

Особенности фармакокинетики пролонгированных лекарственных форм вальпроевой кислоты, имеющих в России

А.В. Соколов¹, Ю.Б. Белоусов¹, И.Ф. Тищенко¹, П.Н.Власов²

¹ — кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ РГМУ, г. Москва

² — кафедра неврологии и нейрохирургии МГМСУ, г. Москва

Введение

Значительное количество выпускаемых различными компаниями лекарственных препаратов замедленного высвобождения, содержащих вальпроевую кислоту (ВК) одинакового фармакологического и терапевтического действия, ставит вопрос об эквивалентности этих лекарств, прямо обусловленных их фармакокинетикой. Однако, в инструкции к применению этих препаратов, а также в различных справочных материалах [3], как правило, не содержится информации о фармакокинетических особенностях лекарственной формы (ЛФ) контролируемого высвобождения. В этих документах даются общие фармакокинетические параметры обычной ЛФ ВК и фармакологическое действие вальпроатов. Таким образом, если встает вопрос о замене лекарства одного производителя на другое аналогичного действия, то врач обычно назначает второй препарат в той же дозировке и по той же схеме, что и первый. Для того, чтобы правильно выбрать дозу препарата и кратность его применения, врачу необходимо знать, чем отличаются лекарственные формы ВК контролируемого высвобождения (иными словами — знать отличия фармакокинетических параметров этих препаратов). На основании этих знаний врач может грамотно выбрать дозировку лекарства и оптимальные интервалы его приема.

Целью исследования было:

1. Сравнить основные фармакокинетические параметры четырех препаратов контролируемого высвобождения (пролонгированного действия), содержащих ВК в одинаковых количествах — 500 мг (в пересчете на вальпроат) — «Депакин хроно», фирмы «Санофи Авентис», «Конвулекс», фирмы «Геррот», «Энкорат хроно», фирмы «Сан Фармасьютикал Лтд.» и «Вальпарин ХР», фирмы «Торент Фармасьютикал».

2. Установить, являются ли исследуемые препараты биоэквивалентными.

Препараты Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно, Вальпарин ХР, изучаемые в данном исследовании, относятся к группе препаратов, которые наиболее широко применяются в настоящее время, были закуплены в обычных аптеках г. Москвы.

Данное фармакокинетическое исследование представленных лекарственных форм вальпроевой кислоты проводилось сотрудниками кафедры клинической фармакологии РГМУ на 18 здоровых добровольцах.

Материалы и методы исследования

В исследование участвовали 18 здоровых добровольцев. Участников исследования разделили на 2 группы (группа А и группа Б). Группы были рандомизированы по полу, возрасту, массе тела. Демографические и некоторые другие данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

№ п/п	Параметр	Группа А	Группа Б
1.	количество человек	9	9
2.	возраст, годы	23,3	22,1
3.	масса тела, кг	75,2	76,4
4. (1 этап + ПО)*	доза, мг	1 табл. (500 мг)	1 табл. (500 мг)
5. (2 этап + ПО)	доза, мг	1 табл. (500 мг)	1 табл. (500 мг)
6. (3 этап + ПО)	доза, мг	1 табл. (500 мг)	1 табл. (500 мг)
7. (4 этап + ПО)	доза, мг	1 табл. (500 мг)	1 табл. (500 мг)

Примечание. * ПО — Период «отмывки», 10 дней

Волонтеры были проинформированы о целях, ходе и возможном риске проведения данного исследования, они подписали информированное

согласие на участие в исследовании. Они были подобраны на основании данных анамнеза и физикального обследования, в ходе которого было установлено отсутствие видимой патологии печени, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и крови или каких-либо острых или хронических заболеваний.

Всесторонний клинический и лабораторный скрининг проводили в течение 7 дней до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния участников. Другими критериями включения являлись отрицательные тесты на содержание наркотиков, алкоголя, ВИЧ и др. Исследование проводилось согласно требованиям, указанным в методических рекомендациях по проведению исследований по биоэквивалентности в Российской Федерации от 2002 г. [1].

Дизайн исследования

Исследование было рандомизированным двойным перекрестным, основанным на однократном приеме 500 мг препарата 18 здоровыми добровольцами. Как участники, так и исследователи могли знать, какой препарат получает тот или иной человек в каждый период, однако этой информацией не обладала аналитическая группа.

