

УДК 616.1/4:615.254.1

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СПИРОНОЛАКТОН-МИК® (УП «МИНСКИНТЕРКАПС», РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ) И ВЕРОШПИРОН® (GEDEON RICHTER PLC., ВЕНГРИЯ) У ВЗРОСЛЫХ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Э.А. Доценко^{1*}, С.А. Солодовникова², В.Я. Бобков¹,
М.В. Шолкова¹, Н.А. Алексеев³, И.В. Семак⁴

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²5-я городская клиническая больница, Минск

³Унитарное предприятие «Минскинтеркапс», Минск

⁴Белорусский государственный университет, Минск

*Контактная информация. Тел.: +375 29 698 17 38, e-mail: ed_dots@mail.ru

BIOEQUIVALENCE AND PHARMACOKINETICS OF TWO FORMULATIONS OF SPIRONOLACTONE CAPSULES IN ADULTS HEALTHY VOLUNTEERS

E.A. Dotsenko^{1*}, S.A. Solodovnikova², V.Ya. Bobkov¹,
M.V. Sholkova¹, N.A. Alexeev³, I.V. Semak⁴

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²5th City Clinical Hospital, Minsk

³Pharmaceutical company Minskintercaps, Minsk

⁴Belarusian State University, Minsk

*Corresponding author. Tel.: +375 29 698 17 38, e-mail: ed_dots@mail.ru

Изучение биоэквивалентности лекарственного средства Спинонолактон-МИК® (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) в сравнении с лекарственным средством Верошпирон® (Gedeon Richter Plc., Венгрия) показало сопоставимую биодоступность по полноте и скорости всасывания, что свидетельствует об их полной биоэквивалентности.

KEYWORDS

bioequivalence study, spironolactone

The results of bioequivalence studying of spironolactone two formulations, namely Spironolactone-MIC® (Pharmaceutical company Minskintercaps, Republic of Belarus) and Verospiron® (Gedeon Richter Plc., Hungary) in healthy volunteers demonstrated bioequivalence of the two products, that indicates on their complete bioequivalence.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

биоэквивалентные испытания, спиронолактон

Диуретики (мочегонные средства) – гетерогенная группа лекарственных средств (ЛС), воздействующих на водно-солевой баланс, увеличивающих выделение мочи и уменьшающих содержание жидкости в тканях организма.

В зависимости от химической структуры и механизма действия диуретики делятся:

на тиазидные (гидрохлортиазид);

нетиазидные, влияющие на кортикальный сегмент петли Генле (хлорталидон, индапамид);

петлевые (фуросемид, торасемид);

калийсберегающие (спиронолактон);

ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид, больше известный как диакарб);

комбинированные (сочетание диуретиков разных групп);

осмотические (маннитол).

Кроме того, существует ряд препаратов, которые влияют на диурез, воздействуя на внепочечные механизмы (например, путем регуляции сердечного выброса, почечного кровотока).

Спиронолактон в химическом отношении представляет собой (7 α ,17 α)-7-(Ацетилтио)-17-гидрокси-3-оксопегн-4-ен-21-карбоновой кислоты гаммалактон и является калийсберегающим диуретиком, специфическим антагонистом альдостерона.

Альдостерон представляет собой стероидный гормон, синтез которого регулируется преимуще-

ственно ангиотензином II, который синтезируется в основном в коре надпочечников. Основные эффекты альдостерона реализуются через минералокортикоидные рецепторы и связаны с усиленной реабсорбцией ионов натрия и экскрецией ионов калия и водорода. Полагают, что альдостерон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы [1, 15].

К классу антагонистов минералокортикоидных рецепторов относят 3 основные группы препаратов: спиронолактон, эплеренон и канренон. Каждый из них имеет свои фармакологические особенности. Спиронолактон – неселективный ингибитор минералокортикоидных рецепторов, который превращается в печени в активные метаболиты. Кроме того, он является антагонистом андрогеновых и кортикостероидных рецепторов, а также слабым агонистом прогестероновых рецепторов. Эти обстоятельства и определяют его побочные эффекты.

