	90	160	Ж	Б
13	С.С.Г.	45	94	176	М	Б
14	Л.С.Н.	30	56	176	Ж	Б
15	У.А.М.	40	90	187	М	Б
16	П.Л.С.	44	70	160	Ж	Б
17	Б.Е.Н.	33	60	168	Ж	Б
18	Д.Л.В.	45	70	160	Ж	Б
Среднее зн.		38,05	71,70	166,2	-	-
Станд.ош.±		2,18	3,07	2,49	-	-

Таблица 2

№ п/п	Параметр	Группа «А»	Группа «Б»
1	количество чел.	9	9
2	возраст, лет	37,25	39,3
3	масса тела, кг	69,70	73,4
4	доза, мг	1 табл. (50 мг)	1 табл. (50 мг)

в течение 7 дней до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния участников. Другими критериями включения являлись отрицательные тесты на содержание наркотиков, алкоголя, ВИЧ и др. Исследование проводилось согласно требованиям, указанным в методических рекомендациях по проведению исследований по биоэквивалентности в Российской Федерации от 2002 г.

Исследуемые препараты

В качестве тестируемого препарата был выбран «ЭМЗОК» (Галена, Чешская Республика) в таблетках по 50 мг (№ серии ЗА1070403), а в качестве препарата сравнения избрали «БЕТАЛОК ЗОК» (Астра Зенека, Швеция) в таблетках по 50 мг (№ серии D13085).

Дизайн исследования

Исследование было рандомизированным двойным перекрестным, основанным на однократном приеме дозы препарата 18 здоровыми добровольцами. Как участники, так и исследователи могли знать, какой препарат получает тот или иной человек в каждый период, однако этой информацией не обладала аналитическая группа.

Каждый доброволец утром во время завтрака принимал 1 таблетку препарата (50 мг), которые запивал

обычных лекарственных форм метопролола в дозе 50 мг препарат быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации (C_{max}) от 5 до 22 нг/мл, а время ее достижения (T_{max}) находится между 2,5 и 14 ч после приема. $T_{1/2}$ колеблется от 3 до 7 часов. Биодоступность метопролола тартрата составляет около 50% при первом приеме и возрастает до 70% при повторном применении. Метаболизируется в печени с получением двух активных метаболитов. При пероральном приеме менее 5% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Быстро распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический и плацентарные барьеры, обнаруживается в грудном молоке в более высокой концентрации, чем в плазме. При нарушении функции почек биодоступность препарата не изменяется, но может снижаться скорость экскреции метаболитов.

В данном исследовании определяли относительную биодоступность двух препаратов метопролола пролонгированного действия, представленных на рынке России, при однократном пероральном приеме препарата. Тестируемым препаратом (Test) являлся генерический препарат «ЭМЗОК», содержащий метопролол тартрат, а в качестве препарата сравнения использовали оригинальный препарат «БЕТАЛОК ЗОК» (Standard), содержащий метопролол сукцинат. Оба препарата применялись в дозе 50 мг. Изученные данные *in vitro* говорили о примерно одинаковых фармацевтических характеристиках этих препаратов. Но поскольку данные, полученные *in vitro*, не всегда являются прогностически достоверными в отношении действия препарата *in vivo*, было интересно провести исследование биоэквивалентности на здоровых добровольцах для оценки взаимозаменяемости оригинального и генерического препарата. В настоящей работе представлены экспериментальные данные, полученные в результате проведенного исследования.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники

В работу были включены 18 здоровых добровольцев, разбитых на 2 группы (группа А и группа Б). Группы были рандомизированы по полу, возрасту, массе тела. Демографические и некоторые другие данные представлены в табл. 1 и 2.

После того как врач-исследователь проинформировал участников о целях, ходе и возможном риске проведения данного исследования, все добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследовании. Они были подобраны на основании данных анамнеза, физикального обследования, в ходе которого было установлено отсутствие видимой патологии печени, почек, сердца, ЖКТ и крови или каких-либо острых или хронических заболеваний.

