

Изучение фармакокинетического профиля лекарственного препарата Гидазепам[®], таблетки, 50 мг в исследовании биоэквивалентности

Баскаков Е. В.¹, Григорьев А. В.², Глобенко А. А.³, Шмелев А. Г.¹, Колмыкова Е. А.¹, Ястребова А. В.², Сидорова А. А.², Капашин А. В.³, Ковчан О. В.³, Башкатова А. И.³, Пасько М. А.³

¹ — ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

² — ООО «ЦКП «Аналитическая Спектрометрия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ — АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель исследования. Изучение фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности препаратов, содержащих гидазепам: Гидазепам[®] (АО «Валента Фарм», Россия) и Гидазепам VIC (ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан) при однократном приеме 1 таблетки (50 мг) здоровыми добровольцами натощак. Дополнительной целью исследования являлся сравнительный анализ данных о нежелательных явлениях при однократном приеме изучаемых препаратов. **Материал и методы.** Проведено открытое, рандомизированное, перекрестное, двухпериодное с адаптивным дизайном исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев. Отбор образцов крови осуществлялся за 15 мин до приема и через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 3,5 ч, 4 ч, 4,5 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приема лекарственных препаратов. С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией определяли концентрацию гидазепам и его метаболита (дезалкилгидазепам) для последующего расчета фармакокинетических показателей. **Результаты исследования.** Гидазепам в составе двух сравниваемых лекарственных препаратов характеризовался быстрой абсорбцией и биотрансформацией с образованием активного метаболита. Препараты исследования обладали эквивалентным фармакокинетическим профилем, поскольку 90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних величин параметров C_{max} и $AUC_{(0-72)}$ не выходили за установленные пределы 80,00–125,00 %. По данным клинико-лабораторного и инструментального наблюдения за время проведения исследования у добровольцев не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления. **Заключение.** Сравнимые препараты являются биоэквивалентными и демонстрируют одинаковый профиль переносимости при однократном приеме натощак.

Ключевые слова: гидазепам; фармакокинетика; биоэквивалентность; бензодиазепины

Для цитирования:

Баскаков Е. В., Григорьев А. В., Глобенко А. А., Шмелев А. Г., Колмыкова Е. А., Ястребова А. В., Сидорова А. А., Капашин А. В., Ковчан О. В., Башкатова А. И., Пасько М. А. Изучение фармакокинетического профиля лекарственного препарата Гидазепам[®], таблетки, 50 мг в исследовании биоэквивалентности. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(3):94–103. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-94-103>

Поступила: 08.08.2023. **В доработанном виде:** 09.08.2023. **Принята к печати:** 17.08.2023. **Опубликована:** 30.09.2023.

Study of the pharmacokinetic profile of the medicinal product Gidazepam[®], tablets, 50 mg in a bioequivalence study

Evgenii V. Baskakov¹, Alexander V. Grigorev², Alexander A. Globenko³, Anton G. Shmelev¹, Elizaveta A. Kolmykova¹, Alyona V. Yastrebova², Alla A. Sidorova², Alexey V. Kapashin³, Olga V. Kovchan³, Anzhelika I. Bashkatova³, Maksim A. Pasko³

¹ — Yaroslavl regional clinical narcological hospital, Yaroslavl, Russian Federation

² — CSU "Analytical Spectrometry", St. Petersburg, Russian Federation

³ — "Valenta Pharm" JSC, Moscow, Russian Federation

Abstract. Aim. The primary aim of this study was to evaluate the pharmacokinetic parameters and confirm the bioequivalence of drugs containing gidazepam, namely Gidazepam[®] (Valenta Pharm, Russia) and Gidazepam VIC (VIVA Pharm, Republic of Kazakhstan), after a single administration of 1 tablet (50 mg) to healthy volunteers under fasting conditions. The secondary aim was a comparative analysis of safety profiles (adverse events) after a single administration of the studied drugs. **Materials and methods.** An open, randomized, crossover, two-period comparative study of pharmacokinetics and bioequivalence with adaptive design was conducted in healthy volunteers. Blood sampling was performed 15 minutes before and 20 min, 40 min, 1 h, 2 h, 3 h, 3.5 h, 4 h, 4.5 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h, 48 h, and 72 h after drug administration. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry was used for the evaluation of gidazepam and its metabolite (desalkylgidazepam) concentration with the subsequent calculation of pharmacokinetic parameters. **Results.** From both formulations, gidazepam was quickly absorbed and biotransformed into an active metabolite. Studied drugs had similar pharmacokinetic profiles, as 90% confidence intervals for the ratio of geometric means for C_{max} and $AUC_{(0-72)}$ were within the bioequivalence acceptance range of 80.00–125.00 %. No adverse events were recorded as a result of clinical, laboratory or instrument evaluations during the study. **Conclusion.** Study drugs are considered bioequivalent and show comparable tolerability after a single administration under fasting conditions.

Keywords: gidazepam; pharmacokinetics; bioequivalence; benzodiazepines

For citations:

Baskakov EV, Grigorev AV, Globenko AA, Shmelev AG, Kolmykova EA, Yastrebova AV, Sidorova AA, Kapashin AV, Kovchan OV, Bashkatova AI, Pasko MA. Study of the pharmacokinetic profile of the medicinal product Gidazepam[®], tablets, 50 mg in a bioequivalence study. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(3):XX–XX. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-XX-XX>

Received: 08.08.2023. **Revision received:** 09.08.2023. **Accepted:** 17.08.2023. **Published:** 30.09.2023.

