

Исследование фармакокинетики первого отечественного бета-адреноблокатора с альфа1-адреноблокирующим эффектом Альбетор® -1%-го раствора для внутривенного введения у больных с артериальной гипертензией 11 ст.

В.Г.Кукес, С.А.Беляева

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Цель: оценить фармакокинетические параметры при однократном внутривенном введении испытуемым препарата Альбетор® в дозе 40 мг в виде 1%-ого раствора 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. После центрифугирования при 14 тыс. об/мин отбирали плазму, замораживали и хранили до анализа при температуре -200С.

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 (pH 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 (см. приложение).

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 препарата Альбетор® – 1%-й раствор для внутривенного введения. C_0 – 249,78 мкг/мл, MRT – 1,56 часов, $AUC_{0-\infty}$

– 55,9 мкг/мл/час, $T_{1/2}$ – 4,1 час, Cl – 0,98 л/час, $k_{эл}$ – 0,231 час⁻¹, V_{ss} – 1,1 л. Обращает на себя внимание, что при внутривенном введении резкое падение концентрации наблюдается в первые 30 минут: 249 мкг/мл (C_0) – 28,18 мкг/мл ($C_{15 \text{ мин}}$) – 3,5 мкг/мл ($C_{30 \text{ мин}}$). Далее, происходит более медленное уменьшение концентрации препарата, вплоть до 8 часов (0,43 мкг/мл ($C_{8 \text{ ч}}$)).

Заключение: Проведенное на людях исследование фармакокинетики проксодолола показало, что при внутривенном введении в крови в первые 30 минут наблюдаются высокие концентрации неизмененного препарата. За этот промежуток времени наблюдается резкое снижение концентрации неизмененного проксодолола. Период полуэлиминации препарата из кровяного русла составил 4,1 часа (константа элиминации – 0,23 час⁻¹), клиренс – 0,98 л/ч, стационарный объем распределения – 1,1 л.