СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОДИНАМИКУ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТОВ НЕБИВОЛОЛА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Е.И. Бамбышева^{1*}, К.В. Исаева¹, М.М. Махинова¹, Д.Т. Гуранда², В.Г. Белолипецкая¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Россия, Петроверигский пер., 10

² Общество с ограниченной ответственностью «Фарм ИннТех»
143005, Московская область, Одинцово, Можайское шоссе, 71 оф. 3.

Бета-адреноблокаторы являются неотъемлемой частью современной фармакотерапии в кардиологии. Внедрение в клиническую практику воспроизведенных препаратов требует четкой доказательной базы их биоэквивалентности оригинальному препарату.

Цель. Изучить фармакокинетику и влияние на параметры гемодинамики оригинального и воспроизведенного препарата небиволола у здоровых добровольцев при приеме натощак.

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование по перекрестной сбалансированной схеме включены 18 здоровых добровольцев, принимающих однократно натощак сравниваемые препараты небиволола в дозировке 5 мг. Концентрацию неизмененного небиволола в плазме крови добровольцев определяли методом тандемной хромато-масс-спектрометрии. Произведен расчет фармакокинетических параметров и оценка гемодинамики.

Результаты. Концентрации небиволола при приеме оригинального и воспроизведенного препарата небиволола ни в одной временной точке значимо не отличались ($AUC_{0-\infty}$ 41,09±46,82 против 47,16±66,58 нг·ч/мл и $T_{1/2}$ 30,84±10,78 против 29,59±12,08 час, соответственно). Снижение АД было несколько более выраженным при приеме воспроизведенного небиволола, а снижение ЧСС через 2 и 4 час – после приема оригинального препарата.

Заключение. Сравнительное фармакокинетическое исследование воспроизведенного препарата небиволола показало его биоэквивалентность оригинальному препарату. Влияние на параметры гемодинамики при однократном приеме воспроизведенного и оригинального препаратов небиволола у здоровых добровольцев в дозе 5 мг сопоставимо.

Ключевые слова: небиволол, фармакокинетика, здоровые добровольцы, биоэквивалентность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):171-175

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-171-175>

Comparative pharmacokinetics and effect on the hemodynamics of original and generic nebivolol in healthy volunteers

E.I. Bambysheva^{1*}, K.V. Isaeva¹, M.M. Makhinova¹, D.T. Guranda², V.G. Belolipetskaya¹

¹ State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Limited liability company "Farm InnTeh". Mozhayskoe shosse 71 office 3, Odintsovo, Moscow Region, 143005 Russian

Beta-blockers are an important part of modern pharmacotherapy in cardiology. The introduction of generics into clinical practice requires clear evidence of bioequivalence to the original drug.

Aim. To study the pharmacokinetics and effect on hemodynamic parameters of the original and a generic nebivolol in healthy volunteers in the fasting state.

Material and methods. 18 healthy volunteers were included into the randomized open study on cross-balanced design. They received single dose (5 mg) of two compared preparations of nebivolol under fasting condition. The concentration of unchanged nebivolol in blood plasma was determined by gas chromatography-tandem mass spectrometry. Calculation of pharmacokinetic parameters and assessment of the hemodynamic were performed.

Results. The concentrations of nebivolol after the original and generic drugs intake did not differ significantly in any time point ($AUC_{0-\infty}$ 41.09±46.82 vs 47.16±66.58 ng·hr/mL and $T_{1/2}$ 30.84±10.78 vs 29.59±12.08 hours, respectively). Blood pressure reduction was slightly more pronounced when taking generic nebivolol, while the reduction in heart rate at 2 and 4 hours – after original nebivolol intake.

Conclusion. A comparative pharmacokinetic study of the generic nebivolol showed its bioequivalence to the original drug. The effect on hemodynamic parameters with single dose (5 mg) of generic and original nebivolol in healthy volunteers was comparable.

Keywords: nebivolol, pharmacokinetics, healthy volunteers, bioequivalence.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):171-175

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-171-175>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): labfkr@mail.ru

Современную клиническую кардиологию невозможно представить без препаратов группы бета-адреноблокаторов (БАБ), которых в настоящее время из-

вестно более 30. За последние полвека клинической практики БАБ заняли прочные позиции в профилактике осложнений и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ). При всех этих состояниях БАБ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в том числе внезапной смерти [1].