Введение / Introduction

Тревожные расстройства широко распространены среди населения развитых стран, где каждый третий человек (33,7 %) на протяжении своей жизни рискует столкнуться с данным состоянием [1]. По данным Европейского союза, ежегодные затраты, связанные с тревожными расстройствами, составляют около 41 миллиарда евро [2]. Среди данной патологии выделяют генерализованное тревожное расстройство, расстройства адаптации, а также целый ряд соматоформных расстройств [3]. Было установлено, что тревожные проявления разной степени выраженности отмечаются у 30–40 % пациентов с неврозами [4]. Ведущим симптомом, который объединяет все перечисленные состояния, является патологическая тревога, которая в отличие от физиологической реакции адаптации к новым условиям, является избыточной, необоснованной для конкретной ситуации, более частой или более продолжительной по своему действию. Пациенты погружаются в свои переживания, стараясь избежать стрессовых факторов, что приводит к значимому снижению качества жизни. Кроме психологического дискомфорта в состоянии тревоги могут отмечаться соматические расстройства в виде кардиалгии, экстрасистолии, тахикардии, лабильности артериального давления, гипергидроза и других проявлений [1–3].

Для подавления или уменьшения проявлений тревоги, беспокойства и эмоциональной напряженности в клинической практике чаще всего применяют препараты бензодиазепинового ряда. Несмотря на их достаточную эффективность в отношении тревожных состояний, большинство лекарственных препаратов данной группы обладают побочными эффектами в виде избыточной седации, развития сонливости и миорелаксации.

Гидазепам, являясь представителем группы бензодиазепинов, сочетает в себе достаточно мощный противотревожный эффект с активирующим, антиастеническим действием и практически лишён описанных недостатков, что позволяет отнести его к «дневным» анксиолитикам, оптимальным для терапии синдрома тревоги в амбулаторных условиях. Это достигается за счёт своеобразного механизма действия гидазепам — его взаимодействия с участками связывания в ГАМК-рецепторе, отличным от таковых для других бензодиазепинов [5].

Цель исследования / Aim — изучение фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности препаратов, содержащих гидазепам: Гидазепам® (АО «Валента Фарм», Россия) и Гидазепам VIC (ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан) при однократном приёме 1 таблетки (50 мг) здоровыми добровольцами натощак. Дополнительной целью исследования являлся сравнительный анализ данных о нежелательных явлениях при однократном приёме изучаемых препаратов.

Материал и методы / Material and methods

Данное исследование проводилось в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), а также в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Участие в исследовании являлось добровольным. Доброволец имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. Перед проведением исследования было получено разрешение на проведение клинического исследования Министерства здравоохранения РФ (№ 339 от 05.07.2021 г.) и одобрение локального этического комитета (выписка из протокола №16 от 30.07.2021).

Проведённое исследование являлось открытым, рандомизированным, перекрёстным, сравнительным, двухпериодным и предусматривало адаптивный дизайн. Оценивались фармакокинетические параметры и биоэквивалентность исследуемого препарата (Т) Гидазепам® (АО «Валента Фарм», Россия), таблетки, 50 мг в сравнении с референтным препаратом (R) Гидазепам VIC (ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан), таблетки, 50 мг у здоровых добровольцев при приёме натощак. Добровольцы были рандомизированы в 2 равные группы по 18 человек в зависимости от последовательности приёма препаратов исследования (Т/R или R/T). Таким образом, в каждом из периодов добровольцы принимали 1 таблетку (50 мг) исследуемого препарата или препарата сравнения в зависимости от того в какую группу они были распределены. Продолжительность наблюдения за концентрацией действующего вещества составила 72 ч. Отмывочный период между приёмами препаратов составил 14 суток. Во втором периоде добровольцы, ранее принимавшие исследуемый препарат, получали препарат сравнения, и наоборот, если в первом периоде добровольцы принимали препарат сравнения, то во втором периоде получали исследуемый препарат.

В исследование включались здоровые добровольцы обоёго пола в возрасте от 18 до 45 лет с индексом массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30 кг/м² при массе тела не менее 45 кг и не более 100 кг. Отобранные в исследование добровольцы на регулярной основе не принимали лекарственные средства, а также биологически активные добавки, не употребляли алкоголь или наркотики и не выкуривали более 10 сигарет в день. Перед проведением исследования все добровольцы были ознакомлены с планом процедур исследования и подписали информированное согласие. Среди других критериев включения были: отрицательный тест на беременность для женщин, а также согласие применять барьерные методы контрацепции на протяжении всего периода исследования и в течение 30 дней после его окончания.

Основными критериями невключения являлись: известная гиперчувствительность к гизазепаму или вспомогательным веществам изучаемых препаратов; отягощённый аллергологический анамнез; острые или хронические заболевания, включая психические расстройства или судорожные приступы в настоящее время или в анамнезе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; употребление цитрусовых, клюквы и других продуктов, способных оказать влияние на фармакокинетические параметры препаратов за 14 дней до начала исследования; систолическое АД менее 100 мм рт. ст. и более 130 мм рт. ст., диастолическое АД менее 70 мм рт. ст. и более 90 мм рт. ст.; ЧСС менее 60 уд/мин и более 80 уд/мин в покое; депо-инъекции или применение имплантатов любых других лекарственных препаратов за 3 месяца до начала исследования; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; приём препаратов, влияющих на ферменты цитохрома P450 и функцию печени (барбитуратов, омепразола, препаратов зверобоя продырявленного и т. д.), менее чем за 2 месяца до начала исследования; участие в другом клиническом исследовании менее чем за 3 месяца до процедуры скрининга. Донорство крови менее чем за 2 месяца до начала исследования также являлось критерием невключения. При выявлении любых отклонений от норм регистрируемых показателей на этапе скрининга доброволец не включался в исследование.

Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составляла не более 27 суток. Исследование включало в себя: скрининг (Визит 0, до 10 суток), I период (Визит 1, 3 суток, включая период оценки фармакокинетического профиля продолжительностью 72 ч), период отмывки, который начинался сразу после первого приёма препаратов (14 суток), II период (Визит 2, 3 суток, включая период оценки фармакокинетического профиля продолжительностью 72 ч).

Сравниваемые препараты принимали внутрь натощак, однократно в дозе 50 мг. Отбор крови в каждый из периодов исследования осуществляли за 15 мин до приёма и через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 3,5 ч, 4 ч, 4,5 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приёма лекарственных препаратов. Таким образом, в каждом из периодов производился отбор 16 проб крови по 5 мл каждая. Дополнительно на этапе скрининга, а также в начале второго периода и при завершении исследования отбирали образцы крови по 10 мл для проведения биохимического и общего анализов крови с целью оценки безопасности.

Промежуток времени между отбором крови и её обработкой не превышал 20 мин. Плазму крови отделяли центрифугированием при температуре +4 °С в течение 15 мин при 3000 оборотов в минуту. После получения плазмы она разделялась на 2 аликвоты объёмом не менее 0,8–1,0 мл, которые замораживали и хранили при температуре не выше –70 °С.

Концентрацию гизазепама и его метаболита (дезалкилгизазепама) в полученной плазме определяли при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Для извлечения аналита из плазмы использовали процедуру жидкость–жидкостной экстракции. Степень извлечения гизазепама составила $64 \pm 7\%$, гизазепама-d5 (внутренний стандарт) — $69 \pm 5\%$, дезалкилгизазепама — $85 \pm 7\%$, дезалкилгизазепама-d5 (внутренний стандарт) — $79 \pm 8\%$. Биоаналитический метод был валидирован по следующим характеристикам: селективность, нижний предел количественного определения (НПКО), линейный диапазон, эффект переноса, прецизионность, правильность, степень извлечения, матричный эффект, стабильность в различных условиях, исследование возможности разбавления. НПКО гизазепама составил 10 нг/мл, при линейном диапазоне метода 10–1000 нг/мл. Для дезалкилгизазепама НПКО составил 4 нг/мл, а линейный диапазон — 4–500 нг/мл.

Расчёт фармакокинетических параметров гизазепама выполняли на основе его концентрации, измеренной у добровольцев, полностью завершивших исследование. Использовался метод некомпартментного анализа, который предусматривал расчёт параметров фармакокинетики без каких-либо предположений о компартментах и проводился в программной среде Kinetica 5.1. Рассчитывались следующие показатели: площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация — время» от начального момента времени до 72 ч после введения ($AUC_{(0-72)}$), максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (t_{max}), период полувыведения ($t_{1/2}$), относительная биодоступность (F [$AUC_{(0-72)}T/AUC_{(0-72)}R$]) и относительная степень всасывания (F' [$C_{max}T/C_{max}R$]).

Статистические расчёты выполняли при помощи программного обеспечения NCSS 11.0. Для демографических и антропометрических данных, витальных показателей, данных лабораторных анализов рассчитывали показатели описательной статистики: среднее, стандартное отклонение (SD), медиану, минимум, максимум. Дисперсионный анализ (ANOVA) фармакокинетических параметров проводился на основе предположения о логнормальном распределении величин AUC и C_{max} , которые включались в ANOVA после лог-преобразования. В результате проведённого дисперсионного анализа получали 90 % доверительные интервалы (ДИ) для отношения геометрических средних параметров $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} , а также коэффициенты межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариации этих параметров.

Сравнение полученных параметров для тестирования гипотезы о биоэквивалентности проводилось на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строили для отношений соответствующих средних значений. Вывод о биоэквивалентности

сравниваемых препаратов основывался на оценке 90 % доверительных интервалов для отношения геометрических средних параметров $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} . Препараты считались биоэквивалентными, если границы оценённого доверительного интервала для $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ находились в пределах 80,00–125,00 %.

Для оценки безопасности регистрировали жизненные показатели, проводили физикальный осмотр и лабораторное обследование, снимали электрокардиограмму (ЭКГ), регистрировали и анализировали все нежелательные явления (НЯ), включая серьёзные нежелательные явления (СНЯ).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Процедуры скрининга прошли 40 добровольцев, из которых 36 человек были рандомизированы для участия в исследовании. Средний возраст включённых в исследование добровольцев составил 27,4 лет (19–44), рост — 175,4 см, ИМТ — 24 кг/м². Среди рандомизированных добровольцев было 11 (30,56 %) женщин и 25 (69,44 %) мужчин, 34 (94,44 %) добровольца принадлежали к европеоидной расе и 2 — к азиатской (5,56 %).

Усреднённые кривые зависимости «плазменная концентрация — время» для гидазепама в обычном и полулогарифмическом виде представлены на рисунках 1 и 2. Были рассчитаны средние значения основного параметра, характеризующего биодоступность действующего вещества из лекарственной формы — $AUC_{(0-72)}$.

Для исследуемого препарата данный показатель составил ($M \pm SD$) 2511 ± 720 нг·ч/мл (диапазон от 1134 до 5253 нг·ч/мл), а для референтного — 2463 ± 709 нг·ч/мл (диапазон от 1199 до 4176 нг·ч/мл).

Рассчитанные средние значения ($M \pm SD$) $AUC_{(0-\infty)}$ гидазепама для исследуемого и референтного препаратов составили 2712 ± 758 нг·ч/мл (диапазон от 1267 до 5389 нг·ч/мл) и 2663 ± 755 нг·ч/мл (диапазон от 1337 до 4480 нг·ч/мл), соответственно.

