

МЕТОПРОЛОЛ ТАРТРАТ И СУКЦИНАТ: ОТ РАЗЛИЧИЙ В СОСТАВЕ СОЛИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Москва

Одним из современных направлений развития фармакологии является разработка инновационных технологий новых лекарственных форм уже известных лекарственных препаратов. Интерес к этому направлению связан, прежде всего, с тем, что производство новых лекарственных форм не требует долговременных инвестиций, необходимых в случае создания качественно нового лекарственного средства и, соответственно, не сопряжено со значительными рисками. Кроме того, при создании новых форм профиль эффективности лекарственного средства уже изучен, так же, как и определены показания к его назначению. В данном случае разработка новой лекарственной формы является способом улучшения, прежде всего, фармакокинетических характеристик препарата, вариативностью которых, как правило, объясняется повышение эффективности лекарственного средства и улучшение профиля его переносимости. Фармакодинамические характеристики, как известно, являются константой и определяются исключительно химическим строением молекулы.

Формы «ретард»

Первые технологии «ретард» (от лат. *retardo*- препятствующий, замедляющий) появились в 1970-80 годах XX века. Цель разработки этих технологий заключалась в создании таких систем доставки лекарственного вещества, которые бы обеспечивали равномерное поступление препарата в просвет пищеварительного тракта и, соответственно, приводили бы к поддержанию равномерной концентрации препарата в крови. Такой фармакокинетический профиль, с одной стороны, приводил бы к повышению эффективности препарата, а, с другой стороны, предупреждал бы развитие побочных эффектов на фоне быстрого всасывания препарата и создания его пиковых концентраций в крови. Согласно разработанной технологии, раствор препарата помещался в капсулу, из которой он равномерно выделялся за счет осмотического градиента на фоне поступления жидкости внутрь капсулы. Эта схема легла в основу одной из первых технологий осмотического насоса OROS. Позже начали создаваться ретардные технологии с послойным покрытием таблеток слоями высоковязкой гидроксипропилметилцеллюлозы. В центре такой таблетки находится активное вещество (вещества), покрытое

одним или более слоями полимера, контролирующей скорость диффузии лекарственного вещества. Во время растворения набухающий барьер утолщался, но не разрушался, тогда как постепенно распадающийся барьер открывал внутреннее ядро таблетки, что приводило к контролируемому выделению действующего вещества. Не так давно были созданы сфероидальные системы для орального применения с использованием частиц с контролируемым выходом лекарства. Шарообразные частицы диаметром 1-2 мм, содержащие действующее вещество, покрытые специфичным для лекарственного вещества полимером, обеспечивали контролируемый выход препарата. Причем контролируемое выделение препарата началось тогда, когда растворимый полимер смывался в среду, жидкость входила в ядро сферы, растворяла его, после чего лекарство начинало диффундировать [1,2,3]. В настоящее время известны различные модификации технологий ретард (табл. 1).

Качественно новый виток интереса к технологиям производства лекарственных форм с различными системами доставки лекарственного вещества произошел после того, как стало известно, что новые формы не только могут улучшать основные характеристики препарата, но и самостоятельно осваивать новые нозологические ниши.

Формы метопролола. Метопролол – селективный блокатор β_1 -адренорецепторов (β -АР) без внутренней симпатомиметической активности со слабым мембраностабилизирующим действием, принадлежит к группе жирорастворимых β -адреноблокаторов. Вследствие низкой растворимости в воде, в составе фармакологического препарата метопролол содержится в виде соли. Обычные таблетированные формы метопролола с немедленным высвобождением (IR-immediate release) содержат хорошо растворимую соль тартрата (растворимость в воде составляет > 700 мг/мл при 37°C), в то время как формы метопролола с замедленным (SR-sustained release) и контролируемым высвобождением (CR-controlled release) содержат менее растворимые соли фумарата и сукцината, соответственно (растворимость фумаратной и сукцинатной соли в воде составляет ~300 мг/мл) [4,5].

Первоначально были произведены две лекарственные формы с использованием технологии матрич-

Таблица 1

Технологии ретард

Название технологии	Расшифровка	Значение
ER, XL	Extended release	Длительное высвобождение ЛВ
SR	Sustained release	Постепенное высвобождение ЛВ
CR	Controlled release	Контролируемое высвобождение ЛВ
CD	Controlled delivery	Контролируемая доставка ЛВ
Durules	Durules	Постепенное высвобождение ЛВ и равномерное поступление ЛВ в кровь
GITS	Gastrointestinal therapeutic system	Гастроинтестинальная терапевтическая система
OROS	Gastrointestinal therapeutic system	Гастроинтестинальная терапевтическая система
ZOK	Zero-order-kinetics	Кинетика нулевого порядка

ных полимеров, которые содержали метопролол в дозе 200 мг в виде тартратной соли (таблетки Slow Lopresor® и Betalok Durules®). Чуть позже появилась лекарственная форма метопролола с системой выделения активного вещества OROS®, в которой метопролол содержался в виде фумаратной соли [4].

