

Сравнительная фармакокинетика двух лекарственных форм карведилола — Таллитон[®] (Эгис, Венгрия) и Дилатренд[®] (Хофманн Ля Рош, Швейцария)

Ю. Б. Белоусов, А. В. Соколов

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, г. Москва

ВВЕДЕНИЕ

Практическая значимость исследований биоэквивалентности воспроизводимых лекарственных препаратов (дженериков) общеизвестна. В мировой печати опубликовано большое число статей на эту тему. Огромное число публикаций посвящено методологическим подходам проведения подобных исследований. Разработаны основные принципы, касающиеся как проблем физико-химического характера (аналитические процедуры) — точность и воспроизводимость методов анализа лекарств в биологических жидкостях, так и методов фармакокинетических и, что особенно важно, статистических подтверждений биоэквивалентности исследуемых фармацевтических аналогов. В частности, в методических рекомендациях по проведению исследований биоэквивалентности дженериков, опубликованных в нашей стране, приводятся рекомендации по проведению статистических расчетов и дана таблица по определению необходимого числа добровольцев для проведения подобных исследований. На сегодняшний день в России при проведении таких исследований необходимы, как минимум, 18 здоровых добровольцев. Однако, в случае большого межиндивидуального разброса разностей (отношений) получаемых фармакокинетических параметров, число добровольцев может быть значительно увеличено [1].

Интраиндивидуальный разброс получаемых данных может объясняться различными причинами: различиями в скорости и/или степени абсорбции сравниваемых препаратов, неадекватным методом определения концентраций лекарства в крови добровольца (отсутствие валидации метода), неправильным содержанием добровольцев во время проведения исследования, нестандартным питанием и т.д. [3,4]. Интериндивидуальный разброс значений получаемых фармакокинетических параметров может объясняться плохой схемой рандомизации (пол, возраст, масса тела, рост) участвующих в исследовании добровольцев, различными индивидуальными факторами (курение, алкоголь, наркомания и т.п.) и т.д. [3,4]. Для препаратов, под-

вергающихся интенсивному метаболизму в организме человека, также характерен большой межиндивидуальный разброс получаемых фармакокинетических параметров [2,4]. Для таких препаратов индивидуальная вариабельность скорости метаболизма будет вносить значительный вклад в межиндивидуальные различия скоростей элиминации препарата, а, следовательно, и в различия эффективности и безопасности терапии у разных пациентов [4,5]. Изучению индивидуальной вариабельности скоростей метаболизма лекарств во всем мире уделяется большое внимание. Эта задача решается практически на всех направлениях современной фармакокинетики — при оптимизации фармакотерапии, при проведении терапевтического лекарственного мониторинга [2,4,6,7]. Исследования биоэквивалентности проводят в основном по перекрестному дизайну (каждый субъект получает оба сравниваемых препарата в случайной последовательности), что позволяет практически исключить влияние межиндивидуальных различий. Основную роль при этом играет интраиндивидуальная вариабельность, она же лежит в основе оценки необходимого числа субъектов для достижения статистической мощности теста.

В качестве примера можно привести исследование биоэквивалентности двух лекарственных форм карведилола — Таллитон[®] таблетки 12,5 мг производства фармацевтического завода ЭГИС А. О. (Венгрия) в сравнении с таблетками Дилатренд[®] производства компании Хофманн Ля Рош (Швейцария) у здоровых мужчин в условиях ограничения пищи (*E. Masson u B. Girard Sainte-Foy, Quebec, Canada*). Исследование было проведено в соответствии с международными принятыми стандартами Качественной Клинической Практики (GCP), Качественной Лабораторной Практики (GLP) и согласно локальным требованиям и принципам, сформулированным в Хельсинкской Декларации. Протокол клинического исследования был утвержден Этической ревизионной комиссией. Все испытуемые подписали информационное согласие до начала исследования. В исследование были включены

ны 24 здоровых взрослых некурящих мужчин-добровольцев в возрасте от 18 до 54 лет. Все они отвечали критериям включения в исследование и исключения из него. В условиях ограничения пищи они получали орально одну таблетку Таллитона® или Дилатренда®, каждая из которых содержала 12,5 мг карведилола. Между периодами I и II в течение 7 дней добровольцы не принимали никаких препаратов. Плазменные концентрации карведилола и его основного метаболита (4'-гидроксифенил-карведилола) анализировались с помощью валидированного метода ВЭЖХ/МС/МС.