Средние значения ($M \pm SD$) C_{max} гидазепама, определяемой в плазме крови добровольцев при приёме исследуемого препарата составили 385 ± 101 нг/мл (диапазон от 214 до 720 нг/мл), а для референтного препарата — 395 ± 140 нг/мл (диапазон от 210 до 768 нг/мл).

Средние значения ($M \pm SD$) $t_{1/2}$ гидазепама для исследуемого и референтного препаратов составили $6,445 \pm 1,644$ ч и $6,321 \pm 1,666$ ч, соответственно. Показатель λ_z — $0,115 \pm 0,033$ ч⁻¹ и $0,12 \pm 0,048$ ч⁻¹, соответственно.

Значения медианы t_{max} гидазепама для тестируемого и референтного препаратов составили 1,5 и 2 ч, соответственно.

Также были изучены фармакокинетические параметры дезалкилгидазепама после однократного приёма исследуемых препаратов. Усреднённые кривые зависимости «плазменная концентрация — время» для дезалкилгидазепама в обычном и полулогарифмическом виде графически представлены на рисунках 3 и 4. Средние значения ($M \pm SD$) $AUC_{(0-72)}$ дезалкилгидазепама

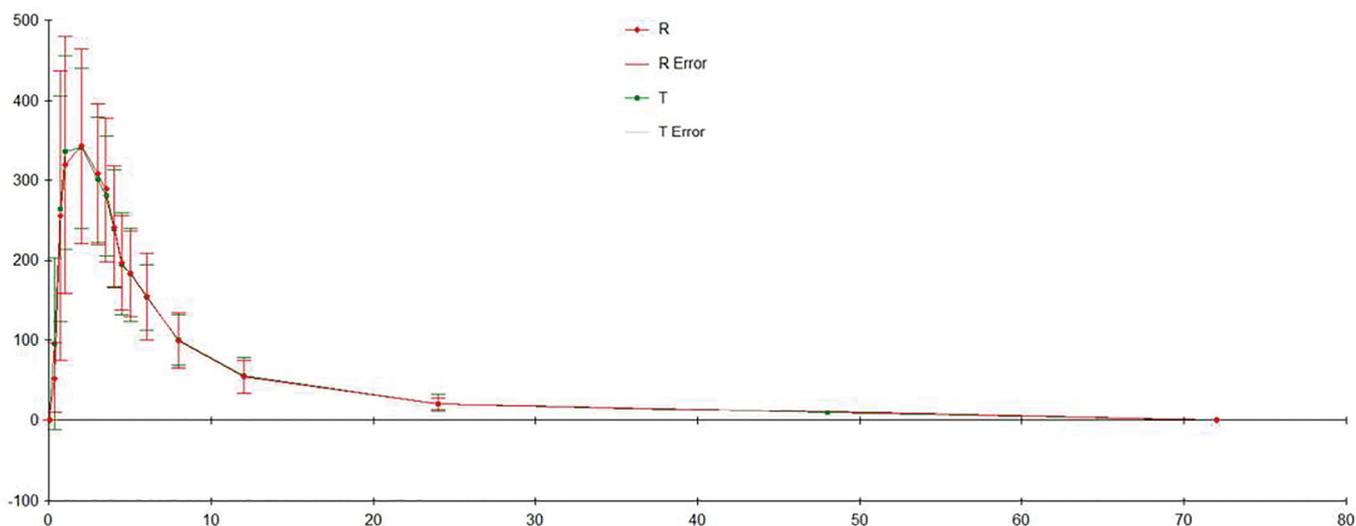


Рис. 1. Усреднённая кривая зависимости «плазменная концентрация — время» гидазепама в плазме крови добровольцев после приёма тестируемого (Т) и референтного (R) препаратов в линейных координатах

Fig. 1. Averaged curve of the dependence "plasma concentration — time" of gidazepam in the blood plasma of volunteers after taking the test drug (T) and the reference drug (R) in linear coordinates

Примечания: по оси абсцисс — время после приёма препарата; по оси ординат — измеренная концентрация гидазепама в нг/мл; Error — среднеквадратическое отклонение.

Notes: on the abscissa axis — the time after taking the drug; on the ordinate axis, the measured concentration of gidazepam in ng / ml; Error — the standard deviation.