Исторически в зависимости от избирательности (селективности) действия на β_1 - и β_2 -адренорецепторы БАБ делят на три поколения [2]:

- I поколение: неселективные (пропранолол, пиндолол, надолол, алпренолол);

Сведения об авторах:

Бамбышева Елена Ильинична – н.с. лаборатории фармакокинетики ГНИЦ ПМ

Исаева Ксения Викторовна – лаборант-исследователь отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Махинова Мария Михайловна – м.н.с. лаборатории профилактики атеросклероза и тромбоза, отдела реабилитации и вторичной профилактики ГНИЦ ПМ

Гуранда Дорел Теодорович – к.х.н., начальник лаборатории экспертизы качества лекарственных средств ООО «Фарм ИннТех»

Белолипецкая Вера Геннадьевна – к.б.н., руководитель лаборатории фармакокинетики ГНИЦ ПМ

- II поколение: селективные/кардиоселективные (метопролол, атенолол, бисопролол);
- III поколение: с дополнительным вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол)

Механизмы сосудорасширяющего действия БАБ III поколения различны, поэтому их также называют препаратами с множественными механизмами действия. Одним из распространенных представителей третьего поколения БАБ с выраженной β_1 -селективностью является небиволол [3, 4]. Он снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) в состоянии покоя и при нагрузке, уменьшает конечное диастолическое давление левого желудочка, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), улучшает диастолическую функцию сердца (снижает давление наполнения), увеличивает фракцию выброса; обладает антиангинальным эффектом у больных ИБС.

Наличие убедительной доказательной базы эффективности действия небиволола при лечении больных с АГ, ИБС и ХСН объясняет появление на фармацевтическом рынке все большего числа его воспроизведенных препаратов [5-7].

Их количество в настоящее время превысило два десятка, однако данные об их биоэквивалентности, не говоря уже о терапевтической эквивалентности, практически не публикуются. Между тем, известны случаи, когда воспроизведенные препараты не были биоэквивалентными [8]. В литературе есть сведения о биоэквивалентности оригинального препарата небиволола и воспроизведенного препарата Бинелола (Салютас Фарма ГмбХ, BELUPO d.d., Республика Хорватия) [9]. Для этих же препаратов в ходе последующего клинического исследования у больных мягкой и умеренной АГ показана терапевтическая эквивалентность [10]. Однако, таких примеров немного, чаще всего фармакокинетические характеристики новых дженерических препаратов остаются недоступными широкому кругу клиницистов, что не позволяет им быть уверенными в адекватности замены оригинально лекарственного препарата воспроизведенным.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение фармакокинетики и влияния на параметры гемодинамики оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола у здоровых добровольцев при однократном приеме натошак.

Материал и методы

Этические и административные аспекты. Исследование выполнялось с соблюдением принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. с последующими дополнениями), а также в соответствии с международными требованиями к проведению клинических испытаний (ICH GCP), Федеральным законом от 12.04.2010

№ 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [11-14]. До начала исследования было получено одобрение независимого Этического комитета. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обязанности добровольцев входило сообщать врачу-исследователю о любых изменениях режима и самочувствия во время проведения исследования.

Препараты. Тестируемый препарат – Небиволол, таблетки по 5 мг (ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия) – группа 1. Референтный препарат – Нибилет, таблетки по 5 мг (Berlin-Chemie/Menarini Group, Германия) – группа 2.

Участники исследования. В исследование было включено 18 здоровых добровольцев, 8 (44,4%) мужчин и 10 (55,6%) женщин. 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 [12, 13].

Дизайн исследования. Исследование выполняли открытым рандомизированным методом по сбалансированной перекрестной схеме. Образцы крови отбирались в дискретные интервалы времени в соответствии с утвержденным протоколом: до приема и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 7; 10; 24 и 48 час после приема препарата. Отмывочный период составил 14 дней.

Помимо отбора образцов крови для фармакокинетического анализа оценивали влияние сравниваемых препаратов на параметры гемодинамики (систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и ЧСС) до приема и через 1, 2, 4, 7, 24 и 48 час после приема препарата.

Аналитический метод. Концентрацию неизмененного небиволола в плазме крови добровольцев определяли методом тандемной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе «Perkin Elmer 2000» (Perkin Elmer, США) с масс-спектрометрическим детектором 3200 Q TRAP LC/MS/MS (AB SCIEX, США). Пробоподготовка – жидкостная экстракция. Предел количественного обнаружения небиволола составлял 0,03 нг/мл.

Расчет фармакокинетических параметров и статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ «Phoenix™ WinNonlin®» и MS Excel. Рассчитывали параметры описательной статистики (среднее арифметическое, среднее геометрическое, медиана, стандартное отклонение, коэффициент вариации, максимальные и минимальные значения), а также в соответствии с Методическими указаниями «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» (Москва, 2004) [14] выполняли

многофакторный дисперсионный анализ. Для обычной рандомизированной перекрестной схемы, используемой в настоящем исследовании, статистическая модель дисперсионного анализа включала следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: различия между препаратами, различия между испытуемыми, периоды и последовательность приема препаратов. Процедура статистического сравнения состояла в вычислении параметрических, двусторонних 90%-ных доверительных интервалов для отношений соответствующих средних значений для исследуемого препарата и препарата сравнения. В статистических расчетах был принят наиболее распространенный в медицинских исследованиях уровень значимости $\alpha=5\%$, рекомендованный Методическими указаниями.

