

**Результаты клинического исследования
фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата
Торасемид МС таблетки, 10 мг (АО «Медисорб», Россия)**

Резюме. В статье рассматриваются результаты клинического исследования «Открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Торасемид МС таблетки, 10 мг (АО «Медисорб», Россия) и Диувер® таблетки, 10 мг («Плива Хрватска д.о.о.», Республика Хорватия)».

Целью исследования была оценка фармакокинетических параметров и относительной биодоступности лекарственного препарата Торасемид МС у здоровых добровольцев для установления биоэквивалентности тестируемого препарата по отношению к референтному препарату Диувер®.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 добровольцев в возрасте 18–45 лет, соответствующие критериям включения/невключения. В результате рандомизации (1:1) пациенты распределялись на две группы: пациенты первой группы получали Торасемид МС, пациенты второй группы - получали Диувер® по аналогичной схеме. Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-t} , рассчитанных по значениям концентраций торасемида в плазме крови здоровых добровольцев после приема препаратов Торасемид МС и Диувер®. Препараты считаются биоэквивалентными, если 90% доверительные интервалы для отношения T/R геометрических средних C_{max} , AUC_{0-t} для активного компонента торасемида находятся в пределах 80–125%.

Результаты. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Торасемид МС таблетки, 10 мг (АО «Медисорб», Россия) и Диувер® таблетки, 10 мг («Плива Хрватска д.о.о.», Республика Хорватия) подтвердило, что исследуемый препарат Торасемид МС производства АО «Медисорб» (Россия), содержащий торасемида 10 мг в одной таблетке, является биоэквивалентным препарату сравнения Диувер® производства «Плива Хрватска д.о.о.», Республика Хорватия, содержащего торасемида 10 мг в одной таблетке.

Ключевые слова: биоэквивалентность, клиническое исследование, торасемид, диуретический препарат, петлевые диуретики.

Введение.

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и артериальная гипертензия представляют огромную социально-экономическую проблему, занимают ведущее место в структуре смертности и утраты трудоспособности людей в странах мира. Наибольшее клиническое значение в отношении распространенности, влияния на здоровье, продолжительности жизни и трудоспособности населения среди ССЗ имеют гипертоническая болезнь, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма сердца [1]. Актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и артериальной гипертензией (АГ) [1,2,3]. Применение диуретиков при лечении больных с ХСН и АГ основывается на уменьшении содержания натрия, внеклеточной жидкости, снижении

венозного возврата, диастолического давления в левом желудочке. Наиболее мощным диуретическим эффектом обладают петлевые диуретики. Петлевые диуретики – это диуретики, усиливающие выведение из организма главным образом $\text{Na}^+ \text{Cl}$. Помимо мочегонного действия петлевые диуретики через индукцию синтеза простагландинов способны вызывать расширение почечных и периферических сосудов. В связи с этим появление на фармакологическом рынке петлевого диуретика пролонгированного действия — торасемида позволило более качественно и эффективно лечить больных с АГ и ХСН. Торасемид ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле, но блокирует также эффекты альдостерона, т. е. в меньшей степени усиливает почечную экскрецию калия. Петлевой диуретик торасемид характеризуется высокой биодоступностью и пролонгированным эффектом, что обуславливает ряд благоприятных фармакодинамических свойств препарата. Торасемид обладает выраженным антигипертензивным эффектом; его можно использовать у больных артериальной гипертензией как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Преимущества торасемида перед другими диуретиками при лечении пациентов с ХСН, были доказаны в крупных исследованиях. Фармакокинетические свойства торасемида практически не изменяются при хронической печеночной и почечной недостаточности. Побочные эффекты препарата количественно и качественно сопоставимы с таковыми у других диуретиков. Все это делает торасемид достойным более широкого применения в современной, клинической практике. Таким образом, Международные общества нефрологов и Европейской ассоциации кардиологов настойчиво рекомендуют использование петлевых диуретиков в качестве препаратов выбора для облегчения негативного воздействия перегрузки жидкостью [2], в виду того, что торасемид является более эффективным петлевым диуретиком из-за его высокой биодоступности и более длительной продолжительности действия. При длительном применении препарат не влияет на уровень кальция крови и метаболизм липидов. Поэтому все эти свойства делают торасемид достойным широкого применения в современной клинической практике [1,3].