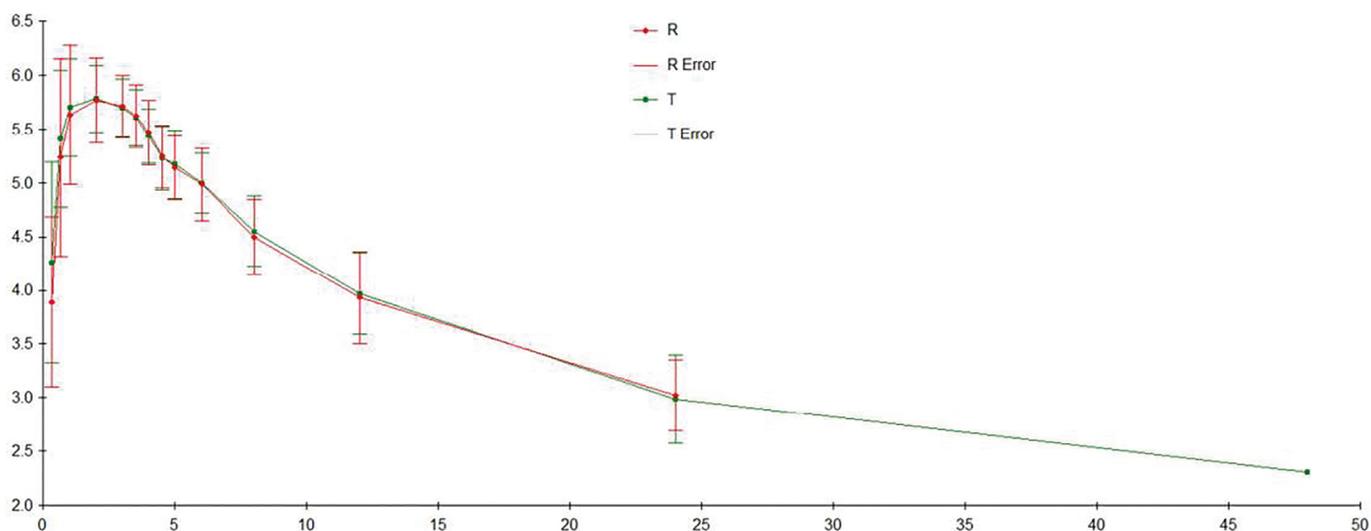


Рис. 2. Усреднённая кривая зависимости «плазменная концентрация — время» гИдазепам в плазме крови добровольцев после приёма тестируемого (Т) и референтного (R) препаратов в полулогарифмических координатах

Fig. 2. The averaged curve of the dependence "plasma concentration — time" of gidazepam in the blood plasma of volunteers after taking the test drug (T) and the reference drug (R) in semi-logarithmic coordinates

Примечания: по оси абсцисс — время после приёма препарата; по оси ординат — лог-преобразованная концентрация гИдазепам в нг/мл; Error — среднеквадратическое отклонение.

Notes: on the abscissa axis — the time after taking the drug; on the ordinate axis — the converted concentration of gidazepam in ng / ml; Error — the standard deviation.

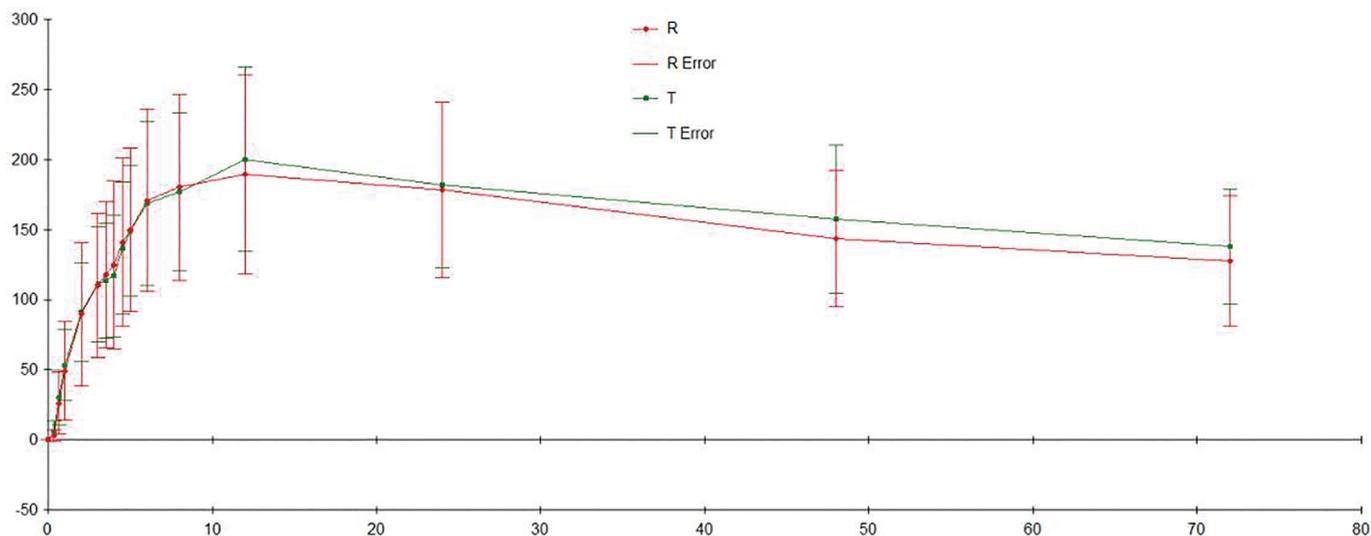


Рис. 3. Усреднённая кривая зависимости «плазменная концентрация — время» дезалкилгИдазепам в плазме крови добровольцев после приёма тестируемого (Т) и референтного (R) препаратов в линейных координатах

Fig. 3. Averaged dependence curve "plasma concentration — time" of disalkylhidazepam in the blood plasma of volunteers after taking the test drug (T) and the reference drug (R) in linear coordinates

Примечания: по оси абсцисс — время после приёма препарата; по оси ординат — измеренная концентрация дезалкилгИдазепам в нг/мл; Error — среднеквадратическое отклонение.

Notes: on the abscissa axis — the time after taking the drug; on the ordinate axis — the measured concentration of disalkylgidazepam in ng / ml; Error — the standard deviation.

