

ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ

**Новый отечественный
антагонист кальция Амлорус:
сравнительное
фармакокинетическое
исследование с Норваском**

*В.Г. Белолипецкая, А.А. Кузнецова,
Я.В. Суханов, И.Е. Колтунов,
С.Ю. Марцевич, В.В. Писарев,
Л.Б. Смирнова, Ю.Б. Зверков*



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 Росздрав», 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 гипертрофии 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 (дженериков). Их количество исчисляется десятками, однако данные об их биоэквивалентности, не говоря уже о терапевтической эквивалентности, практически не публикуются. Между тем известны случаи, когда дженерические препараты не были биоэквивалентными [4]. В литературе есть сведения о биоэквивалентности оригинального Норваска («Pfizer», США) и дженерика Кардилопина (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 дженерических 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 первой 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 исследовании. 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 добровольцы 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 неизмененного 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 $76,4 \pm 1,5$ %.

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» (США) с масс-спектрометрическим детектором (электроспрей). Колонка Eclipse XDB-C18, 5 мкм, $4,6 \times 150$ мм (США). Минимальная обнаруживаемая концентрация амлодипина составила 0,25 нг/мл.

Информация о препарате

АМЛУРУС (ОАО «Синтез», Россия)

Амлодипин

Таблетки 2,5 мг; 5 мг; 10 мг

СОСТАВ ПРЕПАРАТА

Одна таблетка содержит активное вещество амлодипина бесилат в пересчете на амлодипин 2,5 мг, 5 мг или 10 мг. Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал картофельный, повидон, кросповидон, микрокристаллическая целлюлоза, кальция стеарат, тальк.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Производное дигидропиридина – блокатор «медленных» кальциевых каналов II поколения, оказывает антиангинальное и гипотензивное действие. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя главные коронарные артерии и артериолы в неизмененных и ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает развитие констрикции коронарных артерий (в т. ч. вызванной курением). У больных стенокардией разовая суточная доза увеличивает время выполнения физической нагрузки, замедляет развитие стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина.

Оказывает длительный дозозависимый гипотензивный эффект. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов.

При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 часов (в положении больного лежа и стоя). Не вызывает резкого снижения АД, снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка.

Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка, оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротекторное действие при ишемической болезни сердца (ИБС). Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает неблаго-

приятных влияний на обмен веществ и липиды плазмы крови.

Время наступления эффекта – 2–4 часа, длительность эффекта – 24 часа.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами: диуретиками, β -адреноблокаторами, 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 1 раз в сутки. При необходимости доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. При артериальной гипертензии поддерживающая доза может составлять 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 пациентов с печеночной недостаточностью, пожилых пациентов начальная доза при артериальной гипертензии может составлять 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).

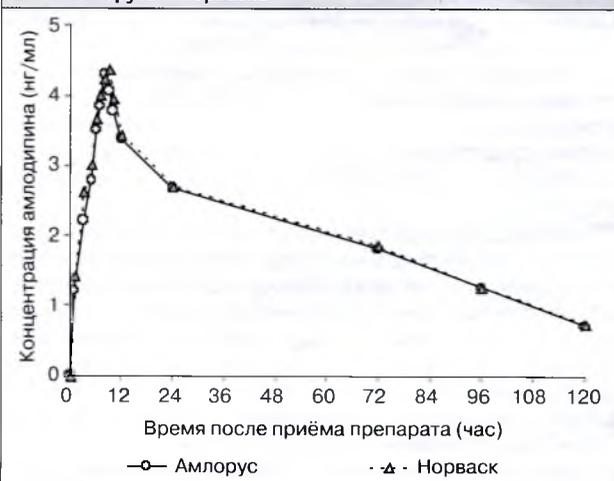
Режим дозирования для пожилых такой же, как и для пациентов других возрастных групп. При увеличении дозы необходимо тщательное наблюдение за пожилыми пациентами.

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

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



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.

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.

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 графиков.

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 от-

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)