Испытуемые ранее (в течение 4-х недель) не получали аналогичные препараты и не принимали других лекарств во время исследования. Добровольцы (группа А) получают утром однократно внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Депакин хроно, группа В получает однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Конвулекс натошак. После периода «отмывки» (10 дней), группа А получает однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Конвулекс, а группа В — однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Депакин хроно. После периода отмывки (10 дней), группа А получает однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Вальпарин ХР, а группа В — однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Энкорат хроно. После периода отмывки (10 дней), группа А получает однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Энкорат хроно, а группа В — однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Вальпарин ХР. Препараты запиваются 100 мл кипяченой воды. Таким образом, был применен двойной перекрестный метод исследования.

Пробы крови в количестве 5,0 мл получали из локтевой вены методом венопункции с помощью вакуэтainerов или из установленного в локтевой вене катетера. Пробы отбирали в стерильные, герметично закрывающиеся одноразовые пластиковые пробирки. Из крови готовили сыворотку обычным способом (инкубация при комнатной температуре 30 ÷ 45 мин, центрифугирование при

5600 об/мин, 10 мин) и сразу замораживали полученную сыворотку при -18°C. Анализ сыворотки на содержание в ней вальпроата проводили не позже, чем на 2 ÷ 3 сутки методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [7-9]. Пробы крови отбирали до и через 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12; 24 и 48 ч после приема препарата на каждом этапе исследования.

Изучались:

- **AUC** — биодоступность сравниваемых лекарственных средств, определяемая сравнением площадей под кривыми в координатах «концентрация-время»;
- **MRT** — (среднее время удержания);
- **C_{max}** — (максимальная концентрация);
- **T_{max}** — (время достижения максимальной концентрации);
- **C_{min}/C_{max}** — вариабельность флюктуаций;
- **%** остаточной концентрации препарата в конце интервала дозирования.

Результаты

В результате проведенного анализа полученных данных стало ясно, что ни по одному стандартно исследуемому фармакокинетическому параметру для изучаемых лекарственных форм ВК нельзя сделать вывод об эквивалентности исследуемых препаратов [4, 5, 11-14].

На рис. 1 представлены графики изменения сывороточных концентраций ВК во времени после однократного приема «Депакин хроно»(standard), производства фирмы «Санофи Авентис», «Конвулекс»(test), производства фирмы «Геррот», Австрия, «Энкорат хроно»(test), производства фирмы «Сан Фармасьютикал Лтд.», Индия и «Вальпарин ХР»(test), производства фирмы «Торент Фармасьютикал», Индия (усредненные данные). Как видно из сравнения этих графиков, характер кривых зависимости содержания вальпроата в крови после приема препаратов в одинаковых дозировках отличается.

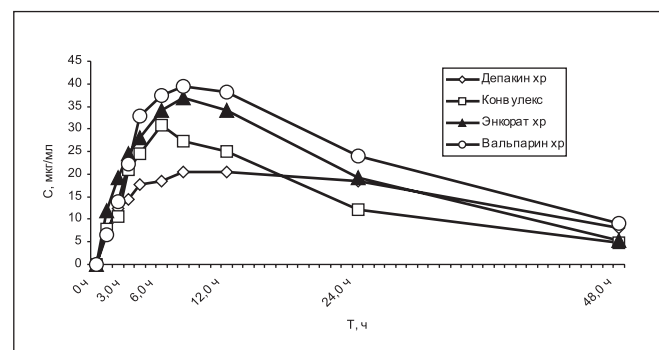


Рис. 1. Динамика концентраций вальпроата в сыворотке крови добровольцев после перорального однократного приема 500 мг изученных препаратов (Средние значения)

Препарат из лекарственных форм ВК достаточно продолжительное время всасывается в организме [6, 7, 10]. Однако времена достижения максимальной концентрации и сами значения максимальной концентрации довольно значительно различаются. Так, в случае применения препаратов Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР, время достижения максимальной концентрации препаратов в крови (T_{max}) достигает максимального значения ($10,22 \pm 1,2$; $5,67 \pm 1,3$; $6,94 \pm 1,5$ и $7,67 \pm 1,8$ ч), соответственно. Различаются значительно и сами величины максимальных концентраций (C_{max}) и такие важные фармакокинетические параметры как MRT и AUC. Так для значений MRT при применении препаратов Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР эти величины составляют: ($22,50 \pm 0,9$; $18,68 \pm 1,15$; $19,55 \pm 0,40$ и $20,89 \pm 0,50$) ч; а значения AUC колеблются в пределах: ($751,25 \pm 140,74$; $697,5 \pm 272,1$; $957,85 \pm 114,85$ и $1130,0 \pm 232,04$) мкг·мл/ч, соответственно. Наблюдаемые различия в концентрациях вальпроата в крови добровольцев после приема исследуемых препаратов на одной «биологической» модели могут быть объяснены межиндивидуальной вариабельностью и различием в составах наполнителей лекарственных форм [12].