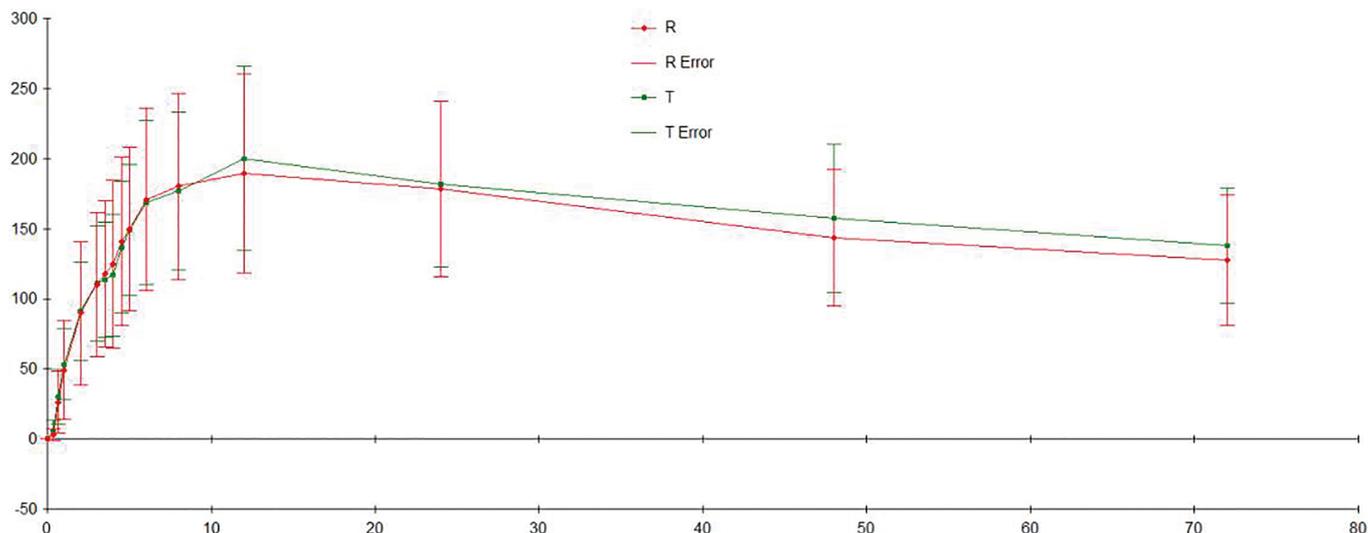


Рис. 4. Усреднённая кривая зависимости «плазменная концентрация — время» дезалкилгидазепама в плазме крови добровольцев после приёма тестируемого (Т) и референтного (R) препаратов в полулогарифмических координатах

Fig. 4. Averaged dependence curve "plasma concentration — time" of disalkylhidazepam in the blood plasma of volunteers after taking the test drug (Т) and the reference drug (R) in semi-logarithmic coordinates

Примечания: по оси абсцисс — время после приёма препарата; по оси ординат — лог-преобразованная концентрация дезалкилгидазепама в нг/мл; Error — среднее квадратическое отклонение.

Notes: on the abscissa axis — the time after taking the drug; on the ordinate axis — the converted concentration of disalkylgidazepam in ng / ml; Error — the standard deviation.

зепама для исследуемого и референтного препаратов составили 11604 ± 3329 нг·ч/мл (диапазон от 2889 до 16621 нг·ч/мл) и 11015 ± 3631 нг·ч/мл (диапазон от 3076 до 17475 нг·ч/мл), соответственно.

Рассчитанные средние значения ($M \pm SD$) параметра $AUC_{(0-\infty)}$ дезалкилгидазепама для исследуемого препарата составили 39890 ± 24417 нг·ч/мл (диапазон от 11740 до 115488 нг·ч/мл), для препарата сравнения — 39002 ± 31933 нг·ч/мл (диапазон от 10789 до 166507 нг·ч/мл), соответственно.

Средние значения ($M \pm SD$) C_{max} дезалкилгидазепама после однократного приёма исследуемого препарата составили 211 ± 65 нг/мл (диапазон от 51 до 355 нг/мл), для референтного препарата — 204 ± 73 нг/мл (диапазон от 61 до 385 нг/мл).

Показатели средних значений ($M \pm SD$) $t_{1/2}$ дезалкилгидазепама для исследуемого и референтного препарата составили $145,9 \pm 151,5$ ч и $140,0 \pm 108,7$ ч, соответственно. Показатель λz составил $0,008 \pm 0,004$ ч⁻¹ для исследуемого и $0,008 \pm 0,005$ ч⁻¹ для референтного препаратов.

Также было определено значение t_{max} (медиана) для дезалкилгидазепама, которое для обоих препаратов было идентично и составило 12 ч.

Полученные границы для 90 % ДИ отношения геометрических средних значений параметров $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} представлены в табл. 1.

В соответствии с результатами исследования было установлено, что границы 90 % ДИ для отношения (Т/R) геометрических средних параметра $AUC_{(0-72)}$ и

Таблица 1

Границы 90 % доверительного интервала для оцениваемых показателей фармакокинетики

Вещество	Параметр	Отношение средних значений [R/T], % (90 % доверительный интервал)	Мощность теста	CV _{intra}
Гидазепам	$AUC_{(0-t)}$	102,27 (96,69–108,16)	0,9992	0,141355
	C_{max}	99,9 (92,81–107,53)	> 0,9999	0,186238
Дезалкилгидазепам	$AUC_{(0-t)}$	106,39 (100,71–112,38)	> 0,9999	0,138166
	C_{max}	103,9 (97,03–111,26)	> 0,9999	0,172942

C_{\max} не выходили за установленные для биоэквивалентности пределы, составляющие от 80,00 до 125,00 % при достижении 80 % мощности теста как для гидазепама, так и для его активного метаболита. Таким образом, тестируемый лекарственный препарат Гидазепам[®], таблетки, 50 мг (АО «Валента Фарм», Россия) и Гидазепам VIC, таблетки, 50 мг (ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан) являются биоэквивалентными.

В ходе исследования НЯ зарегистрированы не были. По данным физикального осмотра, динамики основных жизненных показателей (АД, ЧСС, температуры тела), общеклинического анализа крови и мочи, а также результатов интерпретации ЭКГ отклонений не определялось. На основании этого исследователи сделали вывод о сопоставимом спектре безопасности сравниваемых препаратов.