Карведилол оказывает выраженный сосудорасширяющий эффект. Блокирует β и α_1 -адренорецепторы. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание K^+ , Na^+ и Mg^{2+} в плазме. Препарат представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров. Оба энантиомера обладают одинаковой α_1 -блокирующей активностью, но только энантиомер-S(-) оказывает β -адренэргическое блокирующее действие (рис. 1). При введении препарата внутрь всасывается быстро и достаточно полно. C_{max} достигается через 1 час, причем плазменные концентрации обычно пропорциональны принятым орально дозам. Биодоступность составляет примерно 25-35% (эффект первого прохождения через печень). Препарат связывается белками плазмы на 99%. Объем распределения составляет 2 л/кг, $T_{1/2}$ — около 6 ч. Начальная оральная доза карведилола при лечении повышенного давления составляет 6,25 мг два раза в день или 12,5 мг один раз в день. Эта доза может быть увеличена до 50 мг в день [5-8].

Главным образом, карведилол метаболизируется в результате окисления ароматического кольца, глюкуронизации и сульфирования. Деметилизация и гидроксильная фенолового кольца приводит к появлению трех активных метаболитов с β -блокирующим действием. Метаболит 4'-гидроксифенил является примерно в 13 раз более сильнодействующим β -блокатором, чем карведилол. Плазменные концентрации активных метаболитов составляют примерно 1/10 от плазменной концентрации, наблюдаемой для карведилола. Фармакокинетика метаболитов сходна с фармакокинетикой карведилола. При оральном применении

у здоровых добровольцев явное значение $T_{1/2}$ обычно находится в интервале от 5 до 9 часов. Однако оно может быть изменено индукцией или ингибированием энзима цитохром P450. Основными энзимами, ответственными за метаболизм обоих типов карведилола в микросомах печени у человека, являются CYP 2D6 и CYP 2C9, и в меньшей степени — CYP 3A4, 2C19, 1A2 и 2E1. Представляется, что CYP 2D6 является главным энзимом в 4'-и 5'-гидроксиляции карведилола с возможным воздействием со стороны 3A4. CYP 2C9 представляется первоначально важным в процессе O-метилирования S(-)-карведилола. Пациенты, слабо метаболизирующие дебризохин — маркер изоэнзима CYP 2D6, могут показывать двух-трехкратное возрастание плазменной концентрации карведилола, увеличивая тем самым риск неблагоприятных событий, а также межиндивидуальный разброс в получаемых фармакокинетических параметрах [7,8].

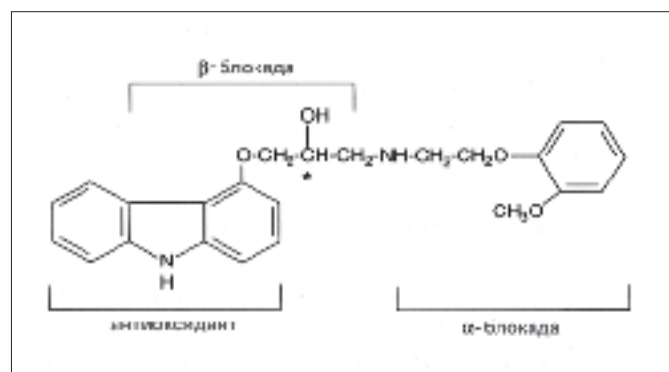
КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

