

Новый отечественный антагонист кальция Амлорус: сравнительное фармакокинетическое исследование с Норваском

В.Г. Белолипецкая¹, А.А. Кузнецова¹, Я.В. Суханов¹, И.Е. Колтунов¹, С.Ю. Марцевич¹, В.В. Писарев², Л.Б. Смирнова², Ю.Б. Зверков²

¹ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава», ²НПП «Иммунотех», Москва

Резюме

Изучена фармакокинетика и биоэквивалентность таблеток Амлорус (ОАО «Синтез», Россия) в сравнении с зарегистрированным в России аналогом – таблетками Норваск® («Pfizer», США) у 18 добровольцев – здоровых мужчин и женщин. Исследование проводили двойным слепым рандомизированным методом по перекрестной схеме. Концентрацию амлодипина в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. В результате проведенного исследования установлена биоэквивалентность тестируемого препарата Амлорус референс-препарату (Норваск®).

Введение

Антагонисты кальция (АК) представлены на мировом фармацевтическом рынке большим количеством препаратов, классифицированных по поколениям. Каждое новое поколение обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами, более оптимальными показателями эффективности и безопасности. АК I поколения, вероятно, будут постепенно вытеснены из медицинской практики в связи с широким кругом и выраженностью их побочных эффектов, а также кратковременностью действия [1].

Представитель II поколения АК амлодипин выгодно выделяется среди других препаратов по ряду параметров. От препаратов I поколения его отличает сочетание благоприятных фармакологических и фармакокинетических свойств, в т. ч. высокая избирательность в отношении сосудов, медленно прогрессирующая фиксация на кальциевых каналах типа L, длительный период полувыведения и большая продолжительность действия, что позволяет принимать препарат один раз в сутки. Последнее обстоятельство является важным фактором, определяющим приверженность пациентов лечению. Существуют доказательства наличия у препарата антиагрегационного и антитромботического действия, а также способности уменьшать выраженность ги-

пертрофии миокарда и сосудистых миоцитов. Благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические свойства амлодипина обуславливают его широкое применение в медицинской практике. За последнее десятилетие он стал одним из наиболее широко выписываемых препаратов в мире при АГ и стенокардии (более 8 млрд пациенто-дней лечения) [2].

В настоящее время опубликованы результаты большого количества крупных клинических исследований, убедительно доказывающие сопоставимость (а в некоторых случаях – превосходство) терапевтической эффективности и безопасности амлодипина и популярных препаратов из групп ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов АТII, диуретиков [3].

Высокая востребованность амлодипина объясняет появление на мировом фармацевтическом рынке все большего числа воспроизведенных препаратов (генериков). Их количество исчисляется десятками, однако данные об их биоэквивалентности, не говоря уже о терапевтической эквивалентности, практически не публикуются. Между тем известны случаи, когда генерические препараты не были биоэквивалентными [4]. В литературе есть сведения о биоэквивалентности оригинального Норваска («Pfizer», США) и генерика Кардиолопина (EGIS, Венгрия) [5]. Для этих же препаратов в ходе последующего клинического исследования у больных мягкой и умеренной АГ показана терапевтическая эквивалентность [6]. Однако таких примеров немного, чаще всего фармакокинетические характеристики новых генерических препаратов остаются недоступными широкому кругу клиницистов, что не позволяет им быть уверенными в адекватности назначаемой терапии.

Целью настоящего исследования было изучение фармакокинетики и биоэквивалентности таблеток Амлорус (ОАО «Синтез», Россия) в сравнении с зарегистрированным в России аналогом – таблетками Норваск® («Pfizer», США) у здоровых добровольцев.

Материал и методы исследования

Препараты. Тестируемый препарат – Амлорус, таблетки по 10 мг, производства ОАО «Синтез», Россия. Препарат сравнения – Норваск, таблетки по 10 мг, производства компании «Pfizer», США.

