

Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола – Ведикардола и Дилатренда

Л.М. Красных, А.Ю. Савченко,
Г.В. Раменская, В.Г. Кукес

Филиал «Клиническая фармакология»
НЦ БМТ РАМН, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) много лет доминирует в структуре общей заболеваемости населения во всем мире, являясь при этом одним из основных факторов развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Ведущее место в профилактике сердечно-сосудистых осложнений отводится фармакотерапии АГ. По данным ВОЗ, при регулярном применении гипотензивной терапии нормализация АД может быть достигнута в 60–85 % случаев (Комитет экспертов ВОЗ, 1996).

Современной концепцией патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) является нейрогормональная модель, в основе которой лежит длительная активация нейрогормональных систем и, прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатно-адреналовой системы. Развитие этой концепции послужило толчком к внедрению в клиническую практику целого ряда нейрогормональных антагонистов (ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона), в т. ч. β -адреноблокаторов (карведилола, бисопролола, метопролола). Эффективность карведилола у больных ХСН доказана в ряде многоцентровых контролируемых исследований (COPERNICUS, CAPRI-CORN). Показано, что применение карведилола снижает смертность, улучшает качество жизни, увеличивает переносимость физической нагрузки, улучшает гемодинамику, в т. ч. и систолическую функцию сердца у больных ХСН. Поэтому внедрение в клиническую практику препаратов карведилола для лечения больных ХСН представляется в настоящее время весьма актуальным.

Карведилол, обладая свойствами неселективного β -адреноблокатора и селективного блокатора постсинаптических α_1 -адренорецепторов, оказывает антиангинальное, антигипертензивное, вазодилатирующее, антипролиферативное действие. Применяется при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, ХСН. При приеме внутрь быстро и достаточно полно всасывается, биодоступность низкая, составляет 25 % (за счет «first pass effect»). В печени образует ряд метаболитов, часть которых оказывает адреноблокирующее и антиоксидантное действие [1–3].

Целью данного исследования являлось определение относительной биодоступности и биоэквивалентности таблеток Ведикардол производства ОАО АКО «Синтез», Россия, содержащих 25 мг карведилола, и оригинальных таблеток Дилатренд производства «Ф. Хоффманн-ля Рош», Швейцария.

Материалы и методы

В качестве испытуемых привлекались мужчины и женщины (средний возраст – 22,4 года, вес – 65,7 кг, рост – 171,1 см), добровольно изъявившие желание участвовать в исследовании, прошедшие клинико-физиологическое обследование и отвечающие критериям включения и исключения. Исследование проведено в рамках работ по биоэквивалентности и одобрено Комитетом по этике при Федеральном органе по контролю качества лекарственных средств [4].

Исследование проводили по перекрестной схеме, для чего 18 добровольцев методом простой рандомизации разделили на две равные группы. В случайном порядке 9 испытуемых принимали сначала тестируемый препарат, а затем, спустя 14 дней – препарат сравнения. Другая группа испытуемых принимала препараты в обратном порядке. Решение, будет ли доброволец первоначально принимать препарат испытуемый или сравнимый, было принято случайно.

Все испытуемые в период за 1–14 дней до исследования проходили углубленное врачебное исследование (сбор анамнеза, врачебный осмотр, биохимическое исследование крови, общий анализ крови и прочее).

Прием одного из препаратов осуществлялся перорально в 8 часов утра в дозе 25 мг. Отбор проб крови осуществлялся из кубитальной вены в количестве 5 мл в стеклянные гепаринизированные пробирки до приема препарата и спустя 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8 и 10 часов после приема препарата. Пробы крови центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин, плазму крови переносили в чистые пробирки и хранили при -35°C до анализа.

Концентрацию карведилола в плазме крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для этого к 1 мл плазмы крови добавляли 100 мкл 1 М NaOH и 5 мл этилацетата, экстрагировали 10 минут, центрифугировали 5 минут при 3000 об/мин, органический слой переносили в конические колбы для упаривания и упаривали на ротационном испарителе под вакуумом при 37°C . Сухой остаток растворяли в 150 мкл подвижной фазы и аликвоту (100 мкл) наносили на колонку хроматографа. Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Shimadzu» с флуориметрическим детектором при мех 285 нм и мем 340 нм. Использовали хроматографическую колонку: Диасорб-130-S16T 7 мкм, 4×150 мм. Элюирование проводили подвижной фазой состава: ацетонитрил – 1/15 М KH_2PO_4 345:655. Мобильную фазу перед использованием дегазировали под вакуумом. Скорость элюирования составляла 2 мл/мин. Количественное определение проводили методом абсолютной калибровки по высоте пиков.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы KineticaTM2000. Рассчитывались следующие параметры: максимальная концентрация C_{max} – максимальное значение из измеренных; время ее достижения T_{max} – время, при котором измерялась максимальная концентрация; площадь под фармакокинетической кри-