Фармакологические эффекты спиронолактона на 30 % обусловлены собственно спиронолактоном, основной вклад в фармакологическую активность вносит его активный метаболит – канреонат, который образуется в печени параллельно с инактивацией спиронолактона.

Спиронолактон внутриклеточно связывается с минералокортикоидными рецепторами, препятствуя активации этих рецепторов альдостероном. Комплекс «спиронолактон – рецептор» является неактивным, в клетках канальцев прекращаются синтез пермеазы и активация тех молекул пермеазы, которые были синтезированы ранее, снижается активность Na^+/K^+ -АТФазы.

Снижение реабсорбции натрия приводит к снижению отрицательного потенциала внешней поверхности мембраны клетки, что, в свою очередь, вызывает уменьшение секреции ионов калия в мочу.

Другой механизм действия спиронолактона связан с ингибированием активности ферментов, участвующих в синтезе альдостерона (11 β - и 21 β -гидроксилаз, альдостерон-синтазы). В результате снижается концентрация минералокортикоидов, что способствует снижению абсорбции натрия и секреции калия.

Кроме того, спиронолактон блокирует активность фермента 5 α -редуктазы, необходимого для образования активных α -метаболитов альдостерона в клетках канальца. Поэтому на фоне приема спиронолактона в клетке образуются малоактивные β -метаболиты альдостерона.

Канренон представляет собой активный метаболит спиронолактона; лекарственные средства на его основе в настоящее время в Беларуси недоступны. Особенностью канренона является длительный период полувыведения. Эплеренон – производное спиронолактона, которое обладает большей селективностью по отношению к минералокортикоидным рецепторам и значительно меньшим количеством побочных эффектов [6].

На рынке Республики Беларусь представлены препараты спиронолактона.

Диуретический эффект спиронолактона относительно невелик, что связано с незначительным вкладом собирательных трубочек в реабсорбцию ионов натрия. Под влиянием спиронолактона увеличивается экскреция в мочу ионов натрия, хлорид-ионов и снижается выведение ионов K^+ , Mg^{2+} и протонов водорода. На экскрецию Ca^{2+} спиронолактон практически не влияет. Диуретический эффект спиронолактона проявляется только в присутствии альдостерона. Если уровень альдостерона низок, то в собирательных трубочках активность пермеазы будет снижена изначально и воздействие спиронолактона на нее проявляться не будет. Следует учесть, что эффект спиронолактона развивается постепенно, в течение 2–5 суток: в клетках сохраняется активность ранее синтезированных пермеаз, и только истощение их резервов позволит проявиться эффекту спиронолактона. После прекращения приема спиронолактона действие лекарства сохраняется в течение 2–3 дней.

Антигипертензивное действие спиронолактона проявляется только при его введении в высоких дозах (более 100 мг/сут), однако при этом существенно возрастает риск развития нежелательных эффектов.

Спиронолактон ослабляет влияние андрогенов на организм человека за счет ингибирования фермента 17 α -редуктазы, который обеспечивает начальные этапы синтеза андрогенов, а также конкуренции с тестостероном за связывание с андрогенными рецепторами.

Фармакокинетика. Всасывание спиронолактона из желудочно-кишечного тракта неполное, но достаточно быстрое. Степень всасывания зависит от размера частиц и формы выпуска и улучшается при приеме после еды. Биодоступность может варьироваться от 60 до 90 %. Время достижения максимальной концентрации – около 1 ч. Период полувыведения спиронолактона достаточно короткий (1,3 ч), период полувыведения его метаболитов – от 2,8 до 11,2 ч. Степень связывания с белками – около 90 %. Спиронолактон и его метаболиты могут проходить через плацентарный барьер, а канренон секретируется в грудное молоко.

