

Сравнителна бионаличност на два продукта, съдържащи Indapamide

Доц. Никола Александров г.м.н.

Клиничен център - Клиника по токсикология и алергология, ВМА, София, България

Индапамид е сулфонамиден антихипертензивен диуретик, съдържащ в структурата си инголов пръстен. Различава се от тиазидните диуретици по своята структура, но таргетното му място на действие върху нефрона е аналогично с това на продуктите от тази група - кортикалния разреждащ сегмент, разположен в проксималната част на дисталния тубул. Неговата антихипертензивна активност може да се обясни с предизвикване на вазодилатация и свързаното с нея понижаване на общото периферно съдово съпротивление, демонстрирано при хипертоници чрез корекция на тяхната съдова хиперактивност към катехоламини.

Тази вазодилатация се постига посредством два синергични механизма:

- Бъбречен салуретичен ефект, подобен на този на тиазидите, който коригира натриево-то претоварване на артериалната стена при хипертоници;
- Директен съдов ефект, дължащ се на неговата липофилност, който му позволява да прониква в съдовата стена и да упражнява следните ефекти:
 - регулиране на калциевия инфлукс в съдовите гладкомускулни клетки (модифициране на трансмембрания калциев транспорт),
 - повишаване на синтеза на PGE2 (вазодилатор простагландин, секретира се от ендотела).

Този директен съдов ефект е много по-изявен, отколкото при групите диуретици, поради селективното свързване, дължащо се на голямата липофилност на индапамид. Индапамид понижава периферната съдова резистентност без да повлиява сърдечния минутен обем, честотата и ритъма на сърдечната дейност. Хроничното му приложение при хипертоници оказва минимален или никакъв ефект върху степента на гломерулната филтрация и върху реналния плазмоток.

Този лекарствен продукт притежава и други характерни за него свойства:

- индуцира прогресивна регресия на предизви-

каната от артериалната хипертония левокамерна хипертрофия, което се постига чрез намаляване на дебелината на камерните стени,

- запазва липидния и въглехидратния метаболизъм, особено при пациенти с артериална хипертония.

Цел на изследването

Оценка и сравнение на бионаличността на два продукта, съдържащи Indapamide: Indipam® (film-coated tabl. 2,5 mg, производство на "Балканфарма-Дупница" АД, България) и Tertensif® (film-coated tabl. 2,5 mg, производство на Les Laboratoires Servier, France) с оглед да се направи заключение за тяхната биеквивалентност.

Дизайн и място на провеждане

Проучването е проведено като еднотраншево, рандомизирано, кръстосано изследване в два периода на третиране при здрави доброволци от двата пола, в условия на гладуване след прилагане на еднократна доза 5 mg от тестовия и референтния продукт в съответствие с рандомизационната схема на изследването.

Клиничното проучване е проведено в съответствие с изискванията на GCP в Клиника по токсикология и алергология, ВМА, София, България, под ръководството на доц. Никола Александров, г.м.н. - главен изследовател, и в съответствие с Разрешение за провеждане на клинично изпитване на СКРПКИ към МЗ № КИ-47/31.07.2003 г.

Резултати

В изследването са включени 24 здрави доброволци на възраст 20-46 години, принадлежащи към кавказката раса, физически и психически здрави, отговарящи на критериите за включване съгласно одобрения Протокол на изследването. Участниците в изследването са приемали еднократна доза от 5 mg indapamide във всеки период на изследването в последователност, съответстваща на рандомизационната схема.

Анализът на клиничните кръвни проби е извършен с помощта на валидиран HPLC-метод с UV-детекция.

За всички фармакокинетични параметри са представени данни от дескриптивната статистика.

Основните параметри AUC_{last} , AUC_{tot} и C_{max} са подложени на дисперсионен анализ (ANOVA). За тях са определени 90% доверителни интервали за нетрансформирани и логаритмично трансформирани данни. Интервалите са сравнени с установените критерии за биоеквивалентност.

Оценени са ефектите на прогукта, периода и последователността на приемане и индивидуалните особености на доброволците върху стойностите на основните фармакокинетични показатели.

За вторичния параметър t_{max} е определен 90% доверителен интервал за нетрансформирани данни посредством непараметричен рангов тест.

AUC_{last} и AUC_{tot} са изчислени със софтуерна програма Kinetica 2000 версия 4.2, а C_{max} и t_{max} са отчетени непосредствено от експерименталните данни.

