

Фармакокинетика и биодоступность первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора пролонгированного действия Альбетора у больных с артериальной гипертензией 11 ст.

В.Г.Кукес, С.А.Беляева

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Цель: оценить фармакокинетику и фармакодинамику пролонгированной формы альфа-бета-адреноблокатора Альбетор у больных с артериальной гипертензией 11 степени.

Материалы и методы

Было обследовано 17 больных с артериальной гипертензией 11 степени в возрасте от 20 до 60 лет, из них мужчин – 11(65%), женщин – 6 (35%). Больным вводился Альбетор® -1%-ый раствор для внутривенного введения - однократно, внутривенно в дозе 40 мг. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локтевого катетера до применения препарата (нулевая проба) и спустя 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 часов после приема. Затем эти же больные получали Альбетор®Лонг (табл. 120 мг, пролонгированная форма) – однократно, внутривенно в дозе 120 мг. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локтевого катетера до применения препарата (нулевая проба) и спустя 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часов после приема. Больные продолжали прием Альбетор®Лонг (табл. 120 мг, пролонгированная форма) – однократно, внутривенно в дозе 120 мг ежедневно через 24 ч в течение 5-ти дней. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локте-

вого катетера до применения препарата (нулевая проба) и через 4 ч после каждого приема в течение 5-ти дней. После центрифугирования при 14 тыс. об/мин отбирали плазму, замораживали и хранили до анализа при температуре -20°C.

Метод количественного анализа.

Для определения неизмененного проксодолола использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографическая система «GILSON». Колонка Phenomenex (LUNA)_{C₁₈}, 5 мкм (250x4,6 мм). Элюент – 25% ацетонитрила / 75% раствор следующего состава: 176 мг пентилсульфоната натрия (в качестве противоиона) на 1 л дистиллированной воды, доведенный до pH 3 фосфорной кислотой. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы (инжектор Rheodyne, петля) – 50 мкл. УФ-детектор при длине волны 272 нм. Время выхода проксодолола из хроматографической колонки – 6.5 мин (см. приложение).

Методика извлечения препарата.

К 500 мкл плазмы крови добавляли 100 мкл 2,5н NaOH, экстрагировали препарат 4 мл хлороформа при активном встряхивании. После центрифугирования органический слой отделяли и упаривали досуха под током азота. Остаток растворяли при встряхивании в 100 мкл

раствора пентилсульфоната натрия (рН 3), 50 мкл вводили в хроматографическую колонку. Извлечение проксодолола из плазмы составило 80%. Предел обнаружения – 0,05 мкг/мл.

Концентрацию препарата в плазме крови рассчитывали с помощью абсолютной калибровки с использованием хроматографической интегрирующей системы МультиХром. Калибровка линейна в диапазоне 0,05-5 мкг/мл. Полученный калибровочный график описывается линейным уравнением вида $Y(\text{мкг/мл Св}) = aX + b$, где $a = 8.909$; $b = 6.277$; $r = 0,999$.

Фармакокинетические параметры рассчитывали на РС Пентиум 133 с использованием программы «M-IND», статистическая обработка данных проведена с использованием «Excel», графика – «SigmaPlot».

Результаты

По полученным концентрационным кривым рассчитаны основные фармакокинетические параметры, отражающие степень, скорость всасывания и элиминацию пролонгированной формы Альбетор®Лонг табл. 120 мг: $C_{\text{макс}}$ – 0,38 мкг/мл, $T_{\text{макс}}$ – 3,6 часов, MRT – 8,5 часов, AUC – 3,54 мкг/мл/час, $T_{1/2}$ – 5,1 час, Cl – 35,3 л/час, $k_{\text{эл}}$ – 0,160 час⁻¹, V_d – 245 л. Фармакокинетические параметры препарата Альбетор® -1%-й раствор для внутривенного введения. C_0 – 272,4 мкг/мл, MRT – 1,5 часов, AUC – 54,7 мкг/мл/час, $T_{1/2}$ – 4,2 час, Cl – 0,8 л/час, $k_{\text{эл}}$ – 0,242 час⁻¹, V_{ss} – 1,1 л.

Обращает на себя внимание, что при внутривенном введении наблюдалось резкое падение концентрации препарата в крови в первые 30 минут. Далее, происходило медленное уменьшение кон-

центрации препарата, вплоть до 8 часов. Абсолютная биодоступность пролонгированной лекарственной формы проксодолола составила 2,2%, т.е. наблюдаем чрезвычайно низкую биодоступность препарата при применении пролонгированной лекарственной формы.

Необходимо заметить, что ранее, при исследовании биодоступности проксодолола у животных при пероральном введении таблеток (40 мг) авторы работы также отмечали чрезвычайно низкую биодоступность препарата (3%).

Такая картина связана, по всей видимости, с высокой степенью метаболизма препарата за счет эффекта первого прохождения через печень при пероральном применении препарата. При многократном (5-ти дневном) применении таблеток Альбетор®Лонг не происходило достоверного увеличения концентрации неизмененного препарата в крови (перед очередным приемом через 24 неизмененный проксодолол в крови не обнаруживался).

Выводы

Проведенное на людях исследование биодоступности проксодолола показало, что:

- 1) при внутривенном введении в крови в первые 30 минут наблюдаются высокие концентрации неизмененного препарата;
- 2) при пероральном применении таблеток Альбетор®Лонг наблюдается низкая биодоступность (2,2%), связанная, вероятно, с высокой степенью метаболизма за счет эффекта первого прохождения через печень,
- 3) при многократном пятидневном применении таблеток Альбетор®Лонг не наблюдается повышение концентрации неизмененного проксодолола в крови.

Application of generics in clinical practice

Now, pharmacotherapy should be not only as much as possible effective and safe, but also economically proved. Generics, being reproduced drugs, is always cheaper than original drugs. However their application in clinical practice is proved only in the event that their profile of efficiency and safety is comparable to original drugs. In short messages results of researches on pharmacokinetics and therapeutic equivalence are presented. In many works are presented pharmacoeconomics and pharmacoepidemiologies application analyses of generics at patients with various diseases, including antimicrobial drugs. In some works the problem of adherence of the patient to application of generics is discussed. Results of the presented researches will promote optimisation application of generics in clinical practice.

Keywords: generics, therapeutic equivalence, pharmacoeconomics, pharmacoepidemiologies.