Биотрансформация спиронолактона (80 %) происходит в печени до серосодержащих соединений, таких как 7-альфа-тиометилспиронолактон и канренон (20 %). Многие из этих метаболитов также обладают диуретической активностью. Канренон имеет двухфазный период полувыведения положительностью 4–17 ч.

Спиронолактон экскретируется с мочой и калом в форме метаболитов.

Фармакологические эффекты спиронолактона максимально проявляются у пациентов с гиперальдостеронемией, что имеет место при хронической сердечной недостаточности (повышенный синтез альдостерона) либо заболеваниях печени (недостаточная инактивация альдостерона).

Показания для применения [4]. Спинолактон применяют для лечения первичного и вторичного гиперальдостеронизма (при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени) по 100–200 мг/сут (при необходимости до 400 мг/сут) в 1–2 приема.

Назначают совместно с K^+ -выводящими диуретиками (петлевыми и тиазидными) для профилактики развития гипокалиемии в дозе 25–50 мг/сут 1 раз в день.

Используют для лечения андрогензависимых форм акне, вирилизации у женщин по 25–75 мг/сут.

К нежелательным эффектам относят следующие: гиперкалиемия и гиперкалиемический ацидоз; гинекомастия и импотенция у мужчин в связи с блокадой андрогеновых рецепторов; у женщин возможно нарушение менструального цикла; со стороны ЦНС возможны головная боль, сонливость, тремор, атаксия; крайне редко спинолактон может вызвать необратимое изменение тембра голоса и его «охриплость». Описаны случаи рака молочной железы при лечении высокими дозами спинолактона более 2 лет.

Следует помнить, что эффект спинолактона полностью устраняется при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты, поэтому при лечении спинолактоном недопустимо назначать пациенту нестероидные противовоспалительные средства из группы салицилатов.

Цель настоящей работы – оценка биодоступности (биоэквивалентности) и фармакокинетических профилей отечественного лекарственного средства Спинолактон-МИК®, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) в сравнении с лекарственным средством Верошпирон®, капсулы, 50 мг (Gedeon Richter Plc., Венгрия), а также мониторинг безопасности в условиях их однократного перорального приема здоровыми добровольцами после приема пищи. Исследование выполнено по протоколу SPIRON-MIC-2014 (версия 1, дата разработки 24.09.2014), утвержденному Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Биоэквивалентные исследования проведены в соответствии с требованиями [8, 9, 12].

Материал и методы. *Лекарственные средства.* В качестве тестируемого лекарственного средства (Т) использован Спинолактон-МИК®, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), в качестве референтного (R) – Верошпирон®, капсулы, 50 мг (Gedeon Richter Plc., Венгрия).

Этические аспекты. Клиническое испытание получило письменное одобрение комитета по этике 5-й городской клинической больницы г. Минска. В этап скрининга включены пациенты, подписавшие письменное информированное согласие на участие в испытании. Участие было добровольным. Пациенты могли покинуть испытание: по собственному желанию без объяснения причин; по требованию врача-исследователя при нарушении добровольцем требований протокола; при появлении у добровольца лекарственной непереносимости.

Дизайн исследования. Открытое, рандомизированное, перекрестное, в 2 периода и 2 последовательности, в условиях однократного приема лекарственных средств после еды у взрослых здоровых добровольцев. 28 здоровых добровольцев были рандомизированы на 2 равные группы (по 14 человек). В 1-м периоде добровольцы 1-й группы принимали тестируемое лекарственное средство, 2-й – референтное. Во 2-м периоде добровольцы 1-й группы принимали референтное лекарственное средство, 2-й группы – тестируемое.

Отмывочный период между 1-м и 2-м периодами испытания составил 15 сут. Лекарственные средства в дозе 100 мг (2 капсулы тестируемого и референтного препаратов) добровольцы принимали в положении сидя с 200 мл воды. Добровольцам запрещалось употреблять жидкость за 0,5 ч до приема и в течение 2 ч после приема лекарственного средства. В остальное время доброволец мог пить жидкость в любое время в объеме, равном до 2000 мл в сутки. Прием пищи добровольцами был проведен за 30 мин до начала испытания. Во время пребывания в клиническом центре добровольцы обеспечивались 3-разовым питанием (в рамках стола Б), исключая кофеин-содержащие напитки и продукты (кофе, чай, какао, шоколад), фруктовые соки. Обед был организован спустя 8 ч, ужин – спустя 11 ч после приема лекарственного средства.