Всесторонний лабораторный скрининг проводили

200 мл кипяченой воды комнатной температуры. Группа А получала 1 таблетку (50 мг) препарата «БЕТАЛОК ЗОК», а группа Б – 1 таблетку (50 мг) препарата «ЭМЗОК». Через 7 дней (период отмывки) группа А получала 1 таблетку (50 мг) препарата «ЭМЗОК», а группа Б – 1 таблетку (50 мг) препарата «БЕТАЛОК ЗОК».

Пробы крови в количестве 5,0 мл получали из локтевой вены методом венопункции или из установленного в локтевой вене катетера. Пробы отбирали в стерильные, герметично закрывающиеся одноразовые пластиковые пробирки. Из крови готовили сыворотку обычным способом (инкубация при комнатной температуре 30–45 мин, центрифугирование при 5600 об/мин, 10 мин) и сразу замораживали полученную сыворотку при -18°C. Анализ сыворотки на содержание в ней метопролола проводили не позже, чем на 2–е сутки. Пробы крови отбирали до и через 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24 и 48 часов после приема препарата по следующей схеме:

Группа «А» – до и через 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24 и 48 часов после приема препарата «БЕТАЛОК ЗОК» (1 таблетка – 50 мг);

Группа «Б» – до и через 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24 и 48 часов после приема препарата «ЭМЗОК» (1 таблетка – 50 мг).

После периода отмывки (7 дней) группа «А» принимала по той же схеме препарат «ЭМЗОК», а группа «Б» – препарат «БЕТАЛОК ЗОК».

Аналитический метод

Из многочисленных описанных в литературе методов определения метопролола в сыворотке крови в основном применяются методы, основанные на применении обратнофазной ВЭЖХ [7–10].

В основном, эти методы основаны на применении ВЭЖХ с ультрафиолетовым или флюоресцентным детектированием. При этом применяется однократная или многократная экстракция препарата из сыворотки крови органическим растворителем с последующим упариванием в токе инертного газа или воздуха при низкой температуре (30–50°C), растворением сухого остатка в ограниченном объеме растворителя (в большинстве случаев – элюента) и анализом полученного раствора на обратнофазной хроматографической колонке. Метод с использованием осаждения белков крови с последующим анализом надсадочной жидкости с помощью ВЭЖХ в случае определения препаратов этой группы не применим из-за низкой чувствительности метода и большого количества эндогенных веществ, мешающих определению. Кроме того, риск загрязнения хроматографической колонки недоосажденными белками крови из супернатанта при данном способе определения существенно возрастает.

Нами был использован модифицированный метод определения, описанный в работе [8]. Модификация состояла в том, что была предложена новая подвижная

фаза, а хроматографическое разделение проводили на микроколонке Диасфер-100-C₁₈, 6 мкм. Препарат извлекали из сыворотки крови экстракцией хлористым метиленом или хлороформом после подщелачивания пробы сыворотки разбавленным раствором едкого натра (коэффициент экстракции 98±1,5%).

К образцу сыворотки крови объемом 0,5 мл (здесь и далее – точные объемы) добавляли 100 мкл 0,1 н раствора едкого натра и 3,0 мл хлороформа. Смесь подвергалась энергичному встряхиванию на вибромиксере 2 мин, центрифугированию в течение 10 мин при 5600 об/мин. Затем 2,7 мл нижнего органического слоя отбирали автоматической пипеткой и упаривали экстракт в токс азота при 40°C. Сухой остаток растворяли в 120 мкл подвижной фазы и 50 мкл полученного раствора вводили в хроматографическую систему. Хроматографическое разделение проводили при комнатной температуре (20±2°C) на микроколонке Диасфер-100-C₁₈, зернением 6 мкм и размерами 2x150 мм (сорбент разработан и упакован ЗАО «БиоХимМак СТ»). В качестве детектора использовали проточный спектрофлюориметр «Shimadzu» – 551 (Япония), детектирование проводили при длинах волн ($\lambda_{\text{em}}=222$ и $\lambda_{\text{ex}}=305$ нм). В качестве подвижной фазы использовали смесь 87,7% ацетонитрила, 12,2% воды и 0,031% конц. ортофосфорной кислоты. Объемная скорость элюирования составляла 0,4 мл/мин. Концентрацию препарата рассчитывали по методу абсолютной калибровки.

