

FARMAKODINAMIKA E KRAHASUAR E DY FORMULIMEVE ORALE ME ÇLIRIM TË MENJËHERSHËM TË PROPRANOLOLIT NË VULLNETARË TË SHËNDETSHËM

LEONARD DEDA, GËZIM BOÇARI, EDI GRABOCKA, FLORA MANDRO*

Summary

COMPARATIVE PHARMACODYNAMICS OF TWO IMMEDIATE-RELEASE ORAL FORMULATIONS OF PROPRANOLOL IN HEALTHY VOLUNTEERS

Aims: Assessment of the therapeutic equivalence of two immediate-release propranolol tablets (Propranolol 40 mg, Profarma, and PropranolEM 40 mg, Euromedica) using their pharmacodynamic parameters.

Methods: Pharmacodynamic parameters (heart rate and arterial pressure) were measured every 30 minutes up to 3 hours post administration of both formulations, in a double blind, single dose, crossover study, in 20 healthy individuals.

Results: Propranolol administration maximally reduced the heart rate at rest by 15.2 bpm at 2.5h, and, after moderate effort, by 20 bpm at 1.5h. Maximal arterial pressure reduction was 10.2 mmHg for the systolic (at 2.5h) and 7.9 mmHg for the diastolic (at 2h).

PropranolEM tablets caused a maximal reduction in heart rate at rest by 13.5 bpm at 1.5h, and, after moderate effort, by 14.6 bpm at 2.5h. After PropranolEM administration maximal arterial pressure reduction was observed at 2h (6.6 mmHg for the systolic and 5.0 mmHg for the diastolic).

Conclusions: Both formulations caused a statistically significant reduction of the heart rate and blood pressure as compared to the respective baseline (predose) values. No significant changes ($p < 0.05$) were observed between two formulations in relation to the pharmacodynamic parameters under study. Authors conclude that the similarity of time-effect profiles of both formulations supports their therapeutic equivalence.

Antagonistët e receptorëve beta-adrenergjikë kanë gjetur përdorim shumë të gjërë në trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare të tilla si hipertensioni arterial, sëmundja ishemike e zemrës dhe aritmitë (1,2,3). Propranololi konsiderohet prototipi i antagonistëve jo selektivë të receptorëve beta-adrenergjikë. Ndonëse vërehet një preferencë drejt përdorimit të barnave që veprojnë në mënyrë përzgjedhëse në zemër (p.sh atenolol) propranololi

vazhdon të përdoret intensivisht prej shumë vitesh. Gjatë trajtimit kronik mund të ndodhë që pacienti të përdorë ekuivalentë farmaceutikë të ndryshëm të propranololit, gjë që shtrën nevojën e vlerësimit të shkëmbyeshmërisë terapeutike të tyre. Studimet farmakokinetike, ndonëse përdoren intensivisht, mund të mos jenë mjeti më i përshtatshëm për vlerësimin e shkëmbyeshmërisë terapeutike në rastin e antagonistëve të receptorëve beta-

* Dërguar në Redaksi në 10 Shtator 2003, miratuar për botim në 20 Shtator 2003.

Nga Departamenti i Lëndëve Biomjekësore dhe Eksperimentale i Fakultetit të Mjekësisë.

Adresa për letërkëmbim: Deda L.: Departamenti i Lëndëve Biomjekësore dhe Eksperimentale i Fakultetit të Mjekësisë

adrenergjikë pasi dihet që përqendrimet plazmatike të tyre nuk janë një parashikues i besueshëm i veprimeve kardiovaskulare (1,3) dhe variabiliteti i parametrave farmakokinetikë ndërmjet subjekteve është i theksuar (3,4).

Në këtë studim vlerësohet performanca e dy formulimeve të propranololit duke u mbështetur në ndryshimet akute hemodinamike (frekuencë kardiake dhe presion arterial), që vërehen në vullnetarë të shëndetshëm, pas administrimit nga goja të dozave të njëjta.