Критерии включения. В исследовании приняло участие 28 здоровых добровольцев, отобранных в соответствии со следующими критериями включения: возраст от 18 до 55 лет; верифицированный диагноз «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; масса тела $\pm 30\%$ от нормальных значений индекса массы тела (ИМТ); для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; информированное согласие подчиняться требованиям протокола по режиму питания и приему лекарственных средств.

Критерии исключения. Беременные, кормящие грудью женщины или женщины детородного возраста, не использующие адекватные средства контрацепции; отягощенный аллергологический анамнез; хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, системы крови; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до планируемого начала испытания, а также обнаружение инфекционных маркеров в крови; применение любых лекарственных средств или употребление алкоголя менее чем за 2 недели до начала исследования; прием лекарственных средств, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, активность печеночных ферментов и др.; донорство; выкуривание более 5 сигарет в день; вегетарианство; злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе; участие в I фазе

клинических испытаний лекарственных средств менее чем за 3 месяца до начала испытания.

Обследование добровольцев и безопасность. На этапе скрининга проводился сбор демографических данных, анамнеза, физикальный осмотр с регистрацией основных показателей жизнедеятельности (АД, ЧСС, t), ЭКГ, клинический лабораторный скрининг: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК), общий анализ мочи (ОАМ), серодиагностика сифилиса, ВИЧ-инфекции, HbsAg, anti-HCV, тест на беременность (для женщин).

Оценка безопасности применения лекарственных средств (развитие ожидаемых и неожиданных побочных реакций) проводилась при каждом физикальном осмотре пациентов с измерением частоты пульса, артериального давления (через 1, 4 и 12 ч при пребывании добровольцев в клиническом центре), а также путем проведения ОАК, БАК, ОАМ через 24 ч при очередном отборе крови в амбулаторном режиме.

Точки отбора образцов крови. Забор венозной крови осуществлялся до приема лекарственного средства, а также через 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10; 12; 24; 36; 48; 72 ч после приема лекарственного средства.

Отбор образцов крови производился путем пункции локтевой вены с установкой кубитального катетера. Отбирали 10 мл крови, которую помещали в предварительно промаркированную пробирку. Не позднее чем через 15 мин после получения крови пробирку центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. Сыворотку после центрифугирования помещали в промаркированные пробирки и тотчас же консервировали в криокамере при температуре не выше минус 30 °С, где она хранилась до начала проведения аналитического этапа.

Биоаналитическая процедура [17, 18, 20]. Концентрация спиронолактона и активного метаболита (канренона) определялась с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием по методике [3, 14, 19, 20], разработанной и валидированной в Центре коллективного пользования оборудования биологического факультета БГУ.

Фармакокинетические параметры [3, 5, 7, 11, 22, 25]. Для оценки временных профилей концентрации спиронолактона и канренона использовались следующие параметры: T_{max} – время достижения максимальной концентрации; C_{max} – максимальная концентрация определяемого вещества в сыворотке крови; AUC_t – площадь под фармакокинетической кривой до момента окончания исследования; AUC_{∞} – площадь под фармакокинетической кривой (при экстраполяции кривой в «бесконечность»).

Рассчитывали параметры сравнительной биодоступности f , f' , f'' , а также отношения C_{max}/AUC_t и C_{max}/AUC_{∞} , характеризующие скорость всасывания.

Статистический анализ [2, 10]. Ауксологические показатели добровольцев рассчитывались как среднее значение \pm стандартное отклонение ($X_{cp} \pm SD$) [2].