Калибровочные операции проводили следующим образом: к 0,5 мл интактной сыворотки крови, полученной обычным способом добавляли известное количество препарата (стандартный раствор в метиловом спирте) для получения растворов с концентрацией 3, 10, 15, 40 и 90 нг/мл сыворотки (5 растворов). Полученные калибровочные растворы обрабатывали и анализировали описанным выше способом. Калибровочный график в изученном интервале концентраций представлял собой прямую линию ($K_{\text{корр.}} = 0,987$) опиравшую уравнением $C = 0,143xh$, где

C – концентрация метопролола в сыворотке крови (в нг/мл), h – высота хроматографического пика (в мм).

Каждая пробы крови анализировалась не менее двух раз.

Калибровочные кривые строили по результатам хроматографического анализа на основе измерений высот хроматографических пиков. Результаты анализа контрольных образцов вносили в таблицу, рассчитывали средние значения, стандартные ошибки и затем строили калибровочный график.

Измеренные значения концентраций на графике были линейны во всем исследованном диапазоне (0–100 нг/мл) и график представлял прямую линию.

Контрольные образцы для получения калибровочных графиков приготавливали трижды с интервалом в одну неделю. Образцы сыворотки крови, содержащие

известное количество метопролола и находившиеся в морозильной камере при -18°C в течении двух недель подвергали регулярному контрольному хроматографическому анализу каждые два дня. Установлено, что количество метопролола оставалось стабильным в течение всего периода наблюдения.

Порог чувствительности метода (абсолютная чувствительность по метопрололу в анализируемой пробе) составляла не ниже 0,5 нг метопролола в мл сыворотки крови. Относительная ошибка определения составила 8,79% при концентрации препарата 15 нг/мл.

Фармакокинетические расчеты

Основные фармакокинетические параметры метопролола, полученные в результате исследования двух препаратов приведены в табл. 3. Значения AUC для метопролола (площадь под кривой «концентрация – время») были вычислены методом трапеции. Все значения AUC_{0-48} , для тестового препарата и стандарта превышали соответствующие значения 80% $\text{AUC}_{0-\infty}$, поэтому для статистических сравнений был выбран показатель AUC_{0-48} .

Кроме того, рассчитывались значения отношений C_{\max}/AUC , значения MRT (среднее время удержания) и VRT (дисперсия среднего времени удержания).

Таблица 3

Фармакокинетические параметры метопролола после однократного перорального приема таблеток 50 мг «ЭМЗОК» (Test) и «БЕТАЛОК ЗОК» (Standard) (Среднее значение \pm стандартное отклонение)

	T _{max} , ч	C _{max} , нг/мл	MRT, ч	AUC ₀₋₄₈ , нг·ч/мл
«ЭМЗОК»	4,6 \pm 1,24	18,2 \pm 2,99	15,65 \pm 0,82	277,6 \pm 53,8
«БЕТАЛОК ЗОК»	8,1 \pm 1,61	10,4 \pm 2,19	20,05 \pm 1,26	249,4 \pm 53,9

Для показателей сравнения AUC, C_{\max} , T_{\max} , MRT, VRT и C_{\max}/AUC на основе дисперсионного анализа ANOVA и непараметрического подхода были рассчитаны 90% доверительные интервалы для отношений (AUC, C_{\max}) или разностей (T_{\max} , MRT, VRT и C_{\max}/AUC) соответствующих средних значений.

Тестирование статистических гипотез проводилось на уровне значимости 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки биоэквивалентности препаратов «ЭМЗОК» (test) и «БЕТАЛОК ЗОК» (standard) был проведен статистический анализ полученных фармакокинетических данных. В качестве основных переменных при этом были выбраны показатели AUC, MRT, C_{\max} , T_{\max} , отношения C_{\max}/AUC , оцениваемые непосредственно по измеренным фармакокинетическим кривым на основе некомpartmentного подхода. Период времени наблюдения T был равен 48 часам.

На рис. 1 представлены графики изменения сывороточных концентраций метопролола во времени после однократного приема таблеток «БЕТАЛОК ЗОК» и «ЭМЗОК» (усредненные данные). Как видно из сравнения этих графиков, характер кривых зависимости содержания метопролола в крови после приема таблеток «БЕТАЛОК ЗОК» и «ЭМЗОК» отличается.