Добровольцы. В каждое исследование было включено 18 здоровых добровольцев, 5 мужчин и 13 женщин, средний возраст которых составил $26,7 \pm 5,9$ лет, средний рост – $168,2 \pm 7,5$ см, средняя масса тела – $65,3 \pm 8,6$ кг. За 7–14 дней до пер-

Рис. 1. Средние фармакокинетические профили амлодипина у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 10 мг Амлоруса и Норваска

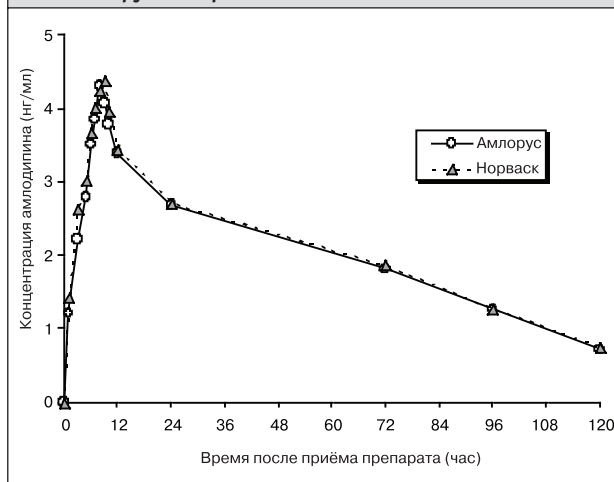
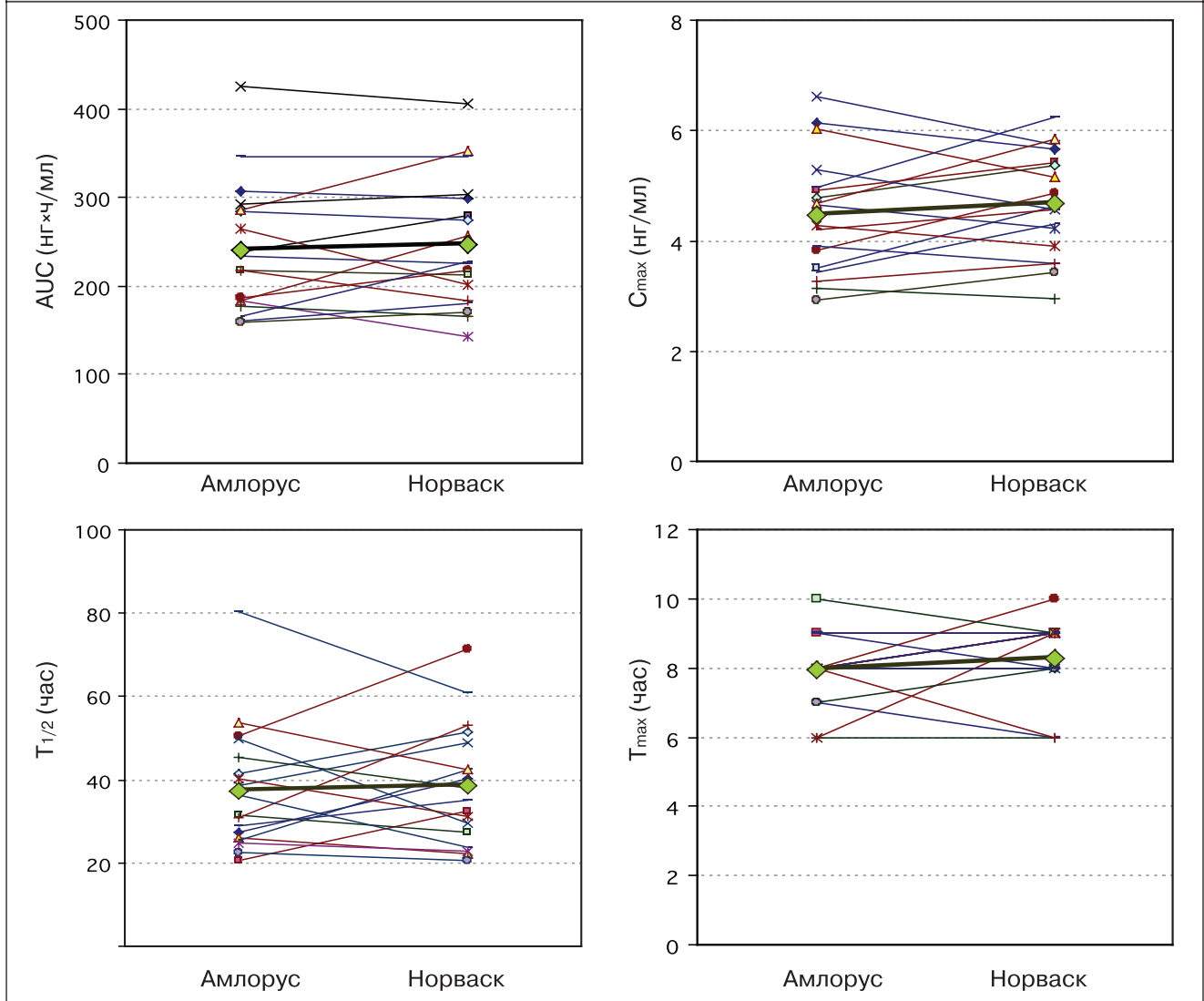