Все фармакокинетические параметры спиронолактона и канренона рассчитывались методами описательной статистики. Дисперсионный анализ (ANOVA), двойные односторонние тесты оценки биоэквивалентности, 90 % доверительный интервал для отношений среднего квадратического отклонения T/R (тестируемое лекарственное средство/референтное лекарственное средство), оценка мощности и отношений проведены в отношении нетрансформированных и логарифмически трансформированных фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ для каждого из определяемых веществ.

Двойной односторонний тест оценки биоэквивалентности и 90 % доверительный интервал для отношений среднего квадратического отклонения T/R также рассчитывался для нетрансформированных показателей C_t и kel , $t_{1/2}$ для каждого из определяемых веществ.

Критерии эквивалентности. Гипотеза о биоэквивалентности испытуемого препарата и препарата сравнения принималась, если выполнялись условия:

1. 90 % доверительные интервалы (при величине ошибки $\alpha = 0,05$ или $p = 0,95$ с двусторонней оценкой доверительного интервала и мощности метода $1 - \beta = 0,8$) для f , f' , f'' находились в пределах 0,8–1,25 (что при логарифмической трансформации данных соответствует симметричному интервалу –0,223–0,223);

2. Различия C_{max}/AUC_t и/или C_{max}/AUC_{∞} незначительны.

3. При однофакторном дисперсионном анализе показателей C_{max} , AUC_t и AUC_{∞} не выявлялись статистически достоверные различия как между препаратами, так и между периодами их приема.

Результаты и обсуждение. Демографические показатели добровольцев, участников биоэквивалентного исследования, представлены в табл. 1. Средний возраст – $32,2 \pm 8,35$ года, рост – $171,6 \pm 8,01$ см, вес – $68,6 \pm 12,07$ кг, ИМТ – $23,2 \pm 2,94$ кг/м². Выделенные по результатам рандомизации группы добровольцев не отличались по указанным параметрам.

В процессе испытаний побочных реакций не отмечено, тестируемое и референтное лекарственные средства переносились удовлетворительно. Изменений лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) через 24 ч после приема спиронолактона не выявлено.

Сравнительная динамика концентраций спиронолактона и его активного метаболита канренона представлена на рис. 1 и 2.

Фармакокинетические параметры тестируемого и референтного лекарственных средств для Верошпирона® и его активного метаболита канренона представлены в табл. 2. C_{max} спиронолактона составила $83,1 \pm 27,5$, и $83,7 \pm 23,7$ нг/мл для Спиринолактона-МИК® и Верошпирона® соответственно. Для канренона соответствующие показатели составили $199,9 \pm 96,7$ и $193,6 \pm 90,5$ нг/мл. Результаты сходны как для тестируемого, так и для референтного препара-

Таблица 1

Демографические показатели $X_{cp} \pm SD$

Показатель	Группа 1	Группа 2	У всех
Возраст, лет	32,6 ± 9,53	31,7 ± 6,95	32,2 ± 8,35
Рост, см	171,6 ± 9,32	171,5 ± 6,45	171,6 ± 8,01
Вес, кг	68,0 ± 12,98	69,3 ± 11,05	68,6 ± 12,07
Индекс массы тела, кг/м ²	22,9 ± 2,75	23,5 ± 3,10	23,2 ± 2,94

та. Похожие данные получены и другими авторами. F.G. Xu et al. [23] при исследовании фармакокинетики спиронолактона при его однократном приеме в дозе 100 мг у 20 китайских здоровых добровольцев мужского пола (возраст 21–27 лет) получили несколько меньшие максимальные концентрации как спиронолактона, так и его активного метаболита канренона: для спиронолактона C_{max} составила $47,40 \pm 23,40 - 4,834 \pm 21,16$ нг/мл; C_{max} для активного метаболита канренона – $122,90 \pm 27,70 - 123,35 \pm 27,29$ нг/мл. Любопытно, что другие авторы при исследовании однократного приема 25 мг спиронолактона в той же китайской популяции [24] нашли сходные C_{max} , как и при приеме 100 мг: C_{max} 51,3 ± 12,4 и 54,1 ± 12,9 нг/мл. Различия, возможно, связаны с возрастом, этническими и половыми характеристиками добровольцев.