Materiali dhe metoda

Medikamentet

Tabletat me çlirim të menjëhershëm të propranololit, propranolol (Profarma) dhe propranolEM (Euromedica), secila 40 mg, u morrën në mënyrë të rastësishme në treg.

Pacientët

Studimi u krye në 20 vullnetarë të shëndetshëm (8 meshkuj dhe 12 femra), jo pirës të duhanit. Vullnetarët u ndanë në mënyrë të rastësishme në dy grupe me nga 10 pjesëtarë secili. Mesataret dhe gabimi standart, për moshën dhe peshën, ishin respektivisht: grupi i parë 21 ± 0.2 vjeç dhe 58.7 ± 3.2 kg, grupi i dytë 20.9 ± 0.2 vjeç dhe 57.2 ± 2.7 kg. Pacientët ishin klinikisht të shëndetshëm, vlerat laboratorike të rutinës dhe parametrat e EKG standarte (12 lidhje) ishin brënda normës.

Vullnetarët nuk u lejuan të marrin medikamente të tjera (përjashtë paracetamol) 1 javë përpara fillimit dhe gjatë gjithë kohës së studimit. Ditët e studimit vullnetarët ishin esëll dhe nuk u lejuan të pinin lëngje të tjera përveç ujit. Në secilën ditë të studimit, secili vullnetar morri 1 tabletë propranolol (40 mg) të shoqëruar me 200 mL ujë.

Modeli i studimit

Studimi u planifikua dhe u realizua si një studim i rastësishëm (randomized), dyfish i verbër (double-blind), i kryqëzuar (crossover), i balancuar, me dy periudha dhe dy sekuenca. Grupit të parë, në periudhën e parë iu administruan tableta propranolEM, ndërsa grupit të dytë tableta propranolol. Në periudhën e dytë, pas një kohe shplarje (wash out period) prej 7 ditësh, grupit të parë iu administruan tableta propranolol, ndërsa grupit të dytë tableta propranol EM.

Analiza farmakodinamike

Parametrat farmakodinamikë të matur ishin frekuenca kardiake (qetësi dhe efort), presioni arterial sistolik dhe diastolik (qetësi). Eforti fizik, i shkallës së lehtë, por i menjëhershëm, u realizua duke kryer 10 ulje-ngritje përgjatë 10 sekondave. Frekuenca kardiake u mat duke palpuar pulsën në

arterien karotide përgjatë 1 minute. Vlerat e presionit ishin mesatarja e dy matjeve të njëpasnjëshme, të kryera në pozicionin ulur, nëpërmjet një sfigmomanometri me zhivë. Matjet u kryen para marrjes së tabletave (vlerat bazë) dhe më pas në minutat 30, 60, 90, 120, 150 dhe 180.

Analiza statistikore

Të gjitha vlerat, për secilin parametër të secilit formulim, u krahasuan midis tyre nëpërmjet testit të Friedman për të gjetur shmangiet sinjifikative nga vlerat bazë dhe ndërmjet vlerave të përfutuara në minuata të ndryshme. Të gjitha vlerat, sipas kohës respektive, për secilin parametër të formulimeve, u krahasuan midis tyre nëpërmjet testit të Mann-Whitney U për të gjetur shmangiet sinjifikative ndërmjet tyre. Hipotezat u testuan në një nivel sinjifikance $p = 0.05$.

Rezultatet

Pas marrjes së propranolol u vërejt një pakësim statistikisht sinjifikativ i frekuencës kardiake, si në qetësi ashtu edhe në efort, përkundrajt vlerës bazë, që në minutën e 30-të (rënie në 91.4% dhe 87.3% të vlerave bazë). Frekuenca kardiake pëson një ulje të mëtejshme të rëndësishme 1 orë pas administrimit dhe mbetet pa ndryshime statistikisht të rëndësishme deri në orën e 3-të (shih tabelën nr.1 dhe grafikët nr.1 dhe 2). Ndryshimet më të shprehura të frekuencës kardiake në qetësi vërehen në orën 2.5 (pakësim në 80.3% të vlerës bazë ose me 15.2 rrahje/min), ndërsa në efort në orën 1.5 (pakësim në 79% e vlerës bazë ose me 20 rrahje/min).