Препарат из исследуемых форм достаточно продолжительное время всасывается в организме, но времена достижения максимальной концентрации и сами значения максимальной концентрации значительно различаются. Так, в случае применения препарата «ЭМЗОК», содержание его в крови достигает максимального значения ($18,2 \pm 2,99$ нг/мл) к $T_{\max} = 4,60 \pm 1,24$ час. В случае применения препарата «БЕТАЛОК ЗОК» эти величины составляют по нашим данным

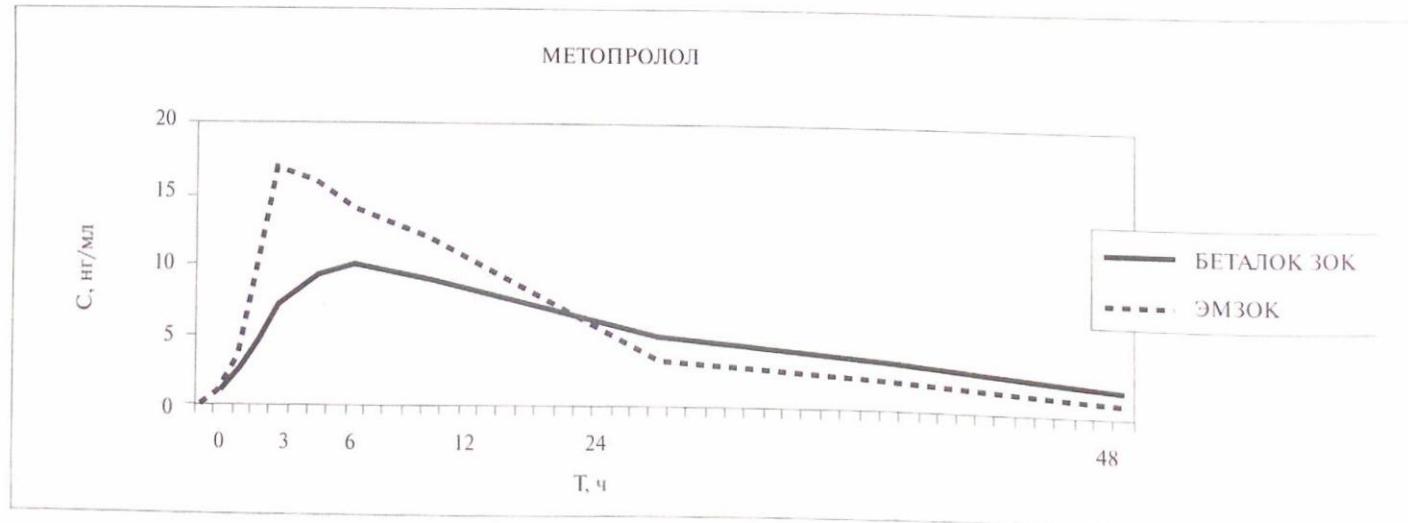


Рис. 1. Динамика концентраций метопролола в сыворотке крови добровольцев после перорального однократного приема 50 мг «БЕТАЛОК ЗОК» и «ЭМЗОК» (Средние значения).

($T_{max} = 8,1 \pm 1,61$ час и $C_{max} = 10,4 \pm 2,19$ нг/мл), затем концентрация метопролола в крови монотонно убывает и после 48 часов после приема таблеток «БЕТАЛОК ЗОК» и «ЭМЗОК» практически не определяется. Наблюдаемые различия в концентрациях метопролола в крови добровольцев после приема таблеток «БЕТАЛОК ЗОК» и «ЭМЗОК» могут быть объяснены различием в процессах всасывания, возможно вызванным различием в составах наполнителей лекарственных форм.

Для статистического оценивания были сделаны предположения о распределении основных параметров: 1) параметр AUC и C_{max} имеют ln-нормальное распределение, 2) параметры MRT, VRT и C_{max}/AUC – нормальное. Статистический анализ включал в себя следующие процедуры: вычисление базовой и порядковой статистики, дисперсионный анализ, анализ остатков, графические методы, вычисление доверительных интервалов, проверка интервальных критериев, непараметрического критерия знаковых рангов Уилкоксона, построение гистограммы распределения парных геометрических средних отношений биодоступности.