В связи с вышеизложенным, в данном исследовании все добровольцы были подвергнуты фенотипированию в соответствии с их печеночным метаболизмом с использованием декстрометорфана в качестве субстрата (CYP 2D6 изоэнзим), и для включения в исследование были отобраны только быстрометаболизирующие испытуемые. Кроме того, основанием для включения были: медицинский анамнез, демографические данные, физикальное обследование, жизненные показатели (давление крови, число дыханий в минуту, ЧСС и т.д.), 12-канальная ЭКГ и клинические лабораторные тесты (гематология, биохимия, анализ мочи, HIV — и гепатит С, гепатит В), отрицательный скрининг на наличие наркотиков в моче. Так, один из участников из-за положительного теста на содержание наркотиков в моче до начала периода II из исследования был исключен. Таким образом, полностью закончили исследование 23 добровольца. Процедуры скринирования проводились в течение 28 дней перед периодом I. Лабораторные тесты, биохимические анализы, физикальное обследование и жизненные показатели в конце исследования повторялись. Все конечные результаты оставались в пределах нормы. Демографические данные добровольцев были следующими: возраст— 36 ± 11 лет, рост— $175,7 \pm 4,6$ см, масса тела— $72,3 \pm 4,8$ кг. Вес добровольцев не отклонялся более, чем на 15% от идеальной массы тела.

Все испытуемые были проинструктированы о воздержании в приеме пищи или жидкости, содержащих ксантин, грейпфрут и алкоголь за 48 часов до каждого приема препарата и до окончания каждого периода взятия крови. Все участники исследования были помещены в Клинический отдел Исследовательского центра АНАФАРМ А. О. (Sainte-Foy, Quebec, Canada), как минимум за 10 часов до начала дозирования и оставались там спустя 24 часа после взятия крови. Добровольцы получали карведилол в однократной дозе 12,5 мг по утрам между 8:00 и 8:46 после ограничения в пище

Строение молекулы Карведилола

Рис. 1.



накануне вечером в течение 10 часов. Таблетки сравнимых препаратов давались каждому добровольцу с 240 мл воды, в соответствии со схемой рандомизации. После чего испытуемые были ограничены в пище 4 часа и затем получали стандартную госпитальную еду. Полный отдых избегался, как и усиленная физическая активность. Потребление жидкости запрещалось за 2 часа до приема препарата и еще в течение 2-х часов после приема, в остальное время прием жидкости разрешался по усмотрению. Образцы крови брались из локтевой вены через внутривенный катетер (при наличии гепарина) (7,0 мл крови) в пробирки, содержащие ЭДТА. Забор крови осуществлялся до приема препаратов и через 0,167; 0,333; 0,500; 0,667; 0,833; 1,00; 1,25; 1,50; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,00; 8,00; 10,00; 12,00; 16,00; 20,00; 24,00 и через 32,00 часа после приема в каждый период (всего 21 образец). Измерения давления крови в положении сидя и ЧСС выполнялись перед приемом и в пределах 10 минут перед очередным временем взятия образца крови после дозирования через 1,00; 2,00; 4,00; 16,00 и 32,00 часа.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Анализ карведилола и 4¹-гидроксифенил-карведилола был проведен в интервале концентрации от 0,5 до 100 нг/мл и от 100 до 20000 пг/мл методом ВЭЖХ с детектированием тандем масс-спектрометрии. В качестве внутреннего стандарта был использован флеканид-ацетат. Документально зафиксированная стабильность карведилола и его метаболита в плазме крови с добавлением ЭДТА составляла 52-58 дней при температуре -20°C.