Një pakësim statistikisht sinjifikativ i presionit arterial sistolik dhe diastolik vërehet respektivisht pas minutës së 60 dhe 30, dhe ruhet përgjatë gjithë intervalit të studimit (deri në orën e 3-të). Rënia maksimale e presionit arterial sistolik (në 90.2% të vlerave bazë ose me 10.2 mmHg) vërehet në orën 2.5, ndërsa e presionit arterial diastolik (në 88.7% të vlerave bazë ose me 7.9 mmHg) në orën 2.

Pas administrimit të një tablete propranolEM u vërejt një pakësim statistikisht sinjifikativ i frekuencës kardiake, si në qetësi ashtu edhe në efort, përkundrajt vlerave bazë, që në minutën e 30-të (rënie në 91.4% dhe 87.3% të vlerave bazë). Frekuenca kardiake në qetësi pëson një ulje të mëtejshme të rëndësishme në intervalin 1.5–2.5 orë pas administrimit (shih tabelën nr.2 dhe grafikët nr.3 dhe 4). Ndryshimet më të shprehura të frekuencës kardiake në qetësi vërehen në orën 1.5 (pakësim në 82.7% të vlerës bazë ose me 13.5 rrahje/min), ndërsa në efort në orën 2.5 (pakësim në 84.0% e vlerës bazë ose me 14.6 rrahje/min).

Tabela nr.1 – Parametrat farmakodinamikë (Mes±GS) – formulimi Propranolol

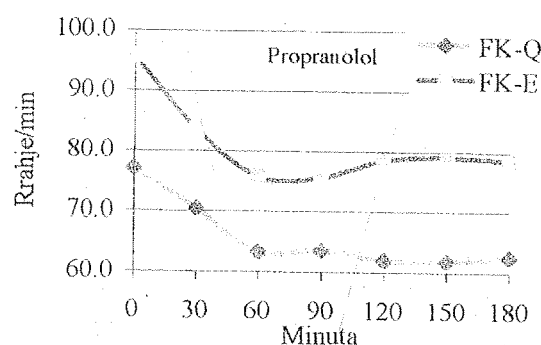
Koha (minuta)	FK-Q	FK-E	TAS	TAD
0	77.1±1.39	95.7±1.9	105.0±2.6	69.9±1.3
30	70.5±1.58 *	83.5±3.1*	104.6±3.2	68.3±2.0*
60	63.4±1.26*+	75.8±2.5*+	102.4±3.0*	67.3±1.9*
90	63.6±1.37*+	75.7±2.3*+	95.5±2.2*+	63.3±1.5*+\$
120	62.0±1.99*+	78.6±3.0*+	96.2±2.6*+	62.0±1.4*+\$
150	61.9±2.08*+	79.1±2.3*+	94.8±2.5*+\$	64.2±2.6*+\$
180	62.6±2.08*+	78.6±2.7*+	97.1±2.5*+	65.5±2.4*+

FK-Q frekuenca kardiace qetësi, FK-E frekuenca kardiace efortt, TAS presioni arterial sistolik, TAD presioni arterial diastolik

