

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2002

А. К. Стародубцев, Л. И. Светый, С. Н. Кондратенко, Е. А. Бугрова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРЕПАРАТОВ НИФЕДИПИНА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Блокаторы “медленных” кальциевых каналов (БМКК) широко применяются для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и с артериальной гипертензией. [1 – 4]. Среди препаратов этой группы значительное распространение получил нифедипин. Несмотря на то, что в последствие были выявлены некоторые отрицательные свойства нифедипина, препарат (особенно его пролонгированные лекарственные формы) продолжает оставаться весьма популярным, занимая одно из ведущих мест по частоте назначения при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4 – 6].

Известно, что в мире производится 81 нифедипин-содержащий препарат, 30 из которых зарегистрированы на российском рынке и имеют различные фирменные названия [7]. При таком большом количестве воспроизведенных препаратов возникает как проблема рационального выбора необходимого препарата, так и проблема их взаимозамены, поскольку такие важные характеристики, как время наступления эффекта, его сила и продолжительность, а также частота возникновения побочных эффектов, в большей степени зависят от свойств лекарственной формы [1 – 3, 5, 6].

Таким образом, проведение фармакокинетических исследований воспроизведенных лекарственных средств является в современных условиях актуальной задачей.

Целью данной работы явилось изучение фармакокинетики препаратов нифедипина различных фирм-производителей у больных с гипертонической болезнью II стадии, степенью тяжести 2 [8, 9].

Экспериментальная часть

Методика определения нифедипина в плазме крови. Обработку проб и анализ проводили в затемненном помещении. **Приготовление образца.** К 1 мл плазмы добавляли 75 мкл раствора внутреннего стандарта нитрендипина (10 мкг/мл), 200 мкл 1 н. раствора гидроксида натрия и 5 мл смеси хлороформ – гексан (3/7); экстрагировали 10 мин и центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. После замораживания органический слой количественно переносили в конические колбы и упаривали досуха при +37 °С. Сухой остаток растворяли в 150 мкл подвижной фазы. Алик-

воту (100 мкл) наносили на колонку хроматографа. **Хроматографический анализ.** Для количественного определения нифедипина использовали метод обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ проводили на хроматографе “Shimadzu” со спектрофотометрическим детектированием при длине волны 238 нм с использованием колонки “Zorbax” ODS (25 см × 4 мм, 5 мкм). Подвижная фаза — смесь ацетонитрила и 0,15 н. раствора натрия дигидрофосфата (45:55, об). Количественное определение нифедипина в плазме крови проводили методом внутреннего стандарта. В качестве внутреннего стандарта использовали нитрендипин. Калибровочная прямая была построена по результатам анализа образцов плазмы крови, содержащих 10 – 200 нг/мл нифедипина. Предел детектирования нифедипина составлял 5 нг/мл плазмы. Расчет фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом статистических моментов [10].

Материалы и методы

В исследование были включены 48 больных (из них 29 мужчин и 19 женщин) с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, степенью тяжести 2. Средний возраст составил $42,7 \pm 2,3$ лет с колебаниями от 16 до 60 лет, масса тела колебалась от 57 до 92 кг и составила в среднем $69 \pm 2,1$ кг, а средний рост больных — $176,8 \pm 1,9$ см с индивидуальными колебаниями от 156 до 185 см.

Были проведены фармакокинетические исследования следующих препаратов, содержащих в качестве действующего вещества блокаторов “медленных” кальциевых каналов (БМКК) нифедипин:

- капсулы Адалат (“Bayer AG”, Германия), 10 мг;
- капсулы Миогард (“United Pharmaceutical Manufacturing Co LTD”, Иордания), 10 мг;
- таблетки Кордипин (“KRKA”, Словения), 10 мг;
- таблетки Нифедипин (“Grosos Pharmaceuticals (P) LTD”, Индия), 10 мг;
- таблетки Кордипин-ретард (“KRKA”, Словения), 20 мг;
- таблетки Нифегексал-ретард (“Hexal Pharma GmbH”, Германия), 20 мг;