В другом биоэквивалентном исследовании [21] при однократном приеме спиронолактона 100 мг мак-

симальная концентрация канренона составила $126,5 \pm 28,4 - 130,0 \pm 13,1$ нг/мл; при тестировании 200 мг спиронолактона [16] C_{max} – $150 \pm 43 - 160 \pm 47$ нг/мл.

T_{max} для спиронолактона составила $1,93 \pm 0,75$ и $1,77 \pm 0,73$ ч Спиронолактона-МИК® и Верошпирона® соответственно. Для канренона T_{max} – $1,79 \pm 1,30$ ч и $1,57 \pm 1,34$ ч Спиронолактона-МИК® и Верошпирона® соответственно. Полагают, что в среднем для канренона время достижения максимальной концентрации – 2–4 ч; некоторые авторы приводят T_{max} 4,2–4,7 ч [16]. Наши данные более сходны с [24], где T_{max} составило $1,9 \pm 0,4 - 2,1 \pm 0,3$ ч. Интересно, что время достижения максимальной концентрации не зависит от дозировки препарата: при приеме 25 мг спиронолактона оно составило для канренона $2,54 \pm 1,06$ ч, при приеме 50 мг – $2,67 \pm 1,13$ ч [13].

Площадь под кривой AUC_{∞} для спиронолактона составила $308,7 \pm 129,5$ и $287,3 \pm 98,7$ нг·ч/мл для тестируемого и референтного препаратов соответственно; для канренона – $3373,3 \pm 1574,5$ и $3360,5 \pm 1424,8$ нг·ч/мл. Похожие данные приведены и в других исследованиях [16]: $AUC_{(0-\infty)}$ для канренона при приеме Верошпирона® в дозировке 200 мг составила $3611 \pm 768 - 3759 \pm 642$ нг·ч/мл [24]; при дозировке 25 мг – $774,3 \pm 259,3 - 803,8 \pm 249,6$ нг·ч/мл. $AUC_{(0-60)}$ для канренона (прием 100 мг Верошпирона®) составила $1873,3 \pm 6318,10 - 1911,28 \pm 355,60$ нг·ч/мл [23].

Мощность исследования по спиронолактону не превышала 80 % на выборке в 18–42 человека (табл. 3). Таким образом, объем выборки в 28 человек удовлетворяет значению рассчитанного диапазона.

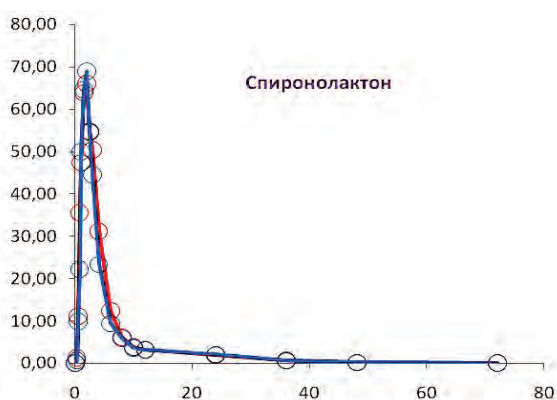


Рис. 1. Сравнительная характеристика концентраций спиронолактона при приеме тестируемого (Спиронолактон-МИК®) и референтного (Верошпирон®) лекарственных средств (однократный прием капсул 50 мг после еды): по оси абсцисс – время, ч; по оси ординат – концентрация Верошпирона®, нг/мл; красный цвет – прием тестируемого (Спиронолактон-МИК®) ЛС; синий – прием референтного (Верошпирон®) ЛС