В соответствии с правилами *a-priori* были установлены допустимые границы для отношений биодоступности [0,8-1,25] и отношений максимальных концентраций [0,75-1,33]. При этом средние значения отношений биодоступности должны быть в пределах 0,9-1,1, а отношения максимальных концентраций в пределах 0,85-1,15. Кроме того, относительные различия между средними значениями для всех остальных параметров сравнения не должны превышать $\pm 20\%$.

Средние значения lnAUC в пределах интервала 0 – 48 часов были оценены как $5,61 \pm 0,2$ для test и $5,49 \pm 0,24$ для standard.

Среднее значение C_{max} для test было $18,2 \pm 2,99$ нг/мл и для standard – $10,4 \pm 2,19$ нг/мл.

Среднее значение T_{max} было $4,6 \pm 1,24$ часов для test и $8,1 \pm 1,61$ для standard. Значение парного t-критерия для разности средних значений равно -7,62.

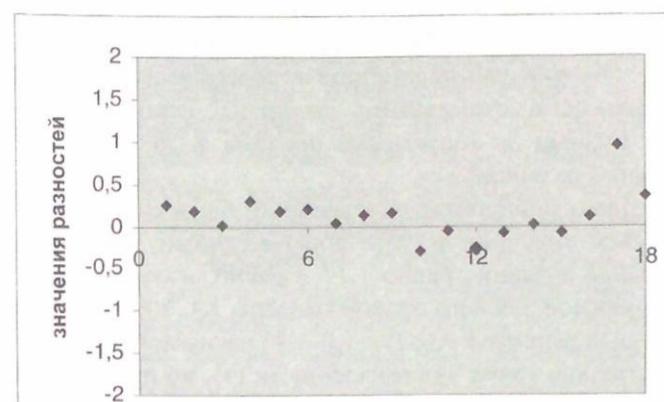
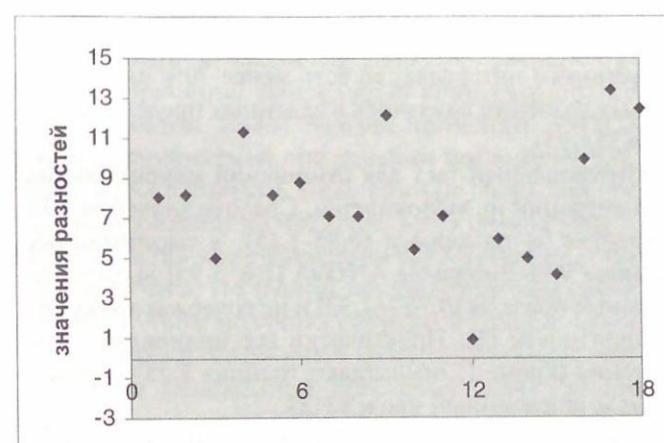
Для MRT – средние значения были оценены как $15,65 \pm 0,82$ часов для test и для standard $20,05 \pm 1,26$ часов. Значение парного t-критерия для разности средних значений равно -12,7.

Таблица 4

Фармакокинетические параметры метопролола после однократного перорального приема таблеток 50 мг «ЭМЗОК» (Test) и «БЕТАЛОК ЗОК» (Standard), характеризующие пролонгированную форму (Среднее значение \pm стандартное отклонение)

	t75% C _{max} , ч	% swing, %	% PTF, %
«ЭМЗОК»	$4,6 \pm 2,14$ (CV=46,5%)	$489,6 \pm 215$ (CV=43,9%)	$131,2 \pm 20$ (CV=15,2%)
«БЕТАЛОК ЗОК»	$11,3 \pm 2,1$ (CV=18,6%)	$117,7 \pm 60,8$ (CV=51,7%)	$53,2 \pm 20,7$ (CV=38,9%)