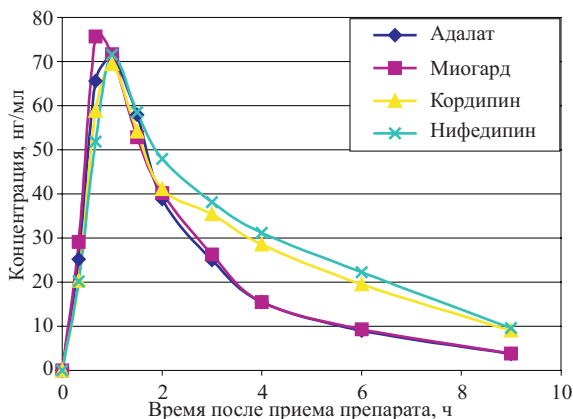


Рис. 1. Динамика усредненных концентраций нифедипина в плазме крови больных после однократного приема различных лекарственных форм короткого действия

– таблетки рапид-ретард Адалат SL (“Bayer AG”, Германия), 20 мг.

Фармакокинетические исследования проводились у больных ГБ после однократного приема препаратов нифедипина – короткого действия в дозе 10 мг, пролонгированного – 20 мг; и на фоне курсового лечения – кордипином-ретард и адалатом SL (20 мг 2 раза в день) после приема очередной утренней дозы – 20 мг.

Отбор проб крови проводили до и через 20 мин; 40 мин; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 и 9 ч после однократного приема короткодействующих препаратов. После однократного приема препаратов нифедипина пролонгированного действия отбор проб крови проводили до и через 20 мин; 40 мин; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 9; 12 и 24 ч.

На фоне курсового лечения пробы крови отбирали на 10 день фармакотерапии Кордипином-ретард и Адалатом SL через аналогичные промежутки времени до и после приема 20 мг лекарственных средств.

Концентрация нифедипина в плазме крови определялась с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектором. Фармакокинетиче-

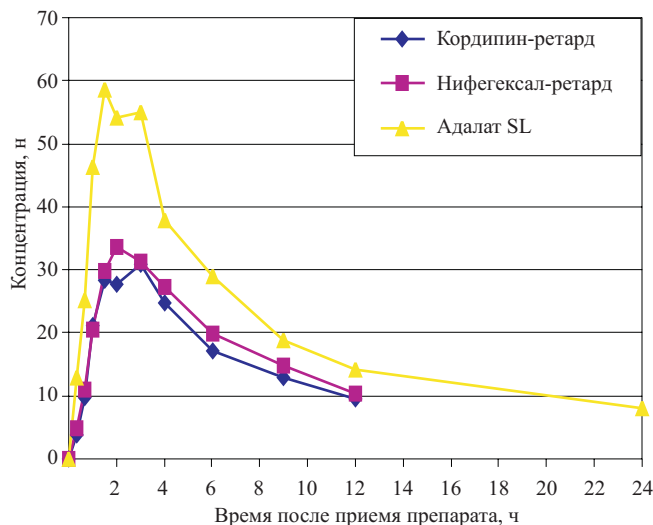


Рис. 2. Динамика усредненных концентраций нифедипина в плазме крови больных после однократного приема различных лекарственных форм пролонгированного действия

ские параметры рассчитывались модельно-независимым методом с помощью программы M-IND. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SystatW5. Достоверность различий оценивали при $P = 95\%$.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены усредненные концентрационные кривые нифедипина после однократного приема различных форм препарата короткого действия, а в табл. 1 представлены их фармакокинетические параметры. Из представленных данных видно, что значения максимальной концентрации – C_{\max} и время наступления максимальной концентрации – T_{\max} для лекарственных средств короткого действия – капсул Адалат, Миогард и таблеток Кордипин, Нифедипин статистически достоверно не различаются. При парном сравнении фармакокинетических параметров капсул Адалат и Миогард после однократного приема было выявлено, что значения всех основных фармакокинетических параметров изучаемых препаратов статистически достоверно не различаются, так же, как при сравнении таблеток Кордипин и Нифедипин между собой ($p < 0,05$). Сравнивая фармакокинетические параметры капсулированных и таблетированных лекарственных форм, следует отметить, что значения площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) и среднее время удержания препарата в организме (MRT) после применения таблеток Кордипин и Нифедипин (328 ± 33 нг · ч/мл и $5,9 \pm 0,6$ ч; 330 ± 26