Рис. 2. Парное сравнение индивидуальных значений основных фармакокинетических параметров амлодипина у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 10 мг Амлоруса и Норваска (жирной линией и крупными маркерами выделены средние значения)



вой госпитализации добровольцы были подвергнуты стандартному клиническому и лабораторному обследованию с целью дальнейшего допуска к участию в исследовании. Критерии включения в исследование и исключения из него соответствовали требованиям [7]. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследо-

вании. В обязанности добровольцев входило сообщать врачу-исследователю о любых изменениях режима и самочувствия во время и после проведения исследования.

Дизайн исследования. Исследование проводили двойным слепым рандомизированным методом по перекрестной схеме. В день исследования доброво-

Информация о препарате

АМЛОРУС (ОАО «Синтез», Россия)

Амлодипин

Таблетки 2,5 мг; 5 мг; 10 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами: диуретиками, β-блокаторами, ингибиторами АПФ (ангиотензин-превращающего фермента); стабильная стенокардия, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) (монотерапия или в комбинации с другими антиангинальными средствами).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. При необходимости доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. При артериальной гипертензии поддерживающая доза может быть 5 мг в сутки. При вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала) – 5–10 мг в сутки, однократно. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью, у пожилых пациентов начальная доза при артериальной гипертензии может составить 2,5 мг.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходим контроль за массой тела и потреблением натрия, назначение соответствующей диеты.

Необходимо поддержание гигиены зубов и частое посещение стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Режим дозирования для пожилых такой же, как и для пациентов других возрастных групп. При увеличении дозы необходимо тщательное наблюдение за пожилыми пациентами.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов синдрома «отмены», перед прекращением лечения рекомендуется постепенное уменьшение доз.

Амлодипин не влияет на плазменные концентрации K⁺, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, мочевой кислоты, креатинина и азота мочевой кислоты.

Разделы: Фармакологические свойства, Противопоказания, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействия с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 1. Средние значения фармакокинетических параметров Амлоруса (ОАО «Синтез», Россия) и Норваска («Pfizer», США)

Препарат	AUC ₀₋₁₂₀ (нг*ч /мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	T _{1/2} (ч)
Амлорус	240,7 ± 72,8	4,48 ± 1,07	7,94 ± 1,00	37,4 ± 14,8
Норваск	246,9 ± 73,2	4,67 ± 0,94	8,28 ± 1,18	38,5 ± 14,3

Примечание: ± – стандартное отклонение.

льцы прибывали к 8 часам утра в Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (последний прием пищи – не позднее 21 часа накануне). Врач, руководящий исследованием, проводил клиническое обследование, измерял параметры гемодинамики (САД, ДАД и ЧСС) и делал запись в индивидуальной карточке добровольца. Приблизительно в 9 часов утра доброволец принимал одну таблетку (10 мг) одного из сравниваемых препаратов в соответствии со схемой рандомизации. Таблетки принимали внутрь, не разжевывая, запивая 200 мл воды.