Таблица 1. Динамика концентрации карведилола, нг/мл										
№	Время после приема, ч									
	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	4	6	8	10
Ведикардол										
Mean	16,6	42,8	71,8	85,7	80,4	64,9	51,1	35,6	21,1	9,3
SD	13,7	19,9	29,9	25,9	23,7	23,1	19,5	12,8	8,4	6,6
CV	82	46	42	30	29	36	38	36	40	71
Дилатренд										
Mean	26,7	58,3	85,4	87,9	76,8	59,7	46,4	33,9	21,6	11,7
SD	17,5	22,2	23,2	14,7	22,6	16,4	14,3	9,8	9,0	7,5
CV	66	38	27	17	29	27	31	29	42	64

вой в пределах длительности наблюдений (AUC_{0-t}) рассчитывали методом трапеций; отношение C_{max}/AUC_{0-t} – по индивидуальным значениям для испытуемого препарата и препарата сравнения (как характеристику скорости всасывания). Также рассчитывали: $f' = AUC_{0-t} \text{ (Ведикардол)}/AUC_{0-t} \text{ (Дилатренд)}$; $f'' = C_{max} \text{ (Ведикардол)}/C_{max} \text{ (Дилатренд)}$. Полученные экспериментальные данные были подвержены статистической обработке с помощью пакета systatw5 для персонального компьютера. Рассчитывали следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение (Mean), среднее геометрическое значение (Geom Mean), стандартное отклонение среднего результата (SD), коэффициент вариации (CV), медиану (Median). Достоверность различий параметров биоэквивалентности оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для оценки параметров биоэквивалентности были рассчитаны также доверительные интервалы.

Результаты исследования

Динамика концентрации карведилола в плазме крови здоровых испытуемых после однократного перорального приема 25 мг представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, значения концентрации карведилола после приема изучаемых препаратов статистически достоверно не различались для каждого момента времени. Результаты расчетов фармакокинетических параметров карведилола после приема изучаемых препаратов приведены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, значения изученных фармакокинетических параметров после приема изучаемых препаратов также статистически достоверно не различались.

Параметры относительной биодоступности карведилола после однократного приема препарата Ведикардол по отношению к препарату Дилатренд показали, что среднее значение относительной биодоступности (f) составило $1,01 \pm 0,12$, а среднее значение отношений максимальных концентраций (f'') составило $1,00 \pm 0,14$.

Дисперсионный анализ значений AUC_{0-t} , C_{max} , C_{max}/AUC_{0-t} , проведенный после их логарифмиче-

Таблица 2. Фармакокинетические параметры карведилола				
№	C_{max} нг/мл	T_{max} ч	AUC_{0-t} нг × ч/мл	C_{max} / AUC_{0-t}
Ведикардол				
Mean	96,8	1,1	409,1	0,244
GMean	93,5	1,1	388,8	0,240
SD	24,7	0,3	134,1	0,041
Median	100,0	1	404,25	0,240
L-95 %	84,5	1,0	342,4	0,223
Up-95 %	109,1	1,3	475,8	0,264
Дилатренд				
Mean	96,6	0,9	400,7	0,248
GMean	94,5	0,9	386,8	0,244
SD	20,8	0,2	107,9	0,042
Median	92,5	0,75	394,9	0,235
L-95 %	86,3	0,8	347,0	0,227
Up-95 %	106,9	1,0	454,3	0,269

Выводит
сердце
из лабиринта
заболеваний



α - и β - адреноблокатор

Показания:

- Артериальная гипертензия
- Стабильная стенокардия
- Хроническая сердечная недостаточность



Рег. удостоверение
ЛС - 000820 от 07.10.2005 г.



ОАО Акционерное Курганское общество
медицинских препаратов и изделий "Синтез"
Россия, 640008, г. Курган, пр. Конституции, 7.
Тел.: 8 (3522) 44-91-84, 48-14-64, 48-19-61, 48-15-13,
48-19-49, 48-12-56, 48-19-37, факс: 8 (3522) 48-19-77
<http://www.kurgansintez.ru>
E-mail: real@kurgansintez.ru, market@kurgansintez.ru

Информация о препарате

ВЕДИКАРДОЛ (ОАО «Синтез», Россия)