Таблица 1
Фармакокинетические параметры различных лекарственных форм нифедипина короткого действия после однократного приема

Параметр	Препарат			
	Адалат, капсулы	Миогард, капсулы	Кордипин, таблетки	Нифедипин, таблетки
Доза, мг	10	10	10	10
C_{\max} , нг/мл	81 ± 10	83 ± 11	82 ± 4	81 ± 6
T_{\max} , ч	$0,85 \pm 0,09$	$0,78 \pm 0,06$	$0,86 \pm 0,05$	$0,96 \pm 0,06$
$T_{1/2}$, ч	$3,2 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,4$
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл	$218 \pm 21^{*3,4}$	$216 \pm 22^{*3,4}$	$328 \pm 33^{*1,2}$	$330 \pm 26^{*1,2}$
Cl_r , л/ч	$51,1 \pm 5,6^{*3,4}$	$52,5 \pm 5,8^{*3,4}$	$33,4 \pm 2,6^{*1,2}$	$32,5 \pm 2,6^{*1,2}$
MRT , ч	$3,9 \pm 0,4^{*3,4}$	$3,6 \pm 0,3^{*3,4}$	$5,9 \pm 0,6^{*1,2}$	$5,3 \pm 0,5^{*1,2}$
V_z , л	$236 \pm 36^{*4}$	$213 \pm 23^{*4}$	197 ± 28	$162 \pm 27^{*1,2}$
$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$	$0,37 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,03$

* Статистически достоверные различия ($\pm p < 0,05$) фармакокинетических параметров в сравнении с капсулами: ¹ – Адалата, ² – Миогарда, и таблетками: ³ – Кордипина, ⁴ – Нифедипина.

Таблица 2
Параметры относительной биодоступности препаратов нифедипина

Параметр, %	Адалат и Миогард, Капсулы	Нифедипин и Кордипин, таблетки	Нифегексал-ретард и Кордипин-ретард, таблетки
F	$99,8 \pm 3,2$	$100,7 \pm 5,1$	$109,3 \pm 5,2$
F^{11}	$102,7 \pm 3,7$	$98,3 \pm 6,2$	$101,4 \pm 4,1$

нг · ч/мл и $5,3 \pm 0,5$ ч, соответственно) статистически достоверно выше, чем эти же показатели после приема капсул Адалат и Миогард (составляющие 218 ± 21 нг · ч/мл и $3,9 \pm 0,4$ ч; 216 ± 22 нг · ч/мл и $3,6 \pm 0,3$ ч соответственно).

Параметры относительной биодоступности капсул Миогард и Адалат, таблеток Нифедипин и Кордипин представлены в табл. 2. Доверительные интервалы для средних значений относительной степени всасывания F и максимальной степени всасывания F^{11} не выходят за допустимые пределы [11].

Таким образом, проведенные фармакокинетические исследования позволяют сделать вывод о биоэквивалентности капсул Адалат и Миогард, и таблеток Нифедипин и Коринфар.

В сводной табл. 3 указаны усредненные фармакокинетические параметры нифедипина после приема таблеток Кордипин-ретард и Нифегексал-ретард в дозе 20 мг. Из приведенных данных очевидно, что значения всех фармакокинетических параметров двух изучаемых лекарственных препаратов статистически достоверно не различаются ($p < 0,05$).

Разность между значениями T_{max} для тестируемого препарата Нифегексал-ретард и препарата сравнения Кордипин-ретард близки к нулю. Не выявлено достоверно значимых различий между отношениями максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой (табл. 3) вышеуказанных препаратов ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что скорости всасывания нифедипина после однократного приема таблеток Нифегексал-ретард и Кордипин-ретард статистически достоверно не различаются ($p < 0,05$).