Обсуждение / Discussion

Разработка препаратов бензодиазепинового ряда началась с середины 50-х годов прошлого столетия. Первым представителем новой группы лекарственных веществ стал препарат хлордиазепоксид, который в 1960 г. был зарегистрирован под торговым названием Librium. В сравнении с ранее синтезированными антипсихотическими и седативными препаратами того времени, такими как хлорпромазин, мепробамат и фенобарбитал, новый препарат обладал достаточно уникальным сочетанием фармакологических эффектов. В проведённых тестах хлордиазепоксид был намного эффективнее мепробамата; в 2 из 6 тестов оказывал менее выраженный миорелаксирующий эффект по сравнению с хлорпромазином, обладал равным миорелаксирующим действием в экспериментах на кошках и более выраженной противосудорожной активностью в опытах на мышах; в сравнении с фенобарбиталом его отличал более широкий терапевтический диапазон доз. В последующем были синтезированы такие представители бензодиазепинового ряда, как диазепам, оксазепам, флуразепам и другие. Несмотря на эффективность данных препаратов в отношении купирования тревожных расстройств, вскоре после начала массового использования была выявлена их способность вызывать лекарственную зависимость, что ограничило длительность их курсового применения. Стоит отметить, что в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), при назначении которых анксиолитический эффект развивается лишь к концу второй — началу третьей недели от начала лечения, приём бензодиазепинов приводит к быстрому фармакологическому ответу, что позволяет в короткие сроки уменьшить проявления тревоги. В связи с этим их применение целесообразно короткими курсами для быстрого купирования симптомов [6–7].

Работы по созданию гидазепама проводились в СССР в Физико-химическом институте им. А. В. Богатского. Особенность разработанной молекулы заключалась в её особом взаимодействии с ГАМК-рецепторами и формированием ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса при отсутствии влияния на ионофор Cl^- . Благодаря этим особенностям гидазепам обладает выраженным анксиолитическим действием при минимальном седативном и миорелаксирующем эффекте в сочетании со психостимулирующим влиянием на центральную нервную систему. Эти особенности позволяют отнести гидазепам к «дневным» анксиолитикам, что выгодно отличает его от других представителей группы бензодиазепинов [7]. В организме животных и человека гидазепам подвергается биотрансформации с образованием дезалкильного метаболита (дезалкилгидазепама), которому присущи все основные фармакодинамические эффекты исходной молекулы [8–9]. Гидазепам применяют для лечения психических расстройств, характеризующихся тревогой или страхом (тревожное расстройство), а также состояний после длительного употребления алкогольных напитков (абстинентный алкогольный синдром) у взрослых пациентов. Проведённое исследование подтвердило особенность фармакокинетики гидазепама, заключающуюся в быстрой абсорбции действующего вещества, в дальнейшем подвергающегося биотрансформации в активный метаболит и низкой скорости элиминации последнего [7]. Было показано, что дезалкилгидазепам в течение длительного времени удерживается в организме ($t_{1/2}$ составил $145,9 \pm 151,5$ ч и $140,0 \pm 108,7$ ч для исследуемого и референтного препаратов, соответственно), при том, что $t_{1/2}$ гидазепама в среднем составляет около 6 ч, а медиана t_{\max} находится в диапазоне 1,5–2 ч.

Заключение / Conclusion

На основании измерения концентрации гидазепама и его метаболита после приёма сравниваемых препаратов было установлено, что 90 % доверительные интервалы для отношения геометрически средних величин параметров C_{\max} и $AUC_{(0-72)}$ не выходят за установленные пределы 80,00–125,00 %. Таким образом, изучаемые препараты Гидазепам[®] (АО «Валента Фарм», Россия), таблетки, 50 мг и Гидазепам VIC (ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан), таблетки, 50 мг являются биоэквивалентными.

В проведённом исследовании не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, что свидетельствует о хорошей переносимости и сопоставимом профиле безопасности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Глобенко А. А., Капашин А. В. — концепция и дизайн исследования; Баскаков Е. В., Шмелев А. Г., Колмыкова Е. А., Григорьев А. В., Сидорова А. А., Ястребова А. В. — сбор и статистическая обработка данных; Пасько М. А., Капашин А. В. — написание текста; Ковчан О. В., Башкатова А. И. — редактирование.

Participation of authors. Globenko AA, Kapashin AV — study concept and design; Baskakov EV, Shmelev AG, Kalmykova EA, Grigorev AV, Sidorova AA, Yastrebina AV — data collection and statistical processing; Pasko MA, Kapashin AV — writing the manuscript; Kovchan OV, Bashkatova AI — editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS**Баскаков Евгений Валерьевич**

e-mail: addiction_minus@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8415-1882>
Заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, врач психиатр-нарколог ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

Evgenii V. Baskakov

e-mail: addiction_minus@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8415-1882>
Deputy chief medical officer for clinical and expert work, psychiatrist-narcologist, Yaroslavl regional clinical narcological hospital, Yaroslavl, Russian Federation

Григорьев Александр Викторович

e-mail: a.grigoriev@csuas.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-8644>
Генеральный директор ООО «ЦКП «Аналитическая Спектрометрия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Alexander V. Grigorev

e-mail: a.grigoriev@csuas.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-8644>
General Director, CSU “Analytical Spectrometry”, St. Petersburg, Russian Federation

Глобенко Александр Александрович

e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
SPIN-код: 8135-0575
Руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Alexander A. Globenko

e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
SPIN code: 8135-0575
Head of the Medical Department, “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian Federation

Шмелев Антон Геннадьевич

e-mail: yaoknb.shmelev@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6117-9810>
Заместитель главного врача по медицинской части, врач психиатр-нарколог ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