Карведилол

Таблетки 6,25 мг; 12,5 мг; 25,0 мг

СОСТАВ ПРЕПАРАТА

Одна таблетка содержит карведилола (активное вещество) 6,25, 12,5 или 25,0 мг. Вспомогательные вещества: сахар молочный (лактоза), крахмал картофельный, поливинилпирролидон низкомолекулярный (повидон), микрокристаллическая целлюлоза, кальций стеариновокислый (кальция стеарат), тальк.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Карведилол оказывает сочетанное неселективное β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующее действие. Препарат не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря блокаде β -адренорецепторов сердца может снижать артериальное давление, сердечный выброс и урежать частоту сердечных сокращений. Карведилол подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством блокады β -адренорецепторов почек, вызывая снижение активности ренина плазмы. Блокируя α -адренорецепторы, препарат может вызывать расширение периферических сосудов, тем самым снижая системное сосудистое сопротивление. Сочетание блокады β -адренорецепторов и вазодилатации оказывает следующие воздействия: у больных артериальной гипертензией – снижение артериального давления; у больных ишемической болезнью сердца – противоишемическое и антиангинальное действие; у больных с дисфункцией левого желудочка и недостаточностью кровообращения – благоприятно влияет на гемодинамические показатели, повышает фракцию выброса левого желудочка и уменьшает его размеры.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (в монотерапии и комбинации с диуретиками); хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия. С осторожностью: стенокардия Принцметала, тиреотоксикоз, окклюзионные заболевания периферических сосудов, феохромоцитомы, псориаз, почечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада I степени, обширные хирургические вмешательства и общая анестезия, сахарный диабет, гипогликемия, депрессия, миастения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Контролируемых исследований применения карведилола у беременных женщин не проводилось, поэтому назначение препарата этой категории больных возможно только в случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения карведилолом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи.

Хроническая сердечная недостаточность

Дозу подбирают индивидуально, под тщательным наблюдением врача. Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем до 12,5 мг 2 раза в сутки, потом – до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной, которая хорошо переносится больным. У паци-

ентов с массой тела менее 85 кг целевая доза составляет 50 мг в сутки; у пациентов с массой тела более 85 кг целевая доза 75–100 мг в сутки.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 6,25–12,5 мг 1 раз в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 1 раз в сутки. При недостаточности антигипертензивного эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки (возможно разделенная на 2 приема).

Ишемическая болезнь сердца

Начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 2 раза в сутки. При недостаточности антиангинального эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 100 мг в сутки, разделенные на 2 приема.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапия должна проводиться длительно и не должна резко прекращаться, особенно у больных ишемической болезнью сердца, так как это может приводить к ухудшению течения основного заболевания. В случае необходимости снижения дозы препарата должно быть постепенным, в течение 1–2 недель. В начале терапии Ведикардом или при повышении дозы препарата у пациентов, особенно пожилого возраста, может отмечаться избыточное снижение артериального давления, преимущественно при вставании. Необходима коррекция дозы препарата. У больных с хронической сердечной недостаточностью при подборе дозы возможно нарастание симптомов сердечной недостаточности, появление отеков. При этом не следует увеличивать дозу Ведикардола, рекомендовано назначение больших доз диуретиков вплоть до стабилизации состояния больного. Рекомендуется постоянное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления при одновременном назначении Ведикардола и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, производных фенилалкиламина (верапамил) и бензодиазепа (дилтиазем), а также с антиаритмическими средствами I класса. Рекомендуется контролировать функцию почек у пациентов с хронической почечной недостаточностью, артериальной гипотонией и хронической сердечной недостаточностью. В случае проведения хирургического вмешательства с использованием общей анестезии следует предупредить анестезиолога о предшествующей терапии Ведикардом. Препарат не влияет на концентрацию глюкозы в крови и не вызывает изменений показателей теста толерантности к глюкозе у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. В период лечения избегать употребления этанола. Больным с феохромоцитомой до начала терапии необходимо назначить α -адреноблокаторы. Больным, носящим контактные линзы, следует учитывать, что препарат может вызвать уменьшение слезоотделения. Не рекомендуется управлять автомобилем в начале терапии и при увеличении дозы Ведикардола. Следует воздержаться от других видов деятельности, связанных с необходимостью высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Фармакокинетика, Противопоказания – см. в инструкции по применению препарата.

ского преобразования, не выявил статистически значимых различий между препаратами.

Таким образом, не выявлено статистически достоверных различий в процессе всасывания (как по полноте, так и по скорости) карведилола после приема изучаемых препаратов. Испытуемый препарат Ведикардол производства ОАО АКО «Синтез», Россия, является биоэквивалентным препарату сравнения Дилатренд производства «Ф. Хоффманн-ля Рош», Швейцария.

Литература

1. Комитет экспертов ВОЗ. Борьба с артериальной гипертензией. ВОЗ (ред. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Бритов А.Н.). Женева, 1996.
2. Стародубцев А.К., Архипова Д.Е. Клиническая эффективность бета-блокаторов при лечении сердечной недостаточности // Вестник НЦ ЭКГЛС. 2001. № 3 (7). С. 65–77.
3. Lahiri A, Rodrigues EA, Al-Khawaja, Rafferty EB. Effects of a new vasodilating beta-blocking drug, carvedilol, on left ventricular function in stable angina pectoris // Am J Cardiol. 1987; 59 (8): 769–774.
4. Методические указания МЗиСР по проведению качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. М., 2004. 43 с.