При анализе параметров биоэквивалентности препаратов Нифегексал-ретард и Кордипин-ретард было выявлено, что доверительные интервалы для относительной степени всасывания F и максимальной степени всасывания F^{11} укладываются в допустимые интервалы [11]. Таким образом, проведенные нами фармакокинетические исследования позволяют сделать вывод о биологической эквивалентности препаратов Кордипин-ретард и Нифегексал-ретард.

Полученные данные (табл. 3, рис. 2) усредненных фармакокинетических кривых и параметров таблеток Адалат SL свидетельствуют, что после приема ретард-таблеток Адалат SL в дозе 20 мг нифедипин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток. Пик концентрации наблюдается примерно через 1,9 ч после приема препарата. Затем концентрация несколько снижается, а в интервале времени 2 – 3 ч наблюдается “плато”. В дальнейшем концентрация нифедипина медленно снижается, и через 24 ч после приема препарат еще обнаруживается в плазме крови больных ($8,0 \pm 1,0$ нг/мл). Фармакокинетические параметры таблеток Адалат SL – C_{max} , $T_{1/2}$, AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$, MRT статистически достоверно выше, а Cl_r статистически достоверно ниже, чем значения параметров препаратов Кордипин-ретард и Нифегексал-ретард (табл. 3), что указывает на более дли-

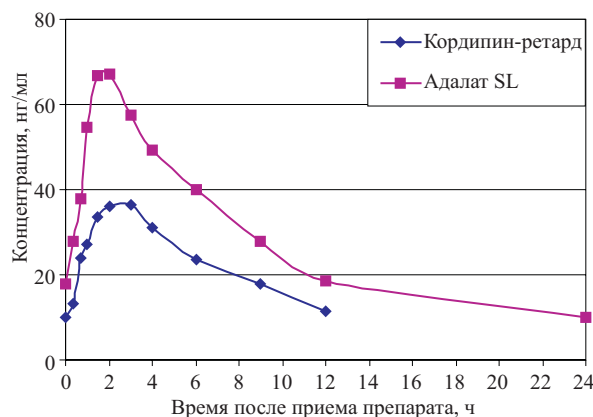


Рис. 3. Динамика усредненных концентраций нифедипина в плазме крови больных после приема пролонгированных лекарственных форм на фоне курсового лечения.

тельное нахождение препарата в плазме крови и более медленное его выведение.

При анализе параметров биоэквивалентности препаратов Нифегексал-ретард и Кордипин-ретард (табл. 2) было выявлено, что доверительные интервалы для относительной степени всасывания F и максимальной степени всасывания F^{11} укладываются в допустимые интервалы [11]. Таким образом, проведенные нами фармакокинетические исследования позволяют сделать вывод о биологической эквивалентности препаратов Кордипин-ретард и Нифегексал-ретард.

При анализе фармакокинетических параметров различных препаратов нифедипина пролонгированного и непролонгированного действия было выявлено, что пики концентрации значительно варьируют как по времени достижения, так и по значениям концентрации. В фазе элиминации также наблюдаются достоверные различия. Из табл. 1 и 3 видно, что фармакоки-

Таблица 3
Фармакокинетические параметры различных лекарственных форм нифедипина пролонгированного действия после однократного приема