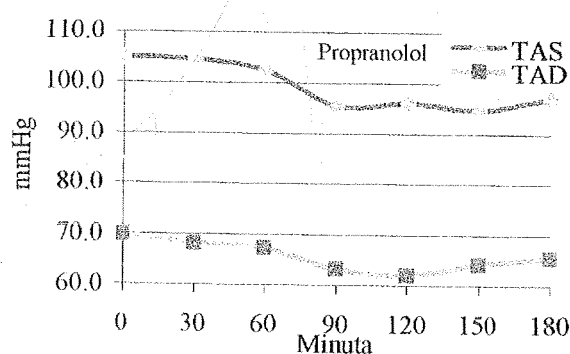
* ndryshim sinjifikativ nga minuta 0

+ ndryshim sinjifikativ nga minuta 30

\$ ndryshim sinjifikativ nga minuta 60



Grafiku nr.1



Grafiku nr.2

Tabela nr.2 – Parametrat farmakodinamikë (Mes±GS) – formulimi Propranolem

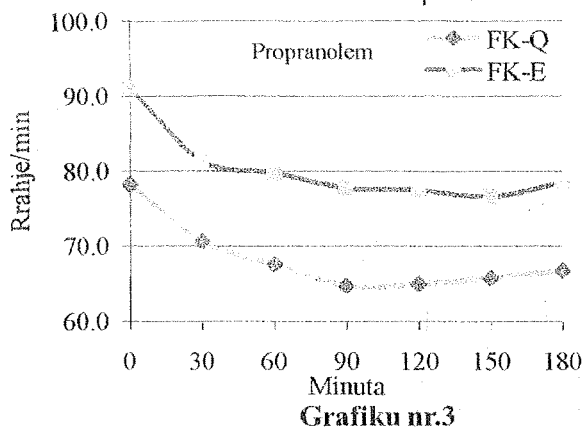
Koha (minuta)	FK-Q	FK-E	TAS	TAD
0	78.2±2.0	91.2±2.0	104.4±2.4	68.2±1.6
30	70.7±2.6*	81.4±2.3*	105.1±3.9	70.2±2.5
60	67.6±2.4*	79.8±2.3*	103.1±3.7	66.8±2.6
90	64.7±2.1*+\$	77.8±1.7*	101.2±3.6*	66.4±2.3
120	65.0±2.5*+\$	77.5±2.3*	97.8±3.4*	63.2±1.5*+
150	65.7±2.4*+\$	76.6±2.2*	98.0±3.3	64.5±1.8*+
180	66.8±2.2*	78.5±1.9*	99.9±2.8	65.4±2.2*+

FK-Q frekuenca kardiace qetësi, FK-E frekuenca kardiace efortt, TAS presioni arterial sistolik, TAD presioni arterial diastolik

* ndryshim sinjifikativ nga minuta 0

+ ndryshim sinjifikativ nga minuta 30

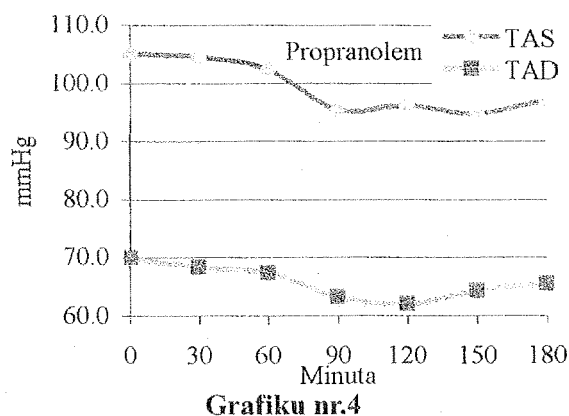
\$ ndryshim sinjifikativ nga minuta 60



Grafiku nr.3

Presioni arterial sistolik pëson një pakësim statistikisht sinjifikativ, krahasuar me vlerën bazë vetëm gjatë intervalit 120–150 minuta, pas administrimit. Pakësimi statistikisht sinjifikativ i presionit arterial diastolik (përkundrejt vlerave bazë dhe minutës 30) vërehet pas minutës së 120, dhe ruhet deri në orën e 3-të. Rënia maksimale e presionit arterial sistolik (6.6 mmHg) vërehet në orën 2, ndërsa e presionit arterial diastolik (5.0 mmHg) gjithashtu në orën 2.

Sipërfaqja nën kurbën efekt-kohë për parametrin “frekuenca kardiake në qetësi” për



Grafiku nr.4

formulimin propranolol u gjet $AUC_{0-3} = 195.6 \pm 15.3$, ndërsa për formulimin propranolol $AUC_{0-3} = 203 \pm 17.1$. Ndërmjet formulimeve nuk u gjetën ndryshime statistikisht sinjifikative (sipas testit të Mann-Whitney U).