Для отбора крови использовали разовые кубитальные катетеры (с нулевого фона до 12 часов) и одноразовые шприцы (все последующие отборы). Образцы крови отбирались из локтевой вены в количестве 5 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина в дискретные интервалы времени в соответствии с утвержденным протоколом: до приема и через 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 24, 72, 96 и 120 часов после приема препарата. Пробы центрифугировали 15 минут при 3000 оборотов в минуту, полученную плазму хранили при -30 °С до анализа. Стабильность концентраций амлодипина в плазме крови при -30 °С в течение двух месяцев подтверждена экспериментально – в контрольных образцах с известным его содержанием убыль определяемого вещества в течение всего срока хранения (9 недель) не регистрировалась. Забор крови осуществлялся в положении сидя. Питание добровольцев начиная с обеда осуществлялось в соответствии с графиком питания стационара. Повторное исследование проводилось через 14 дней по идентичной схеме.

Аналитический метод. Концентрацию неизменного амлодипина в плазме крови добровольцев определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием [8]. В работе использовали субстанцию амлодипина производства фирмы Marimed (Аргентина). Для экстракции и элюента использовались реактивы производства «Merck» (Германия). Вода – двухступенчатая очистка обратным осмосом и деионизированная (аппаратура для очистки воды – «Millipore», Франция).

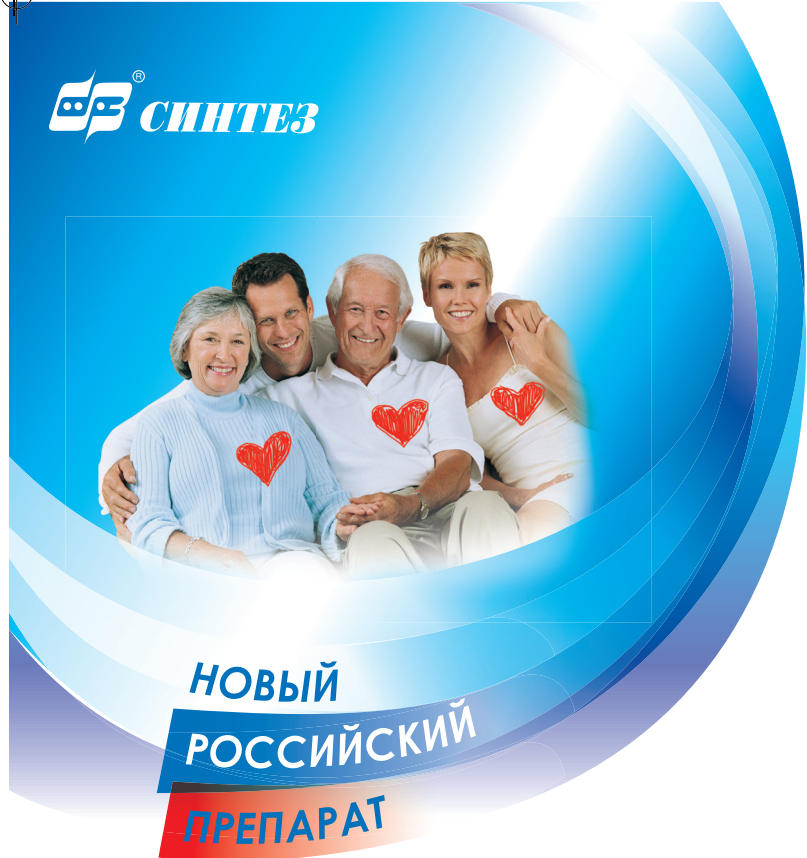
Для выделения амлодипина и очистки экстракта использовали картриджи для твердофазной экстракции AccuBond ODS-C18 55um, 100 мг (США). Степень извлечения амлодипина составила 76,4 ± 1,5 %.

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» (США) с масс-спектрометрическим детектором (электроспрей). Колонка Eclipse XDB-C18, 5 мкм, 4,6 × 150 мм (США). Минималь-

Таблица 2. Значения относительной биодоступности Амлоруса (ОАО «Синтез», Россия) по отношению к Норваску («Pfizer», США)

Показатели	f%	f'
Среднее значение ± стандартное отклонение	98,9 ± 16,7	96,3 ± 14,8
Интервальные значения	90,6–107,2	89,0–103,7

Пояснения: f = AUC_{0-120, тест} / AUC_{0-120, референс}; f' = C_{max, тест} / C_{max, референс}.