Параметр	Препарат		
	Кордипин-ретард, таблетки	Нифегексал-ретард, таблетки	Адалат SL, таблетки
Доза, мг	20	20	20
C_{max} , нг/мл	$43 \pm 8^{*3}$	$39 \pm 6^{*3}$	$70 \pm 6^{*1,2}$
T_{max} , ч	$2,4 \pm 0,3^{*3}$	$2,4 \pm 0,2^{*3}$	$1,9 \pm 0,2^{*1,2}$
$T_{1/2}$, ч	$7,7 \pm 0,7^{*3}$	$7,0 \pm 0,7^{*3}$	$14,9 \pm 1,7^{*1,2}$
AUC_{0-12} , нг · ч/мл	$212 \pm 26^{*3}$	$240 \pm 29^{*3}$	$495 \pm 37^{*1,2}$
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл	$314 \pm 33^{*3}$	$349 \pm 43^{*3}$	$666 \pm 46^{*1,2}$
Cl_r , л/ч	$69,0 \pm 5,0^{*3}$	$66,0 \pm 7,1^{*3}$	$31,8 \pm 2,4^{*1,2}$
MRT , ч	$11,3 \pm 0,9^{*3}$	$10,5 \pm 0,9^{*3}$	$18,0 \pm 2,1^{*1,2}$
V_z , л	775 ± 92	623 ± 60	656 ± 78
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$	$0,12 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$
C_{ss} , нг/мл	$17,7 \pm 2,1$	$20,0 \pm 2,4$	$20,7 \pm 1,6$
$(C_{max} - C_{min})/C_{ss}$	$1,57 \pm 0,08^{*3}$	$1,39 \pm 0,08^{*3}$	$3,1 \pm 0,2^{*1,2}$

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) фармакокинетических параметров в сравнении с таблетками: ¹ – Кордипин-ретард, ² – Нифегексал-ретард, ³ – Адалат SL

нетические параметры изученных препаратов статистически достоверно отличаются в большинстве случаев.

Ретардные формы существенно отличаются от таблеток и капсул, что естественно, а также различаются между собой. Таблетки рапид-ретард по сравнению с ретард-формой, соответственно своему названию, быстрее создают максимальную концентрацию в крови, а также отличаются длительной фазой элиминации. Очевидно, что наиболее существенным различием ретардных форм являются значения AUC , так, например, у таблеток Кордипин-ретард она в 2 раза ниже относительно таблеток Адалат SL.

Динамика концентраций нифедипина на фоне курсовой фармакотерапии изучалась после приема 20 мг каждого из лекарственных средств – таблеток Кордипин-ретард и Адалат SL. В табл. 4 представлены средние значения фармакокинетических параметров, а на рис. 3 – соответствующие усредненные фармакокинетические кривые.

Характер фармакокинетических кривых при разовом и курсовом приеме таблеток Кордипин-ретард практически идентичен, но значения концентрации нифедипина на фоне курсового лечения статистически достоверно выше в большинстве временных точек (20 мин, 40 мин, 6, 9 и 12 ч). Это, очевидно, связано с тем, что при курсовом лечении препаратом Кордипин-ретард нифедипин умеренно накапливался в плазме крови больных – его минимальная концентрация перед приемом очередной утренней дозы препарата на 10 день лечения составила $10,0 \pm 0,9$ нг/мл.

Максимальная равновесная концентрация для данного лекарственного препарата составила – $36,6 \pm 4,4$ нг/мл. Процентная флуктуация находилась в интервале 65,9 – 85,9%, а среднее значение составило – $74,8 \pm 1,9\%$ (C.V. = 8,6%). Таким образом, суточ-

ные колебания концентрации нифедипина в плазме крови больных при курсовом лечении препаратом Кордипин-ретард умеренны.

Сравнение фармакокинетических параметров при однократном и курсовом применении Кордипина-ретард показывает, что период полуэлиминации $T_{1/2}$; клиренс Cl ; объем распределения V_z статистически достоверно различаются (табл. 3, 4). При этом на фоне курсового лечения наблюдается статистически достоверное снижение клиренса нифедипина ($p < 0,05$).

Изучение фармакокинетики таблеток Адалат SL показало, что характеры профилей фармакокинетических кривых после однократного и курсового приема близки, но значения концентрации нифедипина на фоне курсового лечения статистически достоверно выше во многих временных точках. Это, вероятно, связано с тем, что при курсовом лечении препаратом Адалат SL нифедипин умеренно накапливался в плазме крови больных – его концентрация перед приемом очередной утренней дозы на 10 день лечения составила $17,8 \pm 1,5$ нг/мл. Максимальная равновесная концентрация для препарата Адалат SL составила $67,2 \pm 4,1$ нг/мл (рис. 3). Процентная флуктуация находилась в интервале 67,2 – 82,7%, а среднее значение составило $75,2 \pm 1,4\%$ (C.V. = 6,6%). Таким образом, суточные колебания концентрации нифедипина в плазме крови больных при курсовом лечении препаратом Адалат SL умеренны.