Критерии биоэквивалентности. Препараты признавали биоэквивалентными, если границы рассчитанного доверительного интервала для площади под фармакокинетической кривой (f), максимальной концентрации (f') и скорости всасывания (f'') полностью располагались внутри установленных Методическими указаниями интервалов эквивалентности: $80 \leq f(\%) \leq 125$, $75 \leq f'(\%) \leq 133$, $75 \leq f''(\%) \leq 133$.

Результаты

Фармакокинетический анализ. Средний возраст здоровых добровольцев составил $26,9 \pm 6,0$ лет, средний рост – $173,8 \pm 9,6$ см, средняя масса тела – $63,9 \pm 13,4$ кг. Средние фармакокинетические профили небиволола у здоровых добровольцев после приема оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола представлены на рис. 1. Концентрации небиволола при приеме обоих препаратов ни в одной временной точке значимо не отличались, что хорошо видно из рисунка.

Figure 1. Mean pharmacokinetic profiles of original and generics nebivolol (5 mg) in healthy volunteers after a single dose intake on an empty stomach ($n = 18$)

Рисунок 1. Средние фармакокинетические профили небиволола у здоровых добровольцев после однократного приема натощак оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола в дозе 5 мг ($n=18$)

Средние значения основных фармакокинетических параметров оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола представлены в табл. 1.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы [15-17]. Для всех параметров значимых различий сравниваемых величин не отмечалось.

Значения параметров биоэквивалентности (отношений площадей под фармакокинетическими кривыми и максимальный концентраций) и рассчитанных доверительных интервалов представлены в табл. 2. Хорошо видно, что рассчитанные 90%-ные доверительные интервалы не выходят за установленные пределы [14], что позволяет сделать вывод о биоэквивалентности

Table 1. Mean values of pharmacokinetic parameters of original and generic nebivolol

Таблица 1. Средние значения фармакокинетических параметров оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола

Препарат	M±SD			
	AUC _{0-∞} (нг·ч /мл)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	T _{1/2} (час)
Группа 1	47,16±66,58	1,44±1,14	2,166±1,602	29,59±12,08
Группа 2	41,09±46,82	1,42±1,11	1,972±1,514	30,84±10,78

Table 2. Calculated bioequivalence criteria for original and generic nebivolol

Таблица 2. Рассчитанные критерии биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола

Параметр	M±SD (%)	C.I. (%)	Мощность теста (%)
f : AUC _{0-∞, группа 1} / AUC _{0-∞, группа 2}	102,8±27,3	89,9-110,6	96,9
f' : C _{max, группа 1} / C _{max, группа 2}	118,5±36,1	97,8-129,5	84,0

Comparison of original and generic drugs of nebivolol in healthy volunteers
Сравнение препаратов оригинального и генерического небиволола у здоровых добровольцев

Figure 2. Changes in SBP in healthy volunteers after a single dose of original or generics nebivolol (5 mg) on an empty stomach (n = 18)

Рисунок 2. Динамика изменения САД у здоровых добровольцев после однократного приема натошак оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола в дозе 5 мг (n=18)

Figure 3. Changes in DBP in healthy volunteers after a single dose of original or generics nebivolol (5 mg) on an empty stomach (n = 18)

Рисунок 3. Динамика изменения ДАД у здоровых добровольцев после однократного приема натошак оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола в дозе 5 мг (n=18)

Figure 4. Changes in heart rate in healthy volunteers after a single dose of original or generics nebivolol (5 mg) on an empty stomach (n = 18)

Рисунок 4. Динамика изменения ЧСС у здоровых добровольцев после однократного приема натошак оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола в дозе 5 мг (n=18).

* P < 0,05 vs to comparable group / *p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

сравниваемых препаратов. Результаты дисперсионного анализа позволили для параметров биоэквивалентности принять нулевую гипотезу о том, что различия средних значений изучаемых фармакокинетических показателей не вызваны различиями между сравниваемыми препаратами.

Фармакодинамический анализ. На фоне приема как оригинального препарата небиволола, так и воспроизведенного, у здоровых добровольцев в течение 7 час наблюдалось значимое снижение САД, ДАД и ЧСС по сравнению с исходным значением перед приемом препарата. Снижение АД было несколько более выраженным при приеме воспроизведенного небиволола, а ЧСС – при приеме оригинального препарата, при этом значимое различие между препаратами регистрировалось только для ЧСС через 2 и 4 час после приема препарата (рис. 2-4). Таким образом, результаты наблюдения за гемодинамикой участников исследования подтвердили вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов.

