



Т.О. Ткач, Ю.Н. Авідзба, Д.І. Дмитрієвський

ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОТЕНЗИВНОЇ АКТИВНОСТІ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК ІНДАПАМІДУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпотензивна активність, індапамід, таблетки пролонгованої дії.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотензивная активность, индапамид, таблетки пролонгированного действия.

Key words: Arterial hypertension, hypotensive activity, Indapamide, sustained-release tablets.

У статті наведено результати фармакологічних досліджень таблетованого препарату індапаміду пролонгованої дії та порівняння його гіпотензивної активності з оригінальним препаратом. Під час експерименту оцінювалися зміна артеріального тиску, частота серцевих скорочень, профіль зниження тиску і тривалість гіпотензивного ефекту.

В статье изложены результаты фармакологических исследований препарата индапамида пролонгированного действия и сравнение его гипотензивной активности с оригинальным препаратом. В ходе эксперимента оценивались изменение артериального давления, частота сердечных сокращений, профиль снижения давления и длительность гипотензивного эффекта.

In article results of pharmacological researches of a prolonged medicine of Indapamide and comparison its hypotensive activity with an original medicine are stated. The changing of arterial pressure, frequency of systole, a structure of pressure decrease and duration of hypotensive effect were estimated during this experiment.

У промислово розвинених країнах артеріальну гіпертензію (АГ) діагностують у 15–30% дорослого населення [3]. Актуальність проблеми в Україні також надзвичайно висока – за даними останніх років серед українців налічується приблизно 16 млн хворих [6].

В терапії АГ широко використовуються діуретики, в основному тiazидові та тiazидоподібні, лікування якими, за даними міжнародних клінічних досліджень, не поступається гіпотензивному ефекту інших класів антигіпертензивних препаратів. Більш того, згідно висновків клінічних досліджень, тiazидоподібні діуретики є препаратами першої лінії при лікуванні АГ [10]. Серед них індапамід є беззаперечним лідером за частотою використання та у грошовому еквіваленті [4]. Слід зазначити, що пролонговані форми індапаміду показали найкращі коефіцієнти затратної ефективності з точки зору ступеня зниження артеріального тиску (АТ) у порівнянні з препаратами інших класів, які найчастіше призначаються [1]. Пролонговані форми індапаміду забезпечують уповільнене вивільнення діючої речовини у кров і, завдячуючи зменшенню добової дози діючої речовини, краще переносяться [1].

На українському фармацевтичному ринку індапамід представлено оригінальним препаратом Арифон-ретард «Les Laboratoires Servier» (Франція), який є малодоступним широким верствам населення України через свою високу ціну [9]. Тому подане дослідження спрямоване на розробку вітчизняного конкурентноспроможного препарату індапаміду пролонгованої дії. В ході експерименту підібрано технологію таблетованого препарату з використанням подвійного гранулювання, що дозволило одержати продукт, який повністю відповідав вимогам ДФУ [8]. Таблетки мали низькі показники стираності та високу стійкість до роздавлення. Це дозволило при одержанні виключити стадію покриття оболонкою та, за рахунок цього, спростити

технологію у порівнянні з брендом [8].

У результаті експерименту по підборі оптимальної кількості пролонгатора у складі таблеток було виявлено, що найбільш плавний профіль розчинення продемонстрував склад з 30-відсотковим вмістом гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), який і обрано для подальших досліджень [8].

МЕТА РОБОТИ: дослідження фармакологічної активності розробленого таблетованого препарату пролонгованої дії Індапамід-ретард і порівняння гіпотензивної дії з оригінальним препаратом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіпотензивну активність розробленого препарату оцінювали за впливом на рівень та динаміку АТ у спонтанно-гіпертензивних щурів згідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України «Експериментальне вивчення антигіпертензивних засобів» [7].

Експеримент проводився на 10 спонтанногіпертензивних щурах-самках масою 210–290 г. У період акліматизації після перевезення з розплідника (2 тижні) та в ході експерименту тварини знаходилися у віварії за 20–25°C, вологості не більше 50%, природному світловому режимі «день-ніч», в стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні [2].

У день експерименту у всіх щурів реєстрували вихідні дані АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хвостовій артерії неінвазивним шляхом за допомогою реєстратора артеріального тиску BP Recorder («Ugo Basile», Італія). На основі одержаних результатів формували однорідні за вихідним рівнем АТ групи.

Порівнювані препарати вводили однократно внутрішньошлунково в дозі 10 мг/кг по індапаміду одразу після вимірювання вихідного рівня АТ та ЧСС. Показники АТ та ЧСС реєстрували через 2, 6, 8, 10, 24 та 26 годин після внутрішньошлункового введення суспензій препаратів.