Из рис. 3 видно, что профили фармакокинетических кривых пролонгированных препаратов нифедипина – таблеток Кордипин-ретард и таблеток рапид-ретард Адалат SL после приема в одинаковой дозе 20 мг на фоне курсового лечения существенно различаются: пики концентрации значительно варьируют как по времени достижения, так и по значениям концентрации. В фазе элиминации также наблюдаются значительные различия.

Видно, что фармакокинетические параметры изученных пролонгированных препаратов статистически достоверно отличаются в большинстве случаев (табл. 4). Различия между этими двумя препаратами при курсовом лечении такие же, как и при однократном применении. Ретардные формы существенно различаются между собой. Таблетки рапид-ретард по сравнению с ретард-формой быстрее создают максимальную концентрацию в крови, а также отличаются более длительной фазой элиминации. Также очевидно, что значения AUC таблеток Кордипин-ретард более, чем в 2 раза ниже относительно таблеток Адалат SL.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Кукес, *Клиническая фармакология*, ГЭОТАР Медицина, Москва (2000).
2. С. Ю. Марцевич, *Кардиология*, № 9, 91 – 96 (1999).
3. В. И. Метелица, *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*, Медпрактика, Москва (1996).
4. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, *Применение антагонистов кальция в кардиологической практике*, Пресид, Москва (1997).

Таблица 4
Фармакокинетические параметры таблеток Адалат SL и Кордипин-ретард на фоне курсового лечения в дозе 20 мг

Параметр	Препарат	
	Кордипин-ретард	Адалат SL
Доза, мг	20	20
C_{\max} , нг/мл	$41 \pm 4^{*2}$	$76 \pm 3^{*1}$
T_{\max} , ч	$2,3 \pm 0,2^{*2}$	$1,8 \pm 0,1^{*1}$
$T_{1/2}$, ч	$5,8 \pm 0,4^{*2}$	$11,9 \pm 0,3^{*1}$
AUC_{0-12} , нг ± ч/мл	282 ± 21	641 ± 32
$AUC_{0-\infty}$, нг ± ч/мл	$371 \pm 20^{*2}$	$791 \pm 44^{*1}$
Cl , л/ч	$55,2 \pm 2,4^{*2}$	$26,1 \pm 1,4^{*1}$
MRT , ч	$8,9 \pm 0,6^{*2}$	$14,8 \pm 1,0^{*1}$
V_z , л	$445 \pm 43^{*2}$	$390 \pm 20^{*1}$
$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$	$0,11 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$
C_{ss} , нг/мл	$23,4 \pm 1,7$	$26,7 \pm 1,3$
$(C_{\max} - C_{\min})/C_{ss}$	$1,2 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$
Fl , %	$74,8 \pm 1,9$	$75,2 \pm 1,4$

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) фармакокинетических параметров в сравнении с таблетками: ¹ – Кордипин-ретард, ² – Адалат SL.

5. В. Г. Кукес, Л. И. Павлова, *Клин. фармакол. и терапия*, № 1, 34 (1996).
6. Л. Б. Лазебник, О. О. Кузнецов, С. Ф. Соколов и др., *Кардиология*, № 1, 44 – 47 (2000).
7. *Государственный реестр лекарственных средств*, ИПС КЛИФАР, Москва (2000).
8. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, М. К. Пересыпко, *Consilium Medicum*, 3, 95 – 99 (2000).
9. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), секция артериальной гипертензии, Consilium medicum*, приложение, 3 – 11 (2001).
10. А. А. Агафонов, В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, 25(10), 16 – 19 (1991).
11. И. Б. Бондарева, В. И. Булаев, В. Б. Герасимов и др., *Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов*, Москва (2001).

Поступила 25.04.02