Обсуждение

Обеспечение населения качественными доступными лекарственными препаратами – одна из первоочередных задач на сегодняшний день. По словам В.В. Путина, «к 2020 г. на территории России должно производиться не менее 90% препаратов, входящих в пе-

речень жизненно необходимых и важнейших лекарств». Воспроизведенным препаратам в решении этой задачи, безусловно, принадлежит ведущая роль. К сожалению, не всегда препараты, признанные биоэквивалентными, обладают и терапевтической эквивалентностью. Возможно, в некоторых случаях это может быть связано с особенностями проведения исследований биоэквивалентности, поэтому публикация результатов сравнительных исследований воспроизведенных препаратов поможет практическим врачам сделать правильный выбор при назначении терапии.

Заключение

Воспроизведенный препарат небиволола, исследование которого проводилось в рамках данной работы, продемонстрировал биоэквивалентность оригинальному препарату. Кроме того, влияние на параметры гемодинамики обоих препаратов небиволола у здоровых добровольцев при приеме натошак в дозе 5 мг оказалось сопоставимым.

Конфликт интересов. Исследование проведено при поддержке ЗАО "Березовский фармацевтический завод".

Disclosures. The study was financed by JSC "Berezovsky Pharmaceutical Factory".

References / Литература

1. Makolkin V.I., Zjabrev F.N. Beta-adrenergic blocking agents application with chronic impaired cardiac function: focusing on bisoprolol. *Lechaschi Vrach* 2012; (2): 7-12. In Russian (Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н. Применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на бисопролол. *Лечащий врач* 2012; (2): 7-12)
2. Bristow MR, Roden RL, Lowes BD. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1998;21(12 Suppl 1):13-13.
3. Colasanti M., Hisanori S. The dual personality of NO. *TIPS* 2000; 21: 249-52
4. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Avshalumov A.Sh. Beta-blockers III generation in the treatment of cardiovascular diseases. *Lechaschi Vrach* 2010; (2): 17-20. In Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Авшалумов А.Ш. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач* 2010; (2): 17-20).
5. Wang Y., Zhang M.S., Liu Y. Nebivolol treatment improves resistant arterial function and reduces ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 14 (2): 146-55.
6. Soanker R, Naidu MU, Raju SB, et al. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian J Pharmacol* 2012; 44 (3): 407-11.
7. Calar N, Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (12): 1359-68.
8. Sokolov A.V., Belousov Yu.B., Tishchenko I.F. A comparative pharmacokinetic bioequivalence study of two long-acting formulations of metoprolol. *Klinicheskaya farmakokinetika* 2004; 1; 27-33. In Russian (Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух пролонгированных лекарственных форм метопролола. *Клиническая фармакокинетика* 2004; 1; 27-33).
9. Evdokimova A.G., Ol'hin V.A., Evdokimov V.V., et al. Binelol® - modern β -blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2009; 11: 17-21. In Russian (Евдокимова А.Г., Ольхин В.А., Евдокимов В.В., и др. Бинелол® – современный β -адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Справочник поликлинического врача* 2009;11:17-21).
10. Spasskaja M.B., Kulieva G.R., Chirejkin L.V. et al. New β_1 -blocker with vasodilating effect Binolol: antihypertensives, microcirculatory and metabolic effects. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 4; 67-70. In Russian (Спасская М.Б., Кулиева Г.Р., Чирейкин Л.В. и др. Новый β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующим эффектом Бинелол: антигипертензивные, микроциркуляторные и метаболические эффекты. *Системные гипертензии* 2010; 4; 67-70)
11. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available at: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/. Checked by 20.02.2016.
12. The Federal Law of the Russian Federation on April 12, 2010 N 61-FZ "Circulation of Medicines". In Russian (Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств").
13. Russian National Standard GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice". In Russian (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005г. N232-ст)).
14. Bondareva I.B., Gerasimov V.B., Drozhzhin A.P., et al. Conducting qualitative studies of bioequivalence of drugs (guidelines of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 10.08.2004). Moscow: MZRF; 2004. In Russian (Бондарева И.Б., Герасимов В.Б., Дрозжин А.П., и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004. Москва: МЗ РФ; 2004).
15. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a β -adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097-107
16. Kuroedov A., Cosentino F., Luscher T.F. Pharmacologic mechanisms of clinically favorable properties of a selective β_1 -adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22 (3): 155-68.
17. Prisant L.M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultrasensitive, vasodilating β_1 -blocker. *J Clin Pharmacol* 2008; 478: 225-39.

Поступила: 15.02.2016
Принята в печать: 15.02.2016