Для определения концентрации карведилола и его метаболита был разработан полностью валидированный метод ВЭЖХ/МС/МС. Экстракция карведилола и

его метаболита из плазмы крови выполнялась с помощью жидко/жидкостной экстракции. Времена удерживания карведилола, его метаболита и стандарта составляли 10,09; 4,01 и 6,23 минут соответственно. Интервал калибровочной кривой был от 0,5 до 100,19 нг/мл для карведилола и от 97,55 до 19510 пг/мл для метаболита. Коэффициенты корреляции составляли 0,9964 для карведилола, — 0,9967 для его метаболита.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И СТАТИСТИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ

Фармакокинетический и статистический анализы были выполнены с использованием программы Биоэкви (версия 3.30).

Были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры карведилола: C_{max} (нг/мл), T_{max} (ч), K_{el} (час⁻¹), $T_{1/2}$ (ч), AUC_{0-t} (нг×ч/мл), AUC_{0-inf} (нг×ч/мл), $AUCt/inf$ (остаточная площадь). В ходе взятия образцов было отмечено отклонение во времени. Если отклонение во времени между запланированным по схеме и действительным не превышало 3-х минут, то оно рассматривалось как приемлемое. Если же оно превышало указанный предел, то для расчета фармакокинетических параметров использовалось действительное время взятия образца. Индивидуальный анализ вариаций был выполнен на основе логарифмической трансформации данных AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} и C_{max} . ANOVA выполнялся на основе нетрансформированных данных $T_{1/2}$ и K_{el} . Для всех анализов результаты рассматривались как статистически достоверные, если уровень значимости по критерию Фишера F был ниже 0,05. Тест на нормальность распределения выполнялся на основе логарифмической трансформации данных AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} и C_{max} . В случае, если они не имели нормального распределения, для определения различия в средних параметрах биодоступ-

Средние значения фармакокинетических параметров карведилола (n=22)

Таблица 1.

ФК параметры	ТАЛЛИТОН® (ср. значения ±SD)	CV, %	ДИЛАТРЕНД® (ср. значения ±SD)	CV, %
AUC_{0-t} (нг×ч/мл)	120,72±50,52	41,85	120,14±63,40	52,77
AUC_{0-inf} (нг×ч/мл)	129,36±56,04	43,32	129,54±67,32	51,97
$AUC_{t/inf}$ (%)	6,16±3,31	53,68	7,42±3,96	53,39
C_{max} (нг/мл)	34,23±12,44	36,33	34,24±19,92	58,18
T_{max} (час)	0,667±0,333	—	0,833±0,333	—
K_{el} (час ⁻¹)	0,1079±0,0471	43,65	0,0976±0,0376	38,52
$T_{1/2}$ (час)	7,64±3,47	45,41	8,16±3,07	37,58

Таблица 2.

Таллитон® по сравнению с Дилатрендом®

Показатели	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
Отношение	103,14%	101,75%	110,06%
90% геометр.С.1.	95,28% – 111,65%	94,69% – 109,33%	93,12% – 130,08%
CV, %	15,27%	13,83%	32,85%

Примечание: С.1. – доверительный интервал.



ТАЛЛИТОН®

КАРВЕДИЛОЛ

Tab. 6,25 12,5 25 мг N 14 и 28

БОЛЬШЕ ЧЕМ β -БЛОКАТОР



ПРЕРЫВАЕТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ НА ВСЕХ ЭТАПАХ

Тел: 8 (495) 956-22-29, факс: 8 (495) 956-22-29, e-mail: info@egb.ru, www.egb.ru

ТАЛЛИТОН® (карведилол) – первый препарат в классе β_1/β_2 -блокаторов, обладающий уникальными свойствами, позволяющими использовать его на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Препарат имеет уникальные свойства: кардиопротекция, антиаритмическое действие, антиангинальное действие, антигипертензивное действие, антиагрегационное действие, антигиперлипидемическое действие, антиинсулинорезистентное действие, антигиперкоагуляционное действие. Препарат обладает уникальными свойствами, позволяющими использовать его на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Препарат имеет уникальные свойства: кардиопротекция, антиаритмическое действие, антиангинальное действие, антигипертензивное действие, антиагрегационное действие, антигиперлипидемическое действие, антиинсулинорезистентное действие, антигиперкоагуляционное действие.