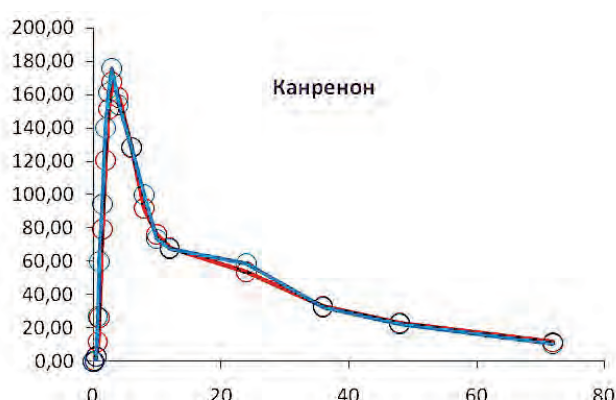


Рис. 2. Сравнительная характеристика концентраций канренона при приеме тестируемого (Спиронолактон-МИК®) и референтного (Верошпирон®) лекарственных средств (однократный прием капсул 50 мг после еды): по оси абсцисс – время, ч; по оси ординат – концентрация канренона, нг/мл; красный цвет – прием тестируемого (Спиронолактон-МИК®) ЛС; синий – прием референтного (Верошпирон®) ЛС

Таблица 2

Фармакокинетические параметры тестируемого (Спинолактон-МИК®) и референтного (Верошпирон®) лекарственных средств (однократный прием капсул 50 мг после еды)

Параметр	Спинолактон-МИК®	Верошпирон®	Фактор эквивалентности, %
Верошпирон®			
C_{max} , нг/мл	83,1 ± 27,5	83,7 ± 23,7	87,82–106,54
t_{max} , ч	1,93 ± 0,75	1,77 ± 0,73	–
AUC_{72} , нг×ч/мл	305,5 ± 128,7	283,7 ± 97,2	92,88–115,18
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	308,7 ± 129,5	287,3 ± 98,7	92,66–116,00
$t_{1/2}$ (моноэксп), сут	1,47 ± 0,48	1,37 ± 0,37	–
Канренон			
C_{max} , нг/мл	199,9 ± 96,7	193,6 ± 90,5	94,20–110,42
t_{max} , ч	1,79 ± 1,30	1,57 ± 1,34	–
AUC_{72} , нг×ч/мл	3219,4 ± 1415,6	3280,2 ± 1395,6	93,79–104,87
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	3373,3 ± 1574,5	3360,5 ± 1424,8	93,51–104,90
$t_{1/2}$, сут	7,07 ± 5,75	5,69 ± 3,51	–

Таблица 3

Анализ мощности исследования

Параметр	Спинолактон				Канренон			
	CV, %	μТ/μR	β	n	CV, %	μТ/μR	β	n
C_{max}	21,42	0,99	=80	18	17,55	1,03	=80	16
AUC_t	23,93	1,08	=80	42	12,29	0,98	=80	9

Выводы:

1. Лекарственные средства Спинолактон-МИК®, капсулы (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), и Верошпирон®, капсулы (Gedeon Richter Plc., Венгрия), являются биоэквивалентными, поскольку для действующего вещества – спинолактона и его активного метаболита – канренона выполняются критерии сопоставимости оценки сравнительной биодоступности – доверительные интервалы для величин f , f' , f'' не превышают диапазона 80,0–125,0 % по максимальной концентрации данных соединений в сыворотке крови, площадям под фармакокинетическими кривыми в условиях применения лекарственного средства после еды.

2. Мощность исследования по активному фармакологическому ингредиенту – спинолактону – не превысила 80 % для выборки объемом 24–34 добровольца.

3. Лекарственные средства Спинолактон-МИК®, капсулы (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), и Верошпирон®, капсулы (Gedeon Richter Plc., Венгрия), обладают эквивалентными параметрами скорости абсорбции, поскольку для действующего вещества – спинолактона и его активного метаболита – канренона отсутствуют статистически достоверные различия между отношениями максимальной концентрации всех изученных соединений испытуемых препаратов к площади при однократном приеме после еды.