Ln AUC

C_{max}

MRT

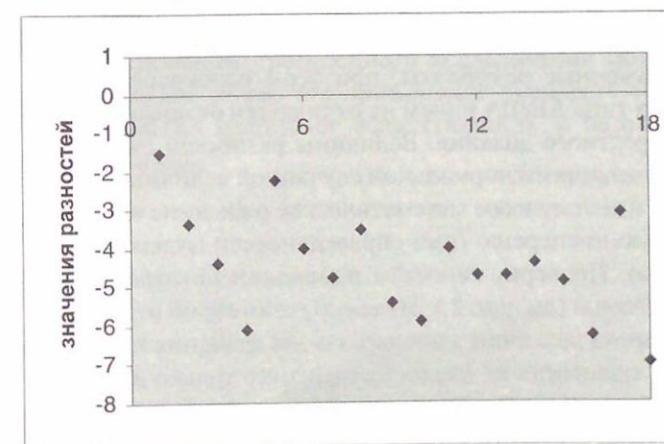


Рис.2. Индивидуальные значения попарных разностей основных фармакокинетических параметров метопролола.

Для VRT – средние значения были оценены как $116,7 \pm 11,54$ часов в квадрате и $140,0 \pm 6,35$ часов в квадрате, соответственно для test и standard.

Для параметров сравнения T_{max} , MRT, VRT, C_{max}/AUC нулевая гипотеза о том, что различия в средних значениях показателей не вызваны различия-

ми между сравниваемыми препаратами, была отвергнута ($p < 0,01$). Полученные с помощью метода ANOVA 90%-ные доверительные интервалы для разности средних значений этих параметров не содержат точку эквивалентности, существенно смешены, некоторые из них выходят за допустимые пределы $\pm 20\%$ относительных различий.

Для отношений биодоступности были рассчитаны среднее значение и 90% доверительный интервал. Среднее значение равно 1,17 и располагается правее допустимой для него правой границы 1,1. 90% доверительный интервал ANOVA 1,0–1,26 несимметричен относительно точки эквивалентности (1), но практически находится внутри установленных пределов [0,8; 1,25]. Точка эквивалентности является левой границей рассчитанного доверительного интервала для отношения средних значений. Два индивидуальных отношений биодоступности были меньше и 4 больше границ допустимого интервала, то есть менее 70% индивидуальных значений оказались в заданных пределах (правило 75/125).

Интервальный тест для отношений максимальных концентраций не выполняется. Среднее значение 1,82 находится за пределами (0,85–1,15), а рассчитанные границы 90% интервала ANOVA [1,6; 1,95] выходят за заданные пределы [0,75 – 1,33] и не содержат точку эквивалентности (1). Практически все индивидуальные значения (кроме 1) превышают границу 1,25 и превышают установленный предел 1,33.

При использовании процедуры анализа индивидуальных различий рассматриваются не отдельно данные для сравниваемых препаратов, а столбец их разностей (сопоставление пар) в предположении об отсутствии влияния последовательности получения препаратов на полученные результаты, при этом перекрестный дизайн типа AB/BA ничем не отличается от обычного перекрестного дизайна. Величины разностей считаются реализациями нормальной случайной величины, которая имеет нулевое математическое ожидание и неизвестную дисперсию (при справедливости нулевой гипотезы). Проверку гипотезы проводили по парному t – критерию (см. рис.2.). Нулевую гипотезу об отсутствии влияния различий в препаратах на значения показателей сравнения не удалось отвергнуть только для параметра InAUC. Различия средних значений для всех остальных параметров сравнения были признаны статистически значимыми ($p < 0,001$).

Непараметрический критерий знаковых рангов Уилкоксона и построенные гистограммы (рис.3.) демонстрируют несимметричное распределение попарных геометрических средних отношений AUC (рис. 3А) и особенно отношений C_{max} (рис. 3Б) вокруг точки эквивалентности. Практически все (кроме трех) значения попарных геометрических средних отношений C_{max} превышают значение 1,25, и большинство их располагается правее допустимой верхней границы 1,33.