Федер. П. П. № ДК0701/01

Генеральное представительство "ЭГБС" АО в России:
 125178 Москва, Угланов Промыш. 1-7. Тел: (7-801) 963-99-88. Факс: (7-495) 956-22-29
 Санкт-Петербург: (812) 444-13-91. Ростов-на-Дону: (8632) 93-86-67. Новосибирск: (3832) 5-65-53
 E-mail: moscow@egb.ru. WEB: www.egb.ru



ности и для установления 90% интервалов достоверности применялась непараметрическая версия двух односторонних критериев для проверки индивидуальной гипотезы (тест Уилкоксона).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фармакокинетические кривые добровольцев, получавших Таллитон® (тест) и Дилатренд® (стандарт) представлены на рис. 2 и рис. 3. Данные графики убедительно показывают, что оба препарата биоэквивалентны. Основные фармакокинетические параметры карведилола сравниваемых препаратов представлены в таблицах 1 и 2.

Приведенные данные фармакокинетических параметров свидетельствуют о незначительном интраиндивидуальном разбросе, то есть различия между препаратами оказались статистически незначимыми. Так, данные о площади под кривой «концентрация-время», средние величины C_{max} , K_{el} и $T_{1/2}$ практически не отличались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование двух лекарственных форм карведилола показало относительную биоэквивалентность изучаемых лекарств. *E. Masson* и *B. Girard* добились достаточно низкой межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров (CV не превышает 58%) в результате тщательного подбора испытуемых с помощью проведения фенотипирования добровольцев. Однако использование в качестве здоровых добровольцев только определенной однородной подгруппы пациентов (в данном случае «быстрых метаболизеров») отнюдь не является необходимым условием при проведении исследований биоэквивалентности, т.к. желательно проводить подобные исследования на ограниченной выборке как можно лучше представляющей реальную популяцию пациентов, принимающую изучаемый препарат.

Рис. 2.

Средняя концентрация карведилола – временной профиль (n=23)