В исследованиях различных лекарственных форм метопролола с замедленным высвобождением (SR) было показано, что, несмотря на изменение ряда фармакокинетических параметров, требования, которым должна отвечать идеальная ретардная технология препарата, так и не были достигнуты. Было установлено, что плато плазменной концентрации метопролола на стадии равновесной концентрации может и не образоваться. Кроме того, оставались достаточно высокими колебания между показателями C_{max} и C_{min} («пик-спад»), что отражает показатель флюктуации препарата [5].

В начале 1990-х годов на фармакологическом рынке появилась лекарственная форма метопролола с усовершенствованной системой доставки лекарственного вещества, созданная по технологии CR/XL ZOK (Controlled release/Extended release Zero-order-kinetics). В составе этой лекарственной формы метопролол содержался в виде сукцинатной соли. Таблетка метопролола сукцината CR/XL (Беталок ЗОК, Астра Зенека, Швеция) содержит спрессованные сферические гранулы препарата, окутанные этилцеллюлозной полимерической мембраной, которая контролирует высвобождение препарата из гранул. После приема внутрь таблетка распадается на отдельные гранулы, каждая из которых действует как диффузная камера, обеспечивая относительно постоянную скорость высвобождения препарата в течение 20 часов, независимо от pH и других физиологических изменений; 100-миллиграммовая таблетка содержит 95 мг метопролола сукцината, который по активности эквивалентен 100 мг метопролола тартрата [6,7,8].

Сравнительные исследования по изучению фармакокинетических параметров различных форм метопролола выявили четкие различия в основных фармакокинетических характеристиках (табл. 2) [9].

Фармакокинетические параметры, полученные на стадии равновесной концентрации, при применении метопролола сукцината CR/XL в дозе 50-400 мг однократно в сутки и метопролола тартрата в форме таблеток IR в различных режимах дозирования выявили четкие различия в показателях максимальной концентрации (C_{max}), минимальной концентраций (C_{min}), а также площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) и индекса флюктуации (FI).

Как было показано, C_{max} была значительно ниже при применении метопролола CR/XL, чем метопролола IR, причем разница в величине C_{max} между двумя препаратами была максимальной при применении доз 50 мг и 100 мг и наименьшей – при применении препаратов в суточной дозе 400 мг. Величина C_{min} была значительно выше для CR/XL формы в дозах 50 и 100 мг, равнозначной – при 200 мг, и ниже – в дозах 300-400 мг, чем для формы немедленного высвобождения [10].

Согласно M.Gurry 2004[], соль растворяется перед всасыванием, и только свободный метопролол является активным ингредиентом. Таким образом, если это утверждение верно, соль не должна влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препарата, и различия в эффективности лекарственных препаратов объясняются особенностями ретардных технологий. В большинстве исследований, которые проводились на раннем этапе, использовался метопролола тартрат. Именно эта соль показала эффективность метопролола в снижении смертности больных артериальной гипертензией и инфарктом миокарда. Позже появились метопролола сукцинат и метопролола фумарат [11]. Соли обеспечивают разную фармакокинетику и изменяют скорость всасывания препарата в кровь. Однако эффективность препарата обуславливается плазменной концентрацией метопролола. Поэтому разработка ретардных технологий позволяет нивелировать эффект соли.

Исследования, проведенные на здоровых добровольцах, показали, что применение ретардной технологии OROS, содержащей метопролола фумарат, при-

Таблица 2

Фармакокинетические характеристики препаратов метопролола с различной системой доставки лекарственного вещества

Параметр	MET CR/XL 100 № (метопролола сукцинат)	MET 100 I (метопролола тартрат)	MET SR 100 i (метопролола тартрат)
C max (nmol/L)	136-163	722	207
T max (h)	3,2-7,3	1,3	2,8
C min (nmol/L*h)	40-67	24	12
AUC (24) (nmol/L*h)	1994-3068	4645	2184
Коэффициент флюктуации (%)	79-125	470	231

Примечания: № метопролол 100 мг в форме с контролируемым высвобождением CR/XL; I метопролол 100 мг обычного высвобождения; i метопролол 100 мг в форме с замедленным высвобождением.