На основании полученных данных с помощью математического моделирования [13] был составлен прогноз разброса концентраций вальпроата у «среднего добровольца» при курсовом приеме исследуемых препаратов в различных дозах. Так, при приеме Депакин хроно в дозе 500 мг с интервалом дозирования $\tau = 12$ ч. C_{min} составит 74,6 мкг/мл, а C_{max} — 84,6 мкг/мл, соответственно. Таким образом, разница ($\Delta = C_{max} - C_{min}$) составляет 10 мкг/мл. В случае приема Конвулекс при той же дозировке и с тем же интервалом C_{min} составит 57,8 мкг/мл, а C_{max} — 75,4 мкг/мл, соответственно, а $\Delta = 17,6$ мкг/мл. При приеме Энкорат хроно и Вальпарин ХР в тех же условиях C_{min} составит 74,6 и 100 мкг/мл, соответственно, C_{max} — 90,1 и 119 мкг/мл, соответственно, а $\Delta = 15,5$ и 19,0 мкг/мл. Похожая картина будет наблюдаться и в случае приема этих препаратов тем же пациентом в других дозировках — 2×750 мг и 2×1000 мг (табл.2).

Таблица 2

Прогноз величин C_{min} и C_{max} при приеме «средним» пациентом 750 и 1000 мг ВК различных пролонгированных ЛФ с интервалом 12 часов (мкг/мл)

Препарат	Доза, мг	C_{min}	C_{max}	Δ
Депакин	750	112,0	127,0	15,0
	1000	149,0	169,0	20,0
Конвулекс	750	86,5	113,0	26,2
	1000	116,0	151,0	35,0
Энкорат	750	112,0	135,0	23,0

Окончание табл. 2

Препарат	Доза, мг	C_{min}	C_{max}	Δ
	1000	149,0	180,0	31,0
Вальпарин	750	150,0	178,0	28,0
	1000	200,0	238,0	38,0

Далее мы попытались составить прогноз для величин доз и интервалов дозирования при ожидаемой одинаковой разнице $C_{max} - C_{min}$, которую было бы желательно сохранить при вынужденном переводе пациента с одного препарата на другой (например, вынужденная замена депакина на другой препарат), а также желательно, чтобы разброс между C_{min} и C_{max} остался таким же. За основу были приняты данные прогноза уровня концентраций после приема 500 мг депакина с интервалом 12 ч., т.е. предполагалось сохранить $C_{min} = 74,6$ мкг/мл, а $C_{max} = 84,6$ мкг/мл. Результаты нашего прогноза представлены в табл. 3.

Таблица 3

Прогноз изменения дозы препарата и интервала дозирования при вынужденной замене препаратов

Препарат	Доза, мг	Интервал, ч
Депакин	500	12
Конвулекс	410	8,23
Энкорат	382	9,63
Вальпарин	302	10

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, при замене одного препарата на другой с учетом полученных фармакокинетических параметров, приходится не только корректировать дозы используемых препаратов, но и существенно изменять интервалы дозирования. В графическом виде этот прогноз изображен на рис. 2. На рис. 3 показан прогноз разброса уровня C_{min} и C_{max} при приеме «средним» пациентом препаратов в различных дозах.

Как видно на рис. 3, наименьший разброс концентраций и, вероятно, более стабильный противосудорожный эффект может ожидать при приеме Депакин-хроно.

Обсуждение

Препараты ВК наряду с карбамазепином (КБЗ) входят в первую группу выбора при эпилепсии. При этом если для назначения КБЗ имеются противопоказания по определенным типам припадков и виду эпилепсии (миоклонические припадки, абсансы, а также Роландическая эпилепсия — возможны приступы падения), то производные ВК обладают максимальной широтой терапевтического действия. Изначально ВК применялась как препарат для терапии генерализованных эпилепсий — в настоящее время используется для терапии практически всех форм эпилепсий