Вплив внутрішньошлункового введення таблеток індапаміду (10 мг/кг) на динаміку АТ у спонтанно-гіпертензивних щурів

Препарат	АТ, мм рт. ст.												
	Вих.	Через 2 год		Через 6 год		Через 8 год		Через 10 год		Через 24 год		Через 26 год	
	Абс.	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ
Індапамід-ретард 0,0015 г	168±3	157±3*	-11±3 (-7%)	153±4*	-15±3 (-9%)	152±6*	-17±5 (-10%)	152±5*	-17±3 (-10%)	156±5	-12±3 (-7%)	160±3	-8±3 (-5%)
Арифон ретард, «Servier»	166±3	152±3*	-14±2 (-8%)	152±3*	-14±3 (-8%)	151±1*	-15±2 (-9%)	152±2*	-14±2 (-8%)	155±4	-11±3 (-7%)	158±3	-8±1 (-5%)

Примітка: 1. Кількість тварин у кожній групі – 5.
 2. * – P<0,05 відносно вихідного рівня.
 3. В дужках – ΔАТ відносно початкового рівня у %.

Вибір інтервалів часу реєстрації АТ було обрано на основі даних про тривалість гіпотензивної дії індапаміду в пролонгованих формах [5]. Ефект досліджуваних препаратів оцінювали за зміною АТ відносно вихідного рівня, приймаючи його за 100%.

Обсяг досліджень специфічної фармакологічної активності препарату визначено Наказом МОЗ України №220 від 19.09.2000 р. по групі «Лікарські засоби-генерики» (Додаток 3 до п.6.2). У якості препарату порівняння використовувався Арифон-ретард 1,5 мг «Les Laboratoires Servier». Також для порівняння фармакологічних ефектів залучено препарат Арифон 2,5 мг «Les Laboratoires Servier».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для підтвердження фармакологічної ідентичності розробленого препарату Індапамід-ретард проведено вивчення його специфічної гіпотензивної активності в порівнянні з фармакологічним ефектом таблеток Арифон-ретард.

Результати показали, що однократне внутрішньошлункове введення спонтанно-гіпертензивним щурам в дозі 10 мг/кг (по індапаміду) вже через 2 години та протягом наступних 10 годин викликає помірне, але статистично значуще зниження рівня АТ на 7–10% відносно вихідного (табл. 1). До 24-ої години знижений рівень АТ зберігається у 80% щурів, на 26-у годину – у 60%, поступово вирівнюючись до вихідних показників. Протягом усього періоду ЧСС не змінюється (табл. 2).

Введення гіпертензивним щурам препарату порівняння у еквівалентній по індапаміду дозі також викликає помірний гіпотензивний ефект протягом 10 годин, знижуючи АТ на 7–9% відносно вихідного (табл. 1). Через 24 години знижений рівень АТ зберігається у 60% щурів, на 26 годину – у 40%. На ЧСС препарат порівняння не впливає.

Розрахований коефіцієнт кореляції між гіпотензивним ефектом таблеток Індапамід-ретард та Арифон-ретард склав 0,971, що дозволяє зробити висновок про рівновиряженість антигіпертензивної дії препаратів, що порівнювалися.

Представляє інтерес зіставлення одержаних результатів з результатами вивчення сили та динаміки гіпотензивного ефекту таблеток Арифон 2,5 мг.

Як бачимо з рис. 1, при введенні спонтанно-гіпертензивним щурам звичайних таблеток Арифон в дозі 10 мг/кг по індапаміду, максимальний гіпотензивний ефект розвивається на

6-й годині спостереження при зниженні рівня АТ на 16,7%, далі АТ залишається зниженим на 10,3% до 10 години та повертається до початкового рівня до 24 години.

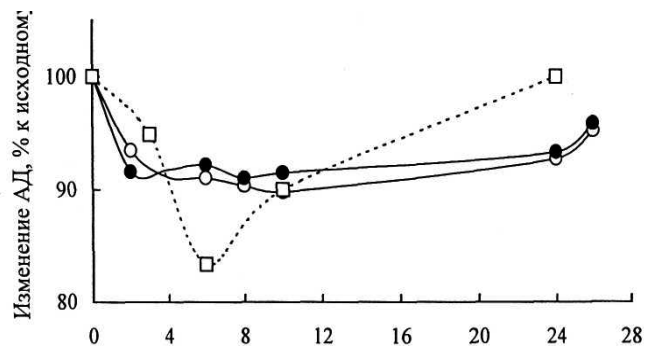


Рис. 1. Динаміка АТ (% до початкового рівня) у спонтанногіпертензивних щурів після внутрішньошлункового введення препаратів (10 мг/кг по індапаміду).

Таблетки Індапамід-ретард та Арифон-ретард, в еквівалентній по індапаміду дозі, викликають стабільне зниження рівня АТ у більшості тварин, починаючи з 2 і до 26 години спостереження. Сповільнене всмоктування та поступове збільшення концентрації діючої речовини в крові досягається завдяки підбору складу й технології одержання пролонгованих таблеток, що в свою чергу забезпечує рівномірне зниження АТ і довготривале його підтримання на досягнутому рівні (рис. 2).