водит к достижению относительно стабильных плазменных концентраций при однократном ежедневном приеме лекарственной формы метопролола – ER/OROS [12,13]. Sandberg et al. (1993) была доказана биологическая эквивалентность метопролола ER/ZOK и метопролола ER/OROS [14].

Подтверждением приоритетного значения концентрации метопролола в крови в реализации его клинических эффектов являются результаты многочисленных крупных клинических исследований по оценке эффективности применения метопролола тартрата и колоссальный опыт длительного применения препарата в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, согласно результатам J.Herlitz et al.(1999), при оценке влияния на смертность больных, перенесших инфаркт миокарда, двух солей метопролола сукцината и тартрата, было выявлено, что независимо от соли, метопролол снижал смертность после инфаркта миокарда на 34 % ($p < 0,001$) [14].

Эти данные стали предпосылкой для разработки de novo ретардной формы метопролола тартрата (Эгиллок Ретард), в основе которой лежит технология CD/ERT – Controlled Delivery/Extended Release Tablets – с контролируемым, длительным высвобождением лекарственного вещества. Действующим веществом препарата является соль винной кислоты – метопролола тартрат, превращающая липофильную молекулу метопролола в растворимое основание. Цель разработки состояла в том, чтобы создать такую ретардную форму метопролола тартрата, которая бы имела in vivo сопоставимые фармакокинетические свойства с ранее произведенной формой метопролола сукцината с контролируемым высвобождением (Беталок ЗОК). Однако, в отличие от использованной в производстве Беталока ЗОК технологии прессования сферических гранул, содержащих активное вещество, форма метопролола тартрата с замедленным высвобождением -Эгиллок Ретард- создана на основе матричных технологий как монолитная структура. Матрице-образующее вещество составляет окись полиэтилена, именно этот агент контролирует высво-

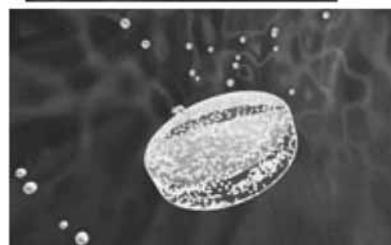
бождение препарата в водной среде. В контакте с водой действующее вещество растворяется и диффундирует через гелевый слой, образовавшийся в таблетке. Таким образом, степень высвобождения метопролола зависит от степени набухания полимера и эрозии таблеток (рис).

Доказательная база клинических исследований метопролола. Доказательства эффективности метопролола тартрата в снижении смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском были получены в различных исследованиях: MAPHY, GMT, SMT, MIAMI, MDC [15-19].

В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) была проведена оценка влияния метопролола и диуретиков на общую смертность у пациентов с артериальной гипертензией. 3234 мужчин в возрасте 40-64 лет в течение 5 лет получали лечение метопрололом ($n=1609$) или гидрохлортиазидом ($n=1625$). В результате проведенного исследования было выявлено, что общая смертность у пациентов в группе с метопрололом была на 48 % ниже, чем в группе, получавшей диуретики. Кроме того, метопролол на 24% предупреждал риск развития коронарных катастроф у больных с АГ и на 30% предотвращал развитие внезапной смерти [15].



гелевая оболочка способствует равномерно набуханию матрицы



набухающая полимерная матрица медленно высвобождает гранулы с метопрололом (технология медленного высвобождения обеспечивает стойкий уровень активного вещества в плазме в течение суток).

В двойном слепом, плацебо- контролируемом исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial) проводилась оценка влияния метопролола на летальность и частоту возникновения желудочковых аритмий после инфаркта миокарда. В исследование был включен 301 пациент с острым инфарктом миокарда в возрасте до 70 лет; 154 пациента получали метопролол в дозе 150 мг в сутки, 147 больных – получали плацебо. Наблюдение осуществлялось с 11 по 18 день от начала инфаркта миокарда с последующими 3 годами лечения метопрололом. В результате проводимого лечения было выявлено, что метопролол снижал смертность от всех причин за 3 года на 34%, а от ИБС – на 23% в сравнении с плацебо [16].

В исследовании GMT (Goteborg Metoprolol Trial) оценивалось влияние метопролола тартрата на величину инфаркта миокарда и частоту возникновения желудочковых аритмий. 1395 пациентов с острым инфарктом миокарда в возрасте 47–75 лет получали лечение метопрололом. Начальная доза препарата составила 15 мг в/в, в течение первых двух суток по 50 мг каждые 6 часов с увеличением дозы до 200 мг с 3-х суток. Длительность наблюдения составила 3 месяца. Метопролол на 50% снизил летальность среди пациентов высокого риска после инфаркта миокарда. Особенно эффективным метопролол был у больных с сердечной недостаточностью [17].