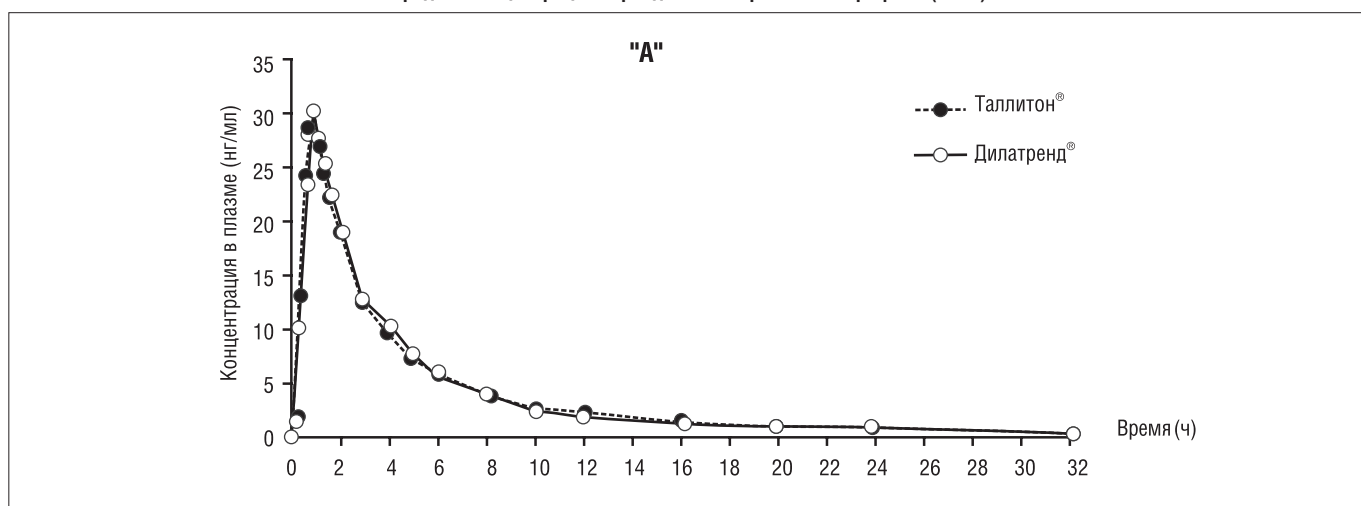
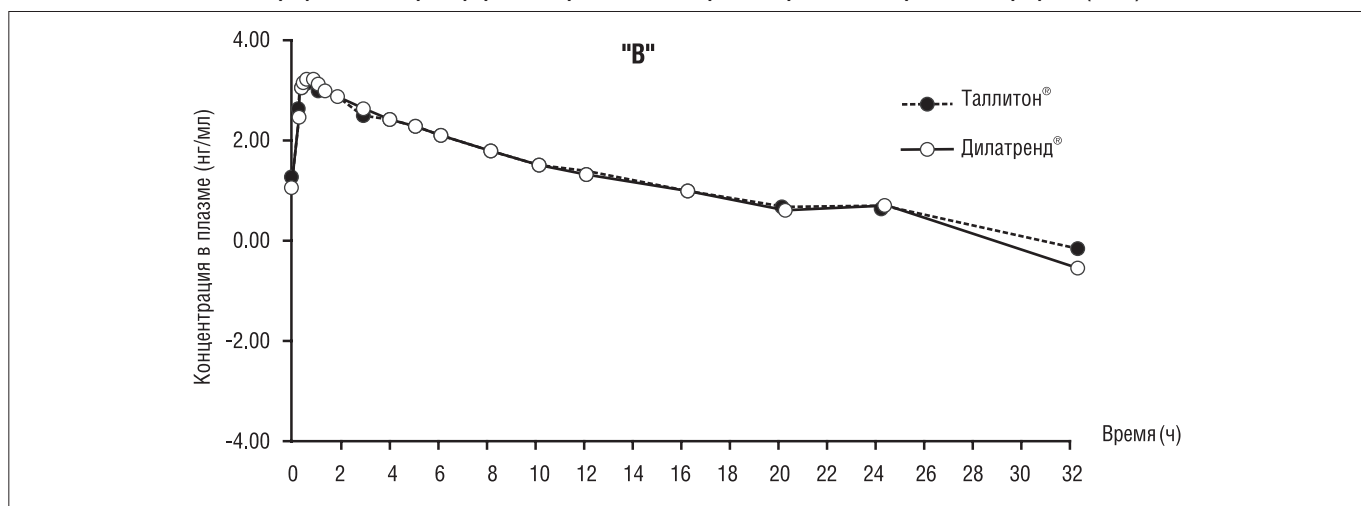


Рис. 3.

Логарифмическая трансформация средней концентрации карведилола – временной профиль (n=23)



ЛИТЕРАТУРА

1. Методические указания по проведению качественных исследований по биоэквивалентности. Москва 2005.
2. Кукес В.Г. «Метаболизм лекарственных средств. Клинико-фармакологические аспекты». Москва, «Реофарм», 2004.
3. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенкова И.Ф. «Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антиконвульсантов.» Спб., 2000.
4. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика, Москва, «Медицина», 1985.
5. Tavish D.Me., Campoli-Richards D. and Sorkin E.M. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45:2:232-258.
6. Morgan T., Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of carvedilol. *Clin. Pharmacokinet.* 1994; 26:5:335-346.
7. Drug evaluations: carvedilol, Micromedex, Inc. Volume 95: 1998; 339:24: 1759-1765.
8. H.William and M.D.Frushman. Carvedilol. *Drug Therapy* 1998: 339: 24: 1759-1765.