Anton G. Shmelev

e-mail: yaoknb.shmelev@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6117-9810>
Deputy chief medical officer for medical work, psychiatrist-narcologist, Yaroslavl regional clinical narcological hospital, Yaroslavl, Russian Federation

Колмыкова Елизавета Андрияновна

e-mail: tomiko@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5308-1591>

Врач психиатр-нарколог ГБУЗ ЯО

«Ярославская областная клиническая
наркологическая больница», Ярославль,
Российская Федерация**Elizaveta A. Kolmykova**

e-mail: tomiko@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5308-1591>Psychiatrist-narcologist, Yaroslavl regional clinical
narcological hospital, Yaroslavl, Russian Federation**Ястебова Алена Викторовна**

e-mail: a.piven@csuas.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0673-8025>с. н. с. ООО «ЦКП «Аналитическая
Спектрометрия», Санкт-Петербург, Российская
Федерация**Alyona V. Yastrebova**

e-mail: a.piven@csuas.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0673-8025>Senior research associate, CSU “Analytical Spec-
trometry”, St. Petersburg, Russian Federation**Сидорова Алла Анатольевна**

e-mail: a.sidorova@csuas.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5022-0480>Заведующая лабораторией ООО «ЦКП
«Аналитическая Спектрометрия», Санкт-
Петербург, Россия**Alla A. Sidorova**

e-mail: a.sidorova@csuas.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5022-0480>Laboratory Head, CSU “Analytical Spectrometry”,
St. Petersburg, Russian Federation**Капашин Алексей Валерьевич**

e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>Руководитель группы разработки и анализа
документов клинических исследований и
регистрационных досье АО «Валента Фарм»,
Москва, Российская Федерация**Aleksey V. Kapashin**

e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>Head of the group for development and analysis of
the clinical trial documents and registration dossi-
ers, “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian Federa-
tion**Ковчан Ольга Валентиновна**

e-mail: Olga.Kovchan@valentapharm.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0439-9402>Менеджер группы разработки и анализа
документов клинических исследований и
регистрационных досье АО «Валента Фарм»,
Москва, Российская Федерация**Olga V. Kovchan**

e-mail: Olga.Kovchan@valentapharm.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0439-9402>Manager of the group for development and analy-
sis of the clinical trial documents and registration
dossiers, “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian
Federation**Башкатова Анжелика Игоревна**

e-mail: Anzhelika.Cherenkova@valentapharm.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0490-474X>Менеджер группы клинических исследований
АО «Валента Фарм», Москва, Российская
Федерация**Anzhelika I. Bashkatova**

e-mail: Anzhelika.Cherenkova@valentapharm.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0490-474X>Clinical Research Group Manager, “Valenta Pharm”
JSC, Moscow, Russian Federation

Пасько Максим Андреевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>

Специалист группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Maxim A. Pasko

Corresponding author

e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>

Specialist of the group for development and analysis of the clinical trial documents and registration dossiers “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А., Чередниченко Д. В. Неврологические аспекты тревожных расстройств. *Медицинский алфавит*. 2022;(10):7–11. [Chutko LS, Yakovenko EA, Surushkina SYu, Cherednichenko DV. Neurological aspects of anxiety disorders. *Medical alphabet*. 2022;(10):7–11. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-10-7-11.

2. Бобров А.Е., Усатенко Е.В. Концепция тревожных расстройств: основные тенденции развития. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(4):62–70. [Bobrov AE, Usatenko EV. The concept of anxiety disorders: main development trends. *Social and clinical psychiatry*. 2021;31(4):62–70 (In Russ.)].

3. Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Кадырова Л.Р. Тревожные расстройства в общей клинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(6):95–102. [Devlikamova FI, Khaibullina DH, Maksimov YuN, Kadyrova LR. Anxiety disorders in general clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):95–102. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-094.

4. Зарипова Г.Р., Гарипова Ю.А., Зарудий Ф.А., Юлдашев В.Л. Современное состояние проблемы фармакотерапевтической коррекции психосоматических расстройств. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2010;5(6):127–132. [Zaripova GR, Garipova JA, Zarudij FS, Yuldashev VL. Contemporary state of problem of pharmaceutical correction in psychosomatic

disorders. *Bashkortostan medical journal = Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2010;5(6):127–132. (In Russ.)].

5. Korkhov VM, Tkachuk NA, Makan SY, et al. Affinities of gidazepam and its analogs for mitochondrial benzodiazepine receptors. *J Recept Signal Transduct Res*. 2002 Feb–Nov;22(1–4):411–420. DOI: 10.1081/rrs-120014610.

6. Sternbach LH. The benzodiazepine story. *J Med Chem*. 1979 Jan;22(1):1–7. DOI: 10.1021/jm00187a001.

7. Бурчинский С.Г. Роль и место бензодиазепинов в фармакотерапии посттравматического стрессового расстройства. *Международный неврологический журнал*. 2018; 4(98):68–74. [Burchinsky SG. Role and place of benzodiazepines in pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *International Neurological Journal*. 2018;98(4):68–74. (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139428.

8. Andronati SA, Zin'kovskii VG, Totrova MIu, et al. Biokinetics of a new prodrug gidazepam and its metabolite. *Biull Eksp Biol Med*. 1992 Jan;113(1):45–47.

9. Колыванов Г.Б. Роль фармакокинетических исследований в оптимизации лекарственных форм препаратов с анксиолитическим действием. Автореферат. 2004. Москва. [Kolyvanov GB. Role of pharmacokinetic studies in optimization of dosage forms of drugs with anxiolytic action. Published summary of a dissertation. 2004. Moscow. (In Russ.)]. URL: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01002638230.pdf