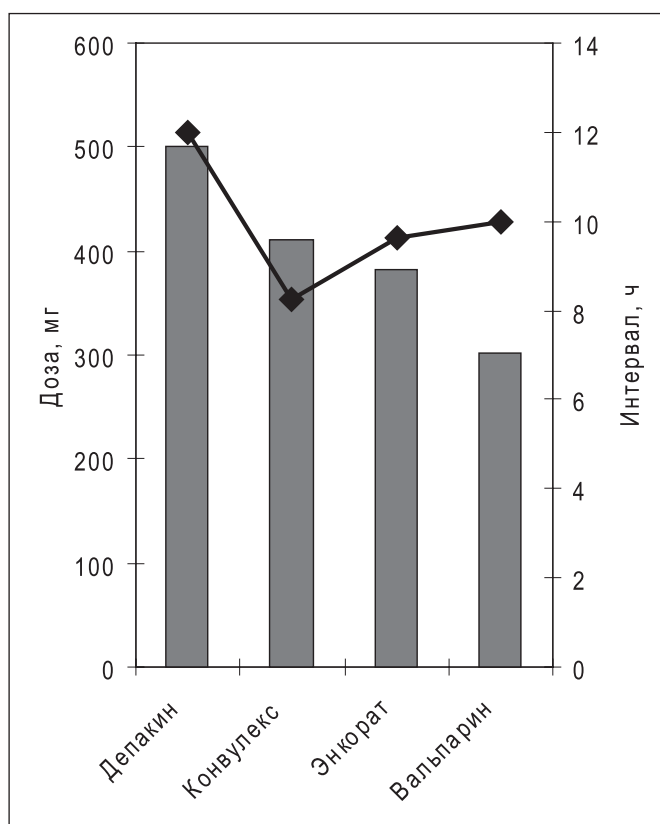


Рис. 2. Прогноз изменения величины дозы и интервала дозирования при вынужденной замене одного препарата на другой

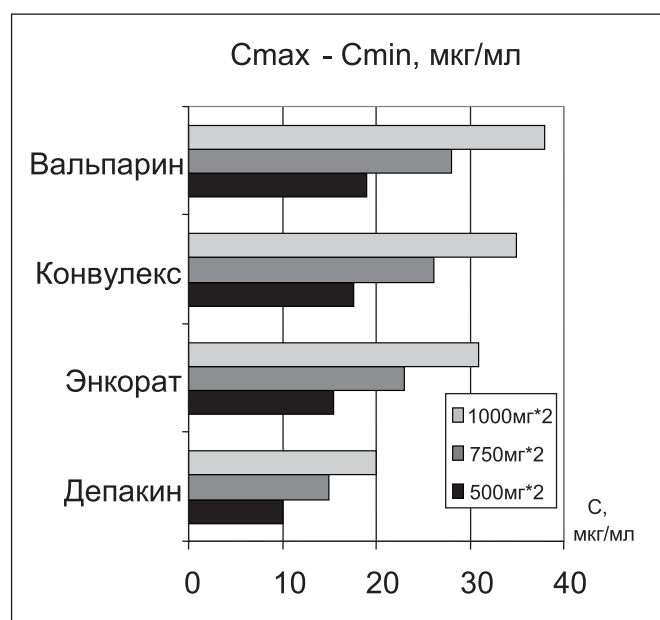


Рис. 3. Изменение флуктуаций (C_{min} - C_{max}) при приеме исследованных препаратов «средним» пациентом в различных дозах с интервалом 12 час

и типов эпилептических припадков. Длительный период применения ВК позволил четко установить спектр показаний / противопоказаний к его применению, а также хорошо изучить возможные

побочные эффекты, которые известны не только специалистам — эпилептологам, но и большинству практических неврологов и психиатров. У препарата общепризнан минимальный процент парадоксального (непрогнозируемого) учащения эпилептических припадков / феномен аггравации при его назначении в отличие от всех других противосудорожных препаратов. Поэтому в силу ряда обстоятельств (ограниченности диагностических возможностей, сложности клинических проявлений / квалификации типов приступов, т.е. при недифференцированной эпилепсии) ВК следует считать препаратом выбора. Высокая эффективность ВК в отношении эпилептической энцефалопатии, а также при труднокурабельных формах эпилепсий, выводят его на передовые позиции и по праву позволяют считать одним из важнейших современных антиэпилептических препаратов (АЭП).

Полученные в данном исследовании различия в основных фармакокинетических параметрах Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР дают основание считать, что они могут обладать различным фармакодинамическим действием и применять эти препараты по одной и той же схеме без риска получения побочных эффектов нельзя. Этот же вывод подтверждает и сравнение полученных фармакокинетических параметров для решения вопроса о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных форм, не смотря на то, что изучаемые препараты *фармацевтические фирмы промотируют как оригинальные*. Исследование было проведено потому, что во врачебной практике достаточно часто встречаются случаи, когда врачи разрешают замену одного препарата на другой в силу тех или иных причин без дополнительного фармакокинетического исследования. С феноменом декомпенсации медикаментозной ремиссии, обусловленной заменой применявшегося ранее АЭП на более дешевый, мы столкнулись в год памятного для России дефолта — 1998 г. В это время наблюдались массовые обострения течения эпилепсии с учащением и утяжелением эпилептических припадков только при переводе по экономическим соображениям с препарата Финлепсин на Карбамазепин-акри.