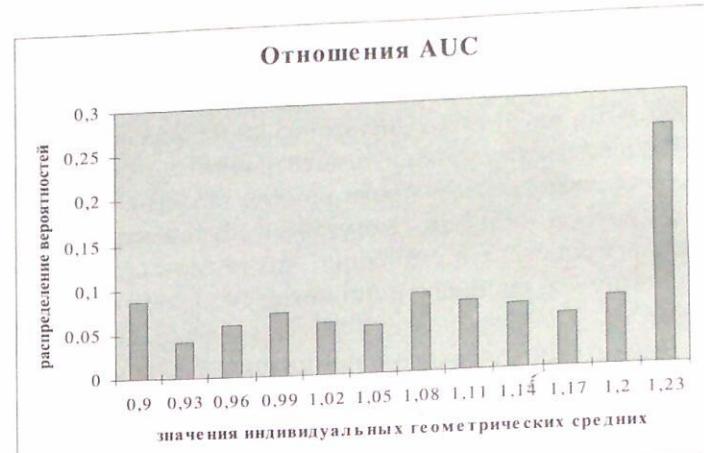


Рисунок 3А

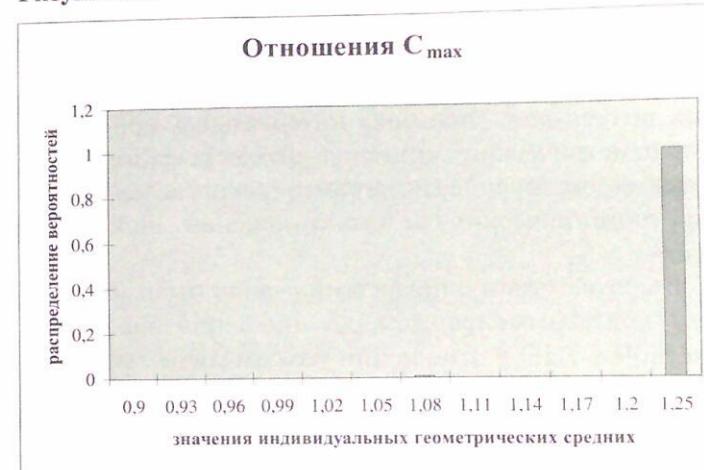


Рисунок 3Б

Рисунок 3. Гистограммы распределения попарных геометрических средних: А – индивидуальных отношений биодоступности, Б – индивидуальных отношений максимальных концентраций (непараметрический метод).

Значение медианного элемента равно 1,78. Непараметрический доверительный интервал, полученный с помощью данного подхода, был оценен как [1,54; 2,02], и он полностью лежит вне допустимых пределов.

Из приведенных расчетов видно, что практически все средние значения параметров, характеризующих процесс всасывания метопролола при приеме изучаемых лекарственных форм «БЕТАЛОК ЗОК» и «ЭМ-ЗОК», кроме AUC (оценка степени всасывания), статистически значимо различаются (См. табл.1.3).

В этом исследовании для косвенной оценки и сравнения скоростей всасывания препаратов использовались такие показатели, как C_{max} , T_{max} , MRT, отношение C_{max}/AUC . Отсутствие биоэквивалентности изучаемых препаратов в отношении скорости процессов всасывания было продемонстрировано в этом исследовании для всех перечисленных показателей. Но для пролонгированных форм важна также их способность уменьшать колебаний концентрации в интервале дозирования. Поэтому при сравнении пролонгированных лекар-

ственных форм часто применяются такие показатели, как продолжительность сохранения плато концентрации (оценивается, например, с помощью параметра $t75\% C_{max}$ – периоды времени превышения концентраций 75% уровня C_{max} , ч) и величина колебаний концентрации от максимального до минимального уровня в интервале дозирования (оценивается, например, с помощью параметра

$$\%swing = \frac{100 \cdot (C_{max} - C_{min})}{C_{min}} \%$$

или параметра

$$\%PTF = \frac{100 \cdot (C_{max} - C_{min})}{C_{av}} = \frac{100 \cdot (C_{max} - C_{min})}{(AUC / \tau)} \%$$

Результаты расчетов этих параметров для сравниваемых препаратов содержатся в таблице 4. Поскольку препарат «БЕТАЛОК ЗОК» обычно назначают один раз в сутки, для оценки минимальной концентрации был взят интервал дозирования $\tau=24$ часа (C_{24h}).