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе аккредитованного клинического центра РФ в городе Перми и представляло собой открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов. Основанием для проведения исследования являлось официальное разрешение на проведение клинического исследования уполномоченного регуляторного органа РФ, Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации и локального этического комитета. В исследование были включены здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 45 лет, подписавшие и датировавшие письменную форму информированного согласия, соответствующие критериям включения (наличие письменного согласия добровольца на участие в исследовании; верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартного клинико-лабораторного обследования и др.) и критериям невключения (отягощенный аллергологический анамнез; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте; острые инфекционные заболевания, беременность, период грудного вскармливания и др.) в исследование. Добровольцы, соответствующие критериям отбора, были распределены на две группы методом блочной рандомизации. На первом этапе половина пациентов получала Торасемид МС, другая половина- Диувер®. На втором этапе исследования препараты в группах менялись (рис. 1).

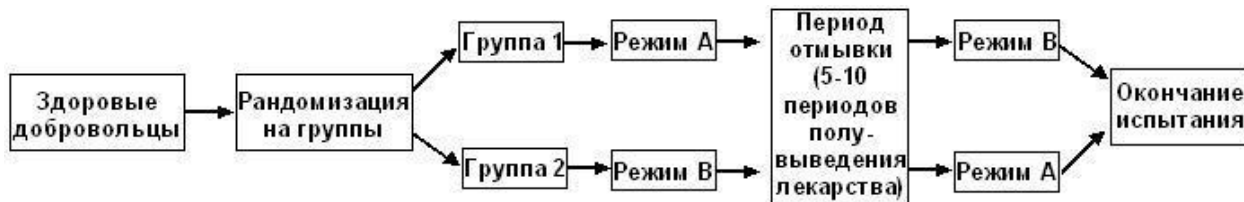


Рисунок 1 – План проведения исследования

В ходе всего клинического исследования у всех добровольцев было отобрано 576 образцов крови, которые впоследствии были проанализированы в биоаналитической лаборатории. Анализ содержания торасемида в плазме крови осуществлялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ - МС/МС) после предварительной пробоподготовки объекта путём осаждения белков. Расчет фармакокинетических параметров, статистический анализ данных и оформление результатов будут проводиться с использованием пакетов SPSS Statistics 19.0 и Microsoft Excel 2007.

Результаты:

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров показал, что изучаемые препараты всасываются с одинаковой скоростью и степенью, т.е. обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственных препаратов.

Оценка безопасности

На протяжении всего клинического исследования у добровольцев проводилась оценка нежелательных явлений (НЯ), т.е. любых неблагоприятных с медицинской точки зрения событий, которые могут быть связаны или не связаны с приемом исследуемых препаратов.

Во время настоящего исследования НЯ зафиксированы не были.

Выводы:

Таким образом, результаты, полученные в ходе клинического исследования: «Открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Торасемид МС таблетки, 10 мг (АО «Медисорб», Россия) и Диувер® таблетки, 10 мг («Плива Хрватска д.о.о.», Республика Хорватия)», проведенного в соответствии с Протоколом, требованиями GLP и GCP, этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Бразилия, 2013 г.) следует, что исследуемый препарат Торасемид МС производства АО «Медисорб» (Россия), содержащий торасемида 10 мг в одной таблетке, является биоэквивалентным препарату сравнения Диувер® производства «Плива Хрватска д.о.о.», Республика Хорватия, содержащего торасемида 10 мг в одной таблетке.

Список литературы:

1. Тажимуратова Э. Эффективность применения торасемида при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии //Мировая наука. 2020. №11(44).С.281-283
2. Иванов Д.Д. Високі дози торасеміду в практиці лікаря: очевидні переваги/ На допомогу практикуючому лікарю.2020;1:35-38

3. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Торасемид - препарат для терапии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии// Consilium medicum.2019.Т.21, №10. С.40-47