Практически все параметры, характеризующие кинетику циркуляции вальпроата, его распределение и элиминацию в организме (C_{max} , t_{max} , AUC, MRT) при приеме Конвулекс, Энкорат хроно, Вальпарин и Депакин хроно различны и не могут автоматически соответствовать друг другу. Поэтому, несмотря на схожесть прикладываемых аннотаций все исследованные препараты с точки зрения фармакокинетики разные, и применять их по одной и той же схеме нельзя. Однако ни в одном

справочнике не дается рекомендаций по курсовому приему данных препаратов, их фармакокинетических особенностей. Задачей исследования не являлось назвать один препарат «хорошим», а другой — «плохим». Целью исследования было изучение реальных фармакокинетических показателей с последующей оптимизацией фармакотерапии пролонгированными препаратами на основе ВК. Полученные результаты проведенного независимого исследования не позволяют сделать вывод об адекватном совпадении основных фармакокинетических параметров вальпроата и о равнозначности исследуемых лекарственных форм. Оказалось, что препарат Депакин хроно обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками для препарата пролонгированного действия с более стабильным уровнем концентрации вальпроата в плазме крови (явно выраженное плато на фармакокинетической кривой). Препараты Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин значительно быстрее всасываются из лекарственной формы, уровень максимальной концентрации вальпроата в крови существенно выше, чем при применении препарата Депакин хроно и, соответственно, быстрее выводятся из организма. Таким образом, применять данный препарат по схеме, применяемой при лечении препаратом Депакин хроно (суточные дозы, разовые дозировки, режимы дозирования) нельзя.

Клиническая практика свидетельствует о том, что существуют группы больных, для которых фармакокинетические особенности при применении одного и того же действующего вещества могут

иметь решающую роль. Это касается лиц пожилого и детского возраста, а также беременных, больных эпилепсией. Быстрое (более крутое) нарастание уровня ВК до максимального в крови беременной будет приводить к тератогенному эффекту, а последующее падение концентрации может проявиться припадками. Поэтому наряду с превалированием монотерапии, появление форм препарата с контролируемым высвобождением активного вещества за последнее время способствовало существенному снижению процента врожденных мальформаций [2]. В подгруппе пожилых с множественной сопутствующей соматической патологией и соответствующей политерапией на фоне замедления метаболизма и выведения — измененные фармакокинетические характеристики могут оказаться **фатальными**. В детской группе, характеризующейся повышенным обменом веществ, большей гидрофильностью тканей, незрелостью ферментных систем фармакокинетические особенности также являются **значимыми**.

Поэтому, чтобы получить сравнимые уровни вальпроата в крови, одинаковую эффективность и отсутствие возможных побочных эффектов при применении препаратов Конвулекс, Энкорат хроно, Вальпарин их необходимо назначать по другим схемам (применять другие дозы и интервалы дозирования), что в любом случае требует проведения тщательного терапевтического лекарственного мониторинга данных препаратов. Для проверки данного вывода, по-видимому, следует провести дополнительные фармакокинетические исследования в условиях клиники у больных с эпилепсией.

Литература

1. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Методические указания. М. 2004.
2. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А. и др. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ N2001/130. 15 с.
3. Энциклопедия лекарств, ООО «РЛС-2002», вып.9, 2001.
4. Сергуенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях, М. ГЭОТАР Медицина 2000.
5. Справочник по прикладной статистике. Под редакцией Э.Лойда, У.Ледермана. М.- Финансы и статистика -1990.
6. Yukio Horai, Takashi Ishiraki, et al., Ther. Drug Monit., 10, №4, p. 428-33, 1988.
7. Lennard M.S., Silas J.H. J. Chromatogr., 272, p.205-209, 1988.
8. Pautler D.B., Jusko W.J. - J. Chromatogr., 228, p.215-222, 1982.
9. Godbillon J., Duval M. - J. Chromatogr. BA, 309, p.198-302, 1984.
10. Sandberg A., Ragnarson G. et al — Eur. J. Clin. Pharmacol., 33 [Suppl], p.3-7, 1988.
11. Regardt C.G., Borg K.O. et al — J. Pharmacokinet. Biopharmac., 2, 4, p. 347-364, 1984.
12. Malini Haria, Greg L. Plosker, Anthony Markham — Drugs, 59, 1, p. 141-157, 2000.
13. Gibaldi M., Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, LEA & FEBIGER Philadelphia - London, 1991.
14. Fluehler H.G. et al., An Aid to Decision - Making in Bioequivalence Assessment, Pharmacokin. Biopharm., 2, 9, 1981, 235-243.