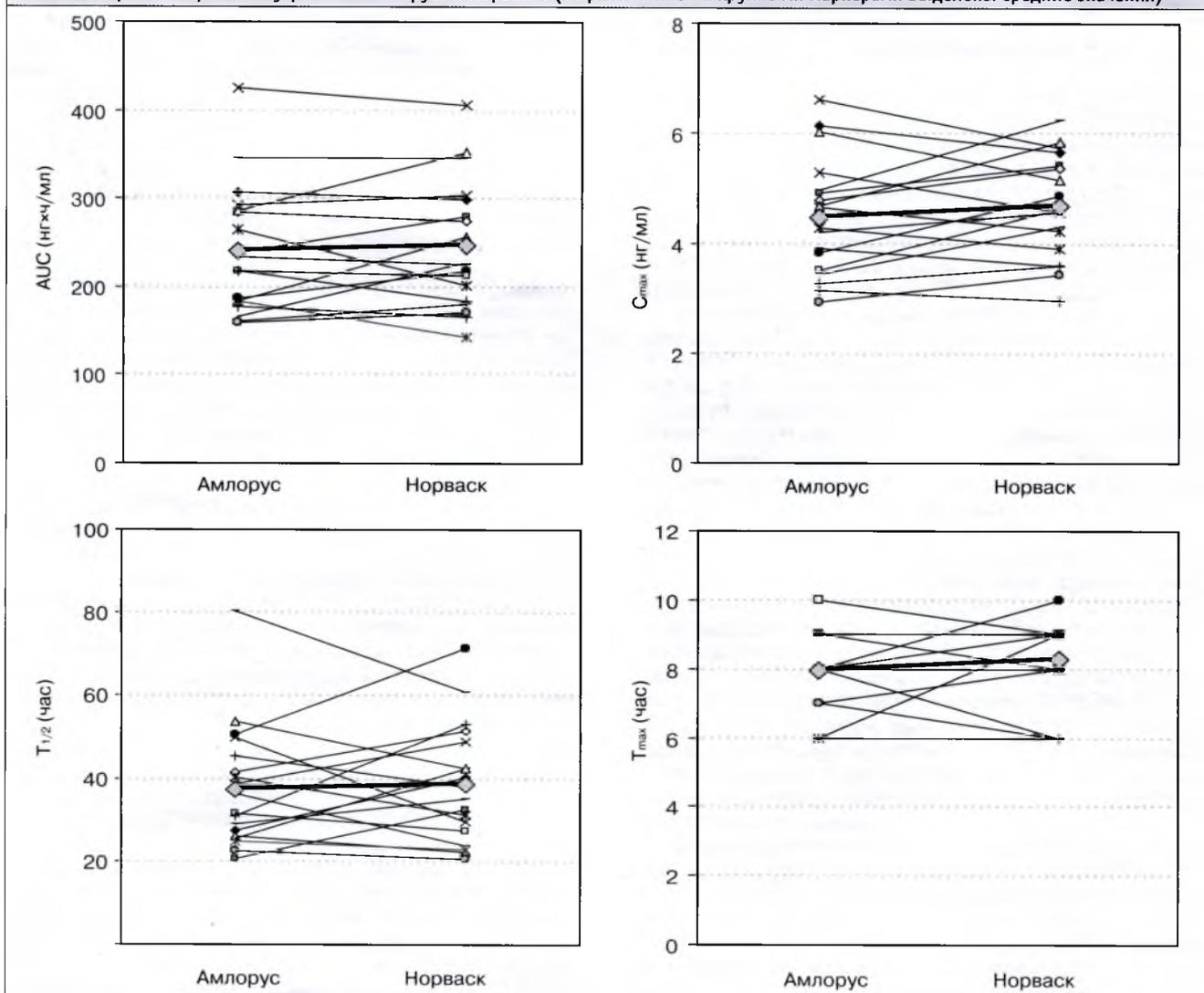


Таблица 2. Значения относительной биодоступности Амлоруса (ОАО «Синтез», Россия) по отношению к Норваску («Pfizer», США)

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: $f = AUC_{0-120, \text{ тест}} / AUC_{0-120, \text{ референс}}$, $f' = C_{\text{макс, тест}} / C_{\text{макс, референс}}$.		

ношению 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-дженерика, 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. Ушкалова Е.А. Фармакологические свойства амлодипина – антагониста кальция последнего поколения // Кардиология. 2004. № 14. С. 91.
3. Леонова М.В. Амлодипин в современных клинических исследованиях // Качественная клиническая практика. 2002. № 3. С. 23–30.
4. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. 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. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. 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. Williams D.M., Cubeddu L.X. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. // J.Clin. Pharmacol., 28, 990–994 (1988).
10. Stangier J., Su C.A. Pharmacokinetics of repeated oral doses of amlodipine and am-lodipine plus telmisartan in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol., 40, 1347–54 (2000).
11. Kungys G., Naujoks H., Wanner C. Pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive patients undergoing haemodialysis // Eur. J. Clin. Pharmacol., 59, 291–5 (2003).



Тираж сертифицирован
Национальной
тиражной службой

журнал
«ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ»
Спецвыпуск, 2006
Издательский дом «Академиздат»
119002, Москва, а/я 11
e-mail: info@t-pacient.ru

Телефон: (495) 241-01-34, 248-94-54

Редакция журнала

генеральный директор **Быльков М. В.**

главный редактор – руководитель проекта **Шугурова И. М., к. б. н.**

заместитель главного редактора **Богданова Г. В.**

руководитель отдела маркетинга **Сафронова Н. В.**

менеджер по рекламе **Дьяконова И. А.**

дизайн, верстка **Солодилов Е. В.**

Тираж: 8 000 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Редационный совет

Аллергология

Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова,
В.А. Ревякина, Е.С. Феденко

**Акушерство
и гинекология**

Е.Н. Андреева, И.В. Кузнецова,
А.П. Никонов, В.Н. Серов,
А.Л. Тихомиров

Гастроэнтерология

Ю.В. Васильев,
О.Н. Минушкин, А.И. Парфенов

**Венерология
и дерматология**

В.И. Кисина, М.А. Соловьев,
И.А. Чистякова

Педиатрия

Г.А. Самсыгина,
И.Н. Захарова, Ю.Г. Мухина

Иммунология

Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова,
А.Е. Шульженко

Кардиология

Д.М. Аронов, Ю.А. Бунин,
Г.Е. Гендлин
М.А. Гуревич, С.Г. Козлов,
О.Д. Остроумова,
Д.В. Преображенский,
Б.А. Сидоренко, Г.И. Сторожаков

Неврология

А.Н. Бойко, Т.Г. Вознесенская,
Н.Н. Яхно

Проктология

В.Г. Румянцев

Пульмонология

Л.И. Дворецкий
Н.П. Княжеская, В.Е. Ноников

Ревматология

В.А. Насонова, Н.А. Шостак

Отоларингология

А.И. Крюков, Л.А. Лучихин

Психиатрия

А.Б. Смулевич

Урология

Л.М. Гориловский,
К.И. Забиров

Хирургия

С.З. Бурневич, А.И. Кириенко
В.С. Савельев
М.И. Филимонов

Эндокринология

В.В. Фадеев



**НОВЫЙ
РОССИЙСКИЙ
ПРЕПАРАТ**

Амлодипин

АМЛОРУС

**Блокатор
"медленных"
кальцевых
каналов**



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