4. Нежелательные эффекты при приеме лекарственных средств Спинолактон-МИК®, капсулы (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), и Верошпирон®, капсулы (Gedeon Richter Plc., Венгрия), отсутствовали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляревский С.Р., Кузьмина А.М., Голишмид М.В. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы // Рос. мед. журн. 2014; 23: 1689–1698
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Изд. II. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств. Регистрационные требования и правила проведения исследований биодоступности и биоэквивалентности генерических лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А.А. Шерякова. Молодечно: Победа, 2012. С. 1092–1129.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Спиринолактон-МИК. URL: http://www.rceth.by/NDfiles/instr/15_12_2511_s.pdf
5. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А. и др. Фармакокинетика. Ростов н/Д: Феникс, 2001. 384 с.
6. Минушкина Л.О., Затеищников Д.А. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона// Фарматека. 2007; 3 (138): 10–17.
7. Пиотровский В.К. Об определении начального объема распределения лекарственных веществ // Хим. фарм. журн. 1985; 19 (7): 782–790.
8. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: метод. указания / под ред. В.Г. Кукуеса, А.А. Фирсова, А.К. Стародубцева, В.П. Жердева. М., 2004. 43 с.
9. Руководство по клиническим исследованиям 42-7.1.2005. Лекарственные средства. Исследование биоэквивалентности и биодоступности / М-во здравоохранения Украины. Киев, 2005.
10. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. 256 с.
11. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985.
12. CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1 Guidance on the Investigation of Bioequivalence. London, 2010. P. 1–27.
13. Doignon J.L., Grognet J.M., Thébault J.J. et al. Pharmacokinetics in healthy subjects of althiazide and spironolactone in a fixed combination for 2 doses // Therapie. 1990; 45 (6): 475–481.
14. Dvorchik B.H., Vesell E.S. Significance of error associated with use of the one-compartment formula to calculate clearance of thirty-eight drugs // Clin. Pharmacol. Ther. 1978; 23 (6): 617–623.
15. Frey F.J., Odermatt A., Frey B.M. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2004; 13 (4): 451–458.
16. Gao Na, Jia Lin Jing, Tian Xin et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of spironolactone tablets in healthy volunteers // Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi. 2007; 26 (4): 241–244.
17. Laurian Vlase, Silvia Imre, Dana Muntean et al. Determination of spironolactone and canrenone in human plasma by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry detection // Chem. Acta. 2011; 84 (3): 361–366.
18. Schulz M., Schmoltdt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics // Pharmazie. 2003; 58: 447–474.
19. Vangelis Karalis, Panos Macheras. Examining the Role of metabolites in bioequivalence assessment // J. Pharm. Pharmacol. 2010; 13 (2): 198–217.
20. Vergin H., Mahr G., Metz R. et al. Analysis of metabolites – a new approach to bioequivalence studies of spironolactone formulations // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 35 (8): 334–340.
21. Vergin H., Nuss U., Schwarzländer F., Strobel K. et al. Bioavailability studies of two spironolactone-preparations // Arzneimittel-Forschung. 1981; 31 (9): 1498–1503.
22. Wagner J.G. Rapid method of obtaining area under curve for any compartment of any linear pharmacokinetic model in terms of rate constants // J. Pharmacokinetic. Biopharm. 1976; 4 (3): 281–285.
23. Xu F.G., Zhang Z.J., Dong H.J. et al. Bioequivalence assessment of two formulations of spironolactone in Chinese healthy male volunteers // Arzneimittelforschung. 2008; 58 (3): 117–121. doi: 10.1055/s-0031-1296479.
24. Xu Dan-hua, L.I. Huan-de. Bioequivalence and pharmacokinetics of spironolactone tablets in healthy volunteers // Chin. J. Clin. Pharmacol. 2009; 03: 227–230.
25. Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics // J. Pharmacokinetic. Biopharm. 1978; 6 (6): 547–558.

Поступила 21.03.2016