Исследование MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) было проведено с целью изучения влияния метопролола на смертность больных с первых 15 дней от начала заболевания до 1 года. 5778 пациентов с острым инфарктом миокарда (средний возраст 60 лет) были включены в двойное слепое, плацебо – контролируемое исследование. Согласно протоколу исследования, в первые сутки инфаркта миокарда 2877 пациентов получали метопролол в начальной дозе 15 мг в/в. В течение первых двух суток больные принимали препарат каждые 6 часов по 50 мг, а, начиная с 3-х суток, метопролол назначали по 200 мг в день. Проведенное исследование выявило, что метопролол в дозе 200 мг снижает смертность у больных с острым инфарктом миокарда и высоким риском осложнений на 29% [18].

MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group) стало первым крупным исследованием по изучению применения β -блокаторов у пациентов с ХСН. 383 пациента с фракцией выброса не более 20% (III–IV степень сердечной недостаточности) были разделены на две группы и получали метопролола тартрат в дозе 100–150 мг ($n=194$) или плацебо ($n=189$) в течение 18 месяцев. Через 18 месяцев лечения метопролол показал тенденцию к снижению летальности на 34% ($p=0,058$), достоверно снижал количество госпитализаций и улучшал качество жизни у пациентов с

дилатационной кардиомиопатией в сравнении с плацебо ($p=0,04$) [19].

Однако приведенные результаты крупных клинических исследований касаются обычной формы метопролола тартрата, для которой, как известно, характерен период полувыведения средней продолжительности. В то время как для ретардных форм – метопролола сукцината (CR) и метопролола тартрата (Эгилок ретард) – характерен улучшенный фармакокинетический профиль, что создает предпосылки для большей эффективности препарата в сравнении с обычной лекарственной формой.

Имеются многоцентровые исследования по изучению эффективности ретардной формой метопролола тартрата (Эгилок ретард). В ряде исследований оценивалась антигипертензивная эффективность метопролола ретард в сравнении с традиционными таблетками метопролола и в сравнении с ателололом.

В исследовании Carruthers et al. (1990), было включено 78 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией в возрасте от 31 до 72 лет. Согласно протоколу было запланировано мультицентровое, рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с 4-недельным слепым периодом. После 6 недель плацебо пациенты получали либо метопролол ретард в дозе 100 мг однократно в сутки, либо обычный метопролол по 50 мг x 2 раза/сутки в течение 8 недель. Клиническая эффективность оценивалась по достижению целевого уровня АД. В результате лечения было установлено, что по эффективности Эгилок ретард в дозе 100 мг однократно в сутки идентичен обычному эгилоку в дозе 50 мг дважды в сутки [20].

В исследовании по изучению сравнительной эффективности метопролола ретарда и ателолола с участием 192 пациентов с мягкой и умеренной АГ в возрасте от 35 до 65 лет было выявлено, что метопролол ретард в 89% случаях приводил к нормализации уровня целевого АД, в то время как ателолол – только в 74% [21].

В перекрестном рандомизированном исследовании у 30 больных артериальной гипертонией сравнивалась эффективность двух форм метопролола пролонгированного действия – тартрата (Эгилок-ретард) и сукцината (Беталок-ЗОК). Длительность поочередного применения их составляла 6 недель, дозы – 50–100 мг один раз в сутки, перерыв между двумя фазами исследования – 10–14 дней. После 6-недельной терапии Эгилоком-ретард и Беталокком-ЗОК систолическое АД снизилось на 15,7 и 15,2 мм рт. ст. соответственно, диастолическое – на 8,0 и 4,5 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – на 4,1 и 4,3 в минуту. Различия в эффективности двух препаратов оказались недостоверными. Целевого АД удалось достичь у 56 и 48% больных, получавших Эгилок-ретард и Беталок-

ЗОК, соответственно. Частота нежелательных явлений была выше при лечении метопролола сукцинатом ($p=0,003$), хотя все они были несерьезными. Таким образом, по эффективности и безопасности Эгиллок-ретард у больных артериальной гипертензией не отличался от метопролола сукцината пролонгированного действия [22].