**НОВЫЙ
РОССИЙСКИЙ
ПРЕПАРАТ**

АМЛОРУС

Амлодипин

**Блокатор
"медленных"
кальциевых каналов**



**Удобная форма
выпуска: таблетки
по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг**

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

ная обнаруживаемая концентрация амлодипина составила 0,25 нг/мл.

Фармакокинетические расчеты выполняли с помощью программы «ESTRIP» модельно-независимым методом.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакетов STATISTICA 6.0 (ANOVA) и EXCEL/XP. Для статистической оценки полученных результатов было принято предположение о том, что параметры AUC_{0-120} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} имеют ln-нормальное распределение, а параметры T_{max} и $T_{1/2}$ – нормальное распределение.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены средние фармакокинетические профили амлодипина у здоровых добровольцев после приема Амлоруса и Норваска. Концентрации амлодипина при приеме обоих исследуемых препаратов ни в одной временной точке достоверно не отличались, что хорошо видно из рисунков.

Средние значения основных фармакокинетических параметров Амлоруса в сравнении с Норваском® представлены в табл. 1.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы [1, 5, 9–11]. Значения AUC_{0-120} для обоих препаратов превышали соответствующие значения $0,8 \cdot AUC_{0-\infty}$, поэтому для статистических сравнений, в соответствии с [7], был выбран параметр AUC_{0-120} . Для всех параметров достоверно значимых различий сравниваемых величин не отмечалось. Результаты сравнения индивидуальных значений основных фармакокинетических параметров представлены на рис. 2.

Степень относительной биодоступности таблеток Амлорус по отношению к таблеткам Норваск представлена в табл. 2. Хорошо видно, что рассчитанные 95 % доверительные интервалы не выходят за установленные границы (80–125 %).

Результаты вариационного анализа позволили для всех сравниваемых параметров принять нулевую гипотезу о том, что различия в средних значениях изучаемых фармакокинетических показателей не вызваны различиями между сравниваемыми препаратами.

Побочные эффекты при приеме обоих препаратов не наблюдались.

Выводы

Сравнительное фармакокинетическое исследование биодоступности нового отечественного препарата – генерика, содержащего амлодипин, Амлорус производства ОАО «Синтез» показало, что он биоэквивалентен оригинальному препарату Норваск производства «Pfizer», США.

Литература

1. Свидетельства терапевтической активности амлодипина (Обзор литературы) // Медицина. 2003. № 2. С. 86–89.
2. Е.А. Ушкалова. Фармакологические свойства амлодипина – антагониста кальция последнего поколения // Кардиология. 2004. № 14. С. 91.
3. М.В. Леонова. Амлодипин в современных клинических исследованиях // Качественная клиническая практика. 2002. № 3. С. 23–30.
4. А.В. Соколов, Ю.Б. Белоусов, И.Ф. Тищенко. Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух пролонгированных лекарственных форм метопролола // Клиническая фармакокинетика. 2004. № 1. С. 27–33.
5. Randomized two-way single dose, fasting, comparative bioavailability comparative study of amlodipine 10 mg tablets. Anapharm statistical report № 99056, 1999.
6. С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования // Российский кардиологический журнал. 2004. № 4.
7. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания. М., 2004.
8. S. Tatar, S. Atmaca. Determination of amlodipine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J. Chromatogr. B., 758, 305–310 (2001).
9. D.M. Williams, L.X. Cubeddu. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. J. Clin. Pharmacol., 28, 990–994 (1988).
10. J. Stangier, C.A. Su. Pharmacokinetics of repeated oral doses of amlodipine and am-lodipine plus telmisartan in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol., 40, 1347–54 (2000).
11. G. Kungys, H. Naujoks, C. Wanner. Pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive patients undergoing haemodialysis // Eur. J. Clin. Pharmacol., 59, 291–5 (2003).