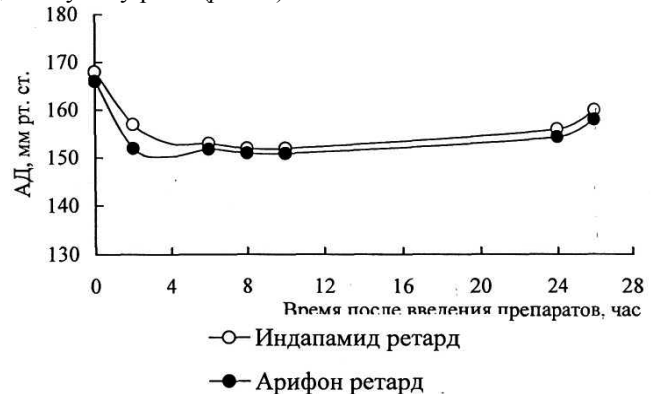


Рис. 2. Динаміка АТ (мм рт. ст.) у спонтанногіпертензивних щурів після внутрішньошлункового введення препаратів (10 мг/кг по індапаміду).



Вплив внутрішньошлункового введення таблеток індапаміду (10 мг/кг) на частоту серцевих скорочень (ЧСС) у спонтанно-гіпертензивних щурів

Препарат	ЧСС, уд/хв						
	Вих.	Через 2 год.	Через 6 год.	Через 8 год.	Через 10 год.	Через 24 год.	Через 26 год.
Індапамід-ретард 0,0015 г	406±26	438±12	420±17	410±17	428±25	396±14	394±16
Арифон ретард 1,5 мг «Servier»	380±25	416±26	391±28	412±23	408±22	372±13	390±21

Примітка: Кількість тварин у кожній групі – 5.

Також треба відмітити, що на фоні використання пролонгованих препаратів, що порівнюються, зареєстровано достатньо стабільні показники ЧСС (табл. 2). Це є важливою позитивною властивістю препарату, оскільки можливість кардіотоксичності діуретиків у хворих АГ, які мають початково змінені показники ЕКГ, пов'язують з їх несприятливим впливом на вміст в крові магнію і калію. При зниженні рівня цих електролітів в міокарді складаються умови для розвитку важких аритмій [5]. Але завдяки поліпшеному фармакокінетичному профілю таблеток пролонгованої дії максимальна концентрація діючої субстанції в крові значно нижча, ніж при використанні звичайної лікарської форми, тому й зменшується ймовірність гіпокаліємії та гіпомagneмії [1].

ВИСНОВКИ

У результаті досліджень зроблено висновок, що розроблений таблетований препарат має характерний для пролонгованих форм індапаміду тривалий помірний антигіпертензивний.

Рівень і тривалість гіпотензивного ефекту досліджуваного препарату й препарату порівняння є рівновираженими.

Виявлено, що при використанні розробленого препарату реєструються стабільні показники ЧСС.

При введенні щурам розробленого препарату зниження АТ відбувається більш плавно та зберігається протягом 26 годин у більшого відсотка піддослідних тварин при порівнянні з референтним препаратом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Индапамид ретард 1,5 мг–оптимальный диуретик для длительного лечения артериальной гипертонии /

Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, №5; <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05-05/356.shtml>.

2. Доклиническое изучение безвредности лекарственных средств // В сб.: Доклиническое изучение лекарственных средств. Методические рекомендации. Под ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефанова. – К.: «Авиценна», 2002. – 568 с.

3. Лазебник Л.Б. Блокаторы рецепторов ангиотензина // Лазебник Л.Б. Милукова О.М., Комиссаренко И.А. – М.: Межведомств. научн. совет по геронтологии и гериатрии, 2001. – 56 с.

4. Леонова М.В. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии / Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. // Качественная клиническая практика. – 2002. – №3. – С. 47–53.

5. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 2-е изд. – М.: «Бином», 2002. – 926 с.

6. Москаленко В.Ф. Артеріальна гіпертензія: медично-соціальні результати і шляхи виконання Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №4. – С.5–11.

7. Экспериментальное изучение антигипертензивных средств [Мохорт Н.А., Горчакова Н.А., Чекман И.С. и др.] // В сб.: Доклиническое изучение лекарственных средств. Методические рекомендации. Под ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефанова. – К.: «Авиценна», 2002. – С. 269–289.

8. Ткач Т.О. Обґрунтування технології одержання матричних таблеток індапаміду пролонгованої дії / Ткач Т.О., Дмитрієвський Д.І. // Запорізький медичний журнал. – 2009. – Т.11, №6. – С. 59–63.

9. <http://www.compendium.com.ua>

10. SHEP Cooperative Reseach Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Programm (SHEP) // JAMA. – 1991. – Vol. 265.-P. 3255 - 3264.

Відомості про авторів:

Ткач Т.О., аспірант кафедри заводської технології ліків НФаУ.
 Авідзба Ю.Н., асистент кафедри лабораторної діагностики НФаУ.
 Дмитрієвський Д.І., д. фарм. н., професор кафедри заводської технології ліків НФаУ.
Адреса для листування:
 Ткач Тетяна Олександрівна, вул. Грозненська, б. 34, кв. 41, м. Харків, 61124,
 тел. моб.: (050)-632-06-19, e-mail: tkachtat@mail.ru