Заключение

Вопрос о роли соли в составе препарата остается предметом научных дискуссий. Однако действующим веществом препаратов метопролола в виде различных солей является исключительно метопролол, и лишь его фармакокинетические параметры определяют фармакодинамический эффект препарата. Эффективность метопролола тартрата по влиянию на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний была показана в ряде крупных плацебо-контролируемых исследований и не вызывает сомнений. Основным недостатком обычного метопролола тартрата является относительно короткий период полувыведения, и это позволяет пред-

положить, что увеличение длительности его действия за счет ретардных технологий могло бы привести к дополнительному улучшению результатов лечения.

Таким образом, преимущества пролонгированных форм препаратов метопролола связаны как с особенностями фармакокинетического профиля, способствующего поддержанию равномерной концентрации препарата в крови, так и с более стабильным бета-блокирующим эффектом препаратов. В нативном состоянии соль метопролола влияет на скорость всасывания и определяет фармакокинетические характеристики препарата, однако использование ретардных технологий с длительным высвобождением лекарственного вещества позволяет модифицировать фармакокинетический профиль метопролола тартрата (Эгиллок ретард) и нивелировать роль соли. Это создает значительные перспективы для дальнейших исследований в области ретардных технологий для повышения эффективности медикаментозного лечения и улучшения контроля за течением сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Theeuwes F. Elementary osmotic pump// J Pharm. Sci. 1975;64,1987-1991
2. Corrigan O.I. The biopharmaceutical drug classification and drugs administered in extended release (ER) formulation// Adv. Exp. Med. Biol. 1997;423,111-128
3. Медведев О.С., Медведева Н.А. Hi-Tech таблетки – почему и зачем?// Трудный пациент. 2005; №6.
4. A.Sandberg, MSc, B.Abrahamsson, C.-G.Regardh et al. Pharmacokinetic and Biopharmaceutical Aspects of Once Daily Treatment with metoprolol CR/ZOK: A Review Article // J Clin Pharmacol 1990; 30: S2-S16
5. Lee YT, Liao, Wong EC et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and controlled release formulation of metoprolol in healthy Chinese subjects.
6. Johnsson G, Jordo L, Lundborg P, et al. Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release (Durules) and ordinary tablets in healthy volunteers
7. Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets// Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl): S9
8. Hogan JE. Hydroxypropyl methylcellulose sustained release technology// Drug Dev Ind Pharm. 1989;15(27):975-999.
9. A. Prakash, A. Markham Metoprolol: A Review of its Use in Chronic Heart failure// Drugs 2000 Sep; 60(3): 647-678.
10. Lucker P, Moore G, Wiselgren I, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses// J Clin Pharmacol 1990; 30 (Suppl): S17-27.
11. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ProlongER») // Российский кардиологический журнал, 2006, №2(58), 67-72.
12. Warrington SJ, Barclay SP, John VA. et al. Comparison of single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two metoprolol Oros systems with different initial zero-order release rates// Br J Clin Pharmacol. 1985;19 Suppl 2:225S-230S.
13. Sandberg A, Abrahamsson B, Svenheden A. et al. Steady-state bioavailability and day-to-day variability of a multiple-unit (CR/ZOK) and a single-unit (OROS) delivery system of metoprolol after once-daily dosing// Pharm Res 1993 Jan;10(1):28-34.
14. J.Herlitz, M.Dellborg, B.Karlson et al. Similar Risk Reduction of Death of Extended-Release metoprolol Once Daily and Immediate-Release Metoprolol Twice Daily During 5 Years After Myocardial Infarction// Cardiovasc Drugs and Therapy 1999;13:127-135.
15. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study// Am J Hypertens 1991; 4: 151-8.
16. Stockholm Metoprolol Trial// J Am Coll Cardiol 1985.
17. Hjalmarson et al. Goteborg Metoprolol Trial// Am. J. Cardiol 1997;13:40J-44J.
18. MIAMI Metoprolol In Acute Myocardial Infarction //Eur. Heart. J. 1985;6:199.
19. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group [see comments] // Lancet -1993;342:1441-6.
20. Carruthers, R Shearer, W Taylor, and M Moore A comparison of a controlled release (CR/ZOK) formulation of metoprolol, once daily, with conventional metoprolol tablets, twice daily, in mild to moderate hypertension// J Clin Pharmacol 1990 30: 61.
21. Klein G, Berger J, Olsson G. A double-blind comparison of metoprolol CR/ZOK 50 mg and atenolol 50 mg once daily for uncomplicated hypertension// J Clin Pharmacol 1990;30: S72-S77.
22. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Л. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгиллок ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ZOK у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005, 3, 35-40.

Поступила 10/04-2007