РЕЗУЛТАТ ОТ СТАТИСТИЧЕСКИЯ АНАЛИЗ НА ТЕСТ И РЕФЕРЕНТЕН ПРОДУКТ

Извършеният сравнителен статистически анализ на основните фармакокинетични параметри (AUC_{last} , AUC_{tot} и C_{max}) показва, че те удовлетворяват статистическия критерий за биоеквивалентност въпреки наличието на интериндивидуални различия в стойностите за AUC_{last} и AUC_{tot} .

РЕЗУЛТАТИ ОТ ОЦЕНКАТА НА БИОЕКВИВАЛЕНТОСТТА НА ТЕСТОВИЯ И РЕФЕРЕНТНИЯ ПРОДУКТ

Средните стойности, техните отношения и изчислените 90% доверителни интервали за основните фармакокинетични параметри AUC_{last} , AUC_{tot} и C_{max} са представени, както следва:

Параметър	Тест прогукт	Референтен прогукт	Отношение T / R	90% дов. интервал
AUC_{last}	3111.00	3111.99	0.9997	0.92400-1.07540
AUC_{tot}	3409.52	3376.60	1.0097	0.93124-1.08830
C_{max}	184.42	177.66	1.0381	0.96512-1.11090
$\ln(AUC_{last})$	8.0427	8.0430	0.99996	0.90234-1.12520
$\ln(AUC_{tot})$	8.1343	8.1246	1.0012	0.90960-1.14570
$\ln(C_{max})$	5.2172	5.1799	1.0072	0.96217-1.11210

90% доверителен интервал за вторичния параметър t_{max} е от -0.25 до +0.75 h при граници на биоеквивалентност ± 0.30 часа.

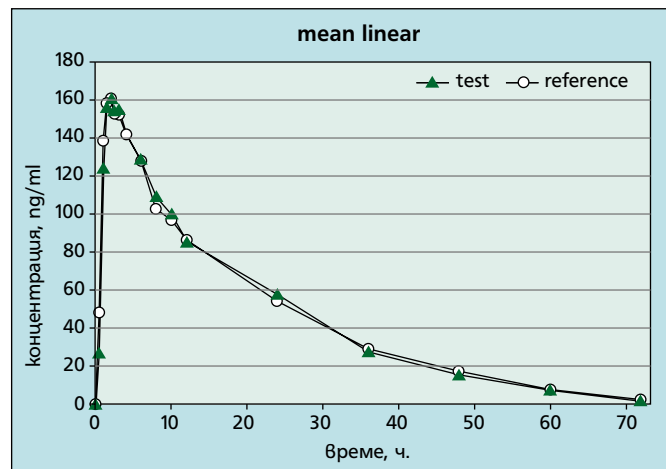
СИГУРНОСТ (ПОНОСИМОСТ И БЕЗОПАСНОСТ)

Поносимостта към двата прогукта е оценена като много добра. Не са наблюдавани нежелани явления.

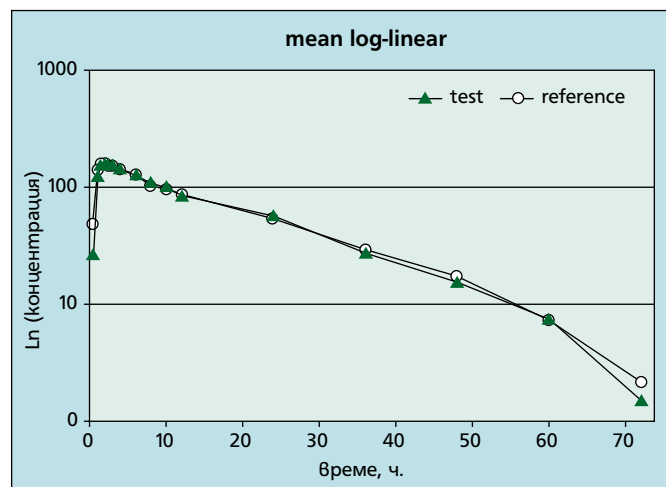
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От извършения статистически анализ на основните фармакокинетични показатели (AUC_{last} , AUC_{tot} и C_{max}) бе направено заключението, че двата прогукта – Indipam®, film-coated tabl. 2,5 mg, производство на "Балканфарма-Дупница" АД, България - тестван прогукт, и Tertensif® film-coated tabl. 2,5 mg, производство на Les Laboratoires Servier, France - референтен прогукт, осигуряват еднаква степен и скорост на резорбция на Indapamide, следователно са биоеквивалентни помежду си.

На фигури 1 и 2 са представени кривите средна кръвна концентрация/време за тестван и референтния прогукт в линеен и полулогаритмичен мащаб.



Фиг. 1. Криви средна кръвна концентрация / Време



Фиг. 2. Криви средна кръвна концентрация / Време в полулогаритмичен мащаб