Статистические сравнения на основе 90% доверительных интервалов ANOVA продемонстрировали наличие статистически значимых различий для средних значений выбранных показателей. Кроме того, существенно отличается коэффициент вариации (CV, %) показателя $t75\% C_{max}$, то есть межиндивидуальные различия этого показателя значительно больше выражены у тестового препарата.

Полученные результаты основаны на данных фармакокинетического исследования после однократного приема пероральной дозы препарата. Результаты, относящиеся к последним трем показателям, не могут быть прямо распространены на случай многократного дозирования, особенно такого препарата, как метопролол, который при пероральном приеме характеризуется нелинейной (зависящей от времени) кинетикой, приводящей к росту биодоступности из-за выраженного насыщения эффекта первого прохождения через печень.

Выводы:

Полученные результаты не позволяют сделать вывод о совпадении основных фармакокинетических параметров метопролола и о биоэквивалентности исследуемых лекарственных форм. Препарат «БЕТАЛОК ЗОК» обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, снижающими колебания концентрации в интервале дозирования, т.е. позволяющими более надежно поддерживать постоянный уровень концентрации метопролола (явно выраженное плато на фармакокинетической кривой). Препарат «ЭМЗОК» значительно быстрее всасывается из лекарственной формы, уровень максимальной концентрации метопролола в крови существенно выше, чем при применении препарата «БЕТАЛОК ЗОК», т.е. этот препарат более напоминает обычную лекарственную форму метопролола. Более высокие пиковые концентрации, создаваемые в крови препаратом ЭМЗОК, могут явиться причиной зависящих от концентрации побочных эффектов. Таким образом применять ЭМЗОК по схеме, применяемой при лечении препаратом «БЕТАЛОК ЗОК» (суточные дозы, разовые дозировки, режимы дозирования) не представляется возможным. «БЕТАЛОК ЗОК» назначают один раз в сутки, т.е. с интервалом 24 часа. По нашим предварительным расчетам, для того чтобы получить сравнимые уровни метопролола в крови, сравнимые колебания концентрации в интервале дозирования, обеспечивающие сравнимую эффективность при применении препарата «ЭМЗОК», его необходимо назначать два раза в сутки. В настоящее время нами проводятся расчеты и сравнение режимов дозирования для этих двух препаратов на основе фармакокинетического моделирования.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что применение препарата «БЕТАЛОК ЗОК» повышает эффективность и безопасность лечения.

ЛИТЕРАТУРА.

- Malini Haria, Greg L. Plosker, Anthony Markham – Drugs, 59, 1, p. 141-157, 2000.
 C.G. Regardt, K.O. Borg, et al – J. Pharmacokinet. Biopharmac., 2, 4, p. 347-364, 1974.
 I. Darmansyah, E. Wong et al – J. Clin. Pharmacol., 30 (Suppl2), p. 39-45, 1990.
 A. Sandberg, et al – J Clin. Pharmacol., 30, 2(Supp), p. 2-16, 1990.
 J.Godbillon, A. Gerardin et al – Eur. J. Clin. Pharmacol., 24, 2(Supp), p. 655-660, 1983.
 A. Sandberg, G. Ragnarson, et al – Eur.J. Clin. Pharmacol., 33 [Suppl], p.3-7,1988.
 M.S. Lennard, J.H. Silas. J. Chromatogr. , 272, p. 205-209, 1988.
 D.B. Pautler, W.J. Jusko – J. Chromatogr.,228,p.215-222, 1982.
 J.Godbillon, M. Duval. – J. Chromatogr. BA, 309,p.198-302, 1984.
 Yukio Horai, Takashi Ishiraki, et al. Ther. Drug Monit., 10, №4, p. 428-33, 1988.
 Справочник по прикладной статистике. Под редакцией Э.Лойда, У.Ледермана. М. – Финансы и статистика -1990.
 M.Gibaldi, Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, LEA & FEBIGER Philadelphia – London, 1991.
 H.G. Fluehler etc., An Aid to Decision – Making in Bioequivalence Assessment, J.Pharmacokin.Biopharm.,2, 9, 1981, 235-243.