Sipërfaqja nën kurbën efekt-kohë për parametrin “frekuenca kardiake në efort” për formulimin propranolol u gjet $AUC_{0-3} = 239.8 \pm 26.3$, ndërsa për formulimin Propranolol $AUC_{0-3} = 238.9 \pm 20.6$. Midis formulimeve nuk u gjetën ndryshime statistikisht sinjifikative (sipas testit të Mann-Whitney U).

Tabela nr.3 - Raporti i mesatareve aritmetike për parametrat e ndryshëm, sipas minutave përkatëse, për produktet PROPRANOLEM dhe PROPRANOLOL

Parametri	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
FK-Q	101.5%	100.3%	106.5% (*)	101.7%	104.8%	106.1%	106.6%
FK-E	95.2%	97.5%	105.2%	102.8%	98.7%	96.8%	99.9%
TAS	99.4%	100.5%	100.7%	106.0%	101.7%	103.4%	102.9%
TAD	97.6%	102.8%	99.3%	104.9%	101.9%	100.4%	99.8%

(*) Diferencë statistikisht sinjifikative ($p < 0.05$) sipas testit të Mann-Whitney U

Diskutim dhe përfundime

Propranololi është bllokues jo selektiv i receptorëve beta-adrenergjikë. Efektet kryesore kardiovaskulare të tij - ulja e frekuencës kardiake dhe e fuqisë kontraktuese të miokardit - janë pasojë e bllokimit të receptorëve beta 1, ndërsa ulja e presionit arterial realizohet me mekanizëm më kompleks dhe jo plotësisht të njohur.

Propranololi përthithet pothuajse plotësisht nga trakti tretës, por ndërkohë ai i nënshtrohet intensivisht metabolimit presistemik (efekti i kalimit të parë në hepar). Përqendrimet plazmatike maksimale arrihen 1-2 orë pas marrjes nga goja. Megjithatë përqendrimet plazmatike ndryshojnë shumë nga njëri individ në tjetrin (4).

Efektet farmakologjike mbi sistemin kardiovaskular ndikohen nga shumë faktorë si doza, koha e marrjes së barit, tonusi simpatik, shkalla e sforcimit fizik (efortit), popullata (raca), gjendja patologjike, etj.

Dhënia e një doze 10 mg i.v. shkakton një pakësim të menjëhershëm të frekuencës kardiake, ndërkohë që rënia e presionit arterial vërehet pas 2 orësh. Marrja e dozave 40-320 mg nga goja shkaktojnë një pakësim të frekuencës dhe debitit kardial. Në qoftëse para trajtimit sforcimi fizik maksimal shkakton një rritje të frekuencës kardiake mbi 160 rrahje/minutë dhe të presionit arterial sistolik deri në 200 mmHg, marrja e dozave efektive të propranololit, për të njëjtën shkallë sforcimi nuk lejon

rritjen e frekuencës kardiake mbi 115 rrahje/minutë dhe të presionit arterial sistolik mbi 140 mmHg (3).

Dhënia e një doze të vetme nga goja prej 80 mg propranolol në vullnetarë të shëndetshëm, jo duhan pirës (mosha mesatare 43.2 vjeç) shkakton një pakësim sinjifikativ nga vlerat bazë të frekuencës kardiake (mesatarisht 13.7 rrahje/minutë), presionit arterial sistolik (mesatarisht 12.8 mmHg) dhe presionit arterial diastolik (mesatarisht 5.8 mmHg). Këto veprime janë më të shprehura 2-4 orë pas administrimit(4).

Një doze e vetme 1.8 mg/kg e dhënë nga goja në vullnetarë të shëndetshëm u gjet të shkaktonte një pakësim të frekuencës kardiake në qetësi në masën $17.8 \pm 0.5\%$ kur merret në orën 9.00 të mëngjesit dhe vetëm $12.1 \pm 2.4\%$ kur merret në orën 17.00. E njëjta doze, kur merret në orën 23.00 nuk shkakton pakësim të rëndësishëm të frekuencës kardiake (5).

Pas administrimit i.v të 0.2 mg/kg propranolol në pacientë me hipertiroidizëm vërehet një pakësim i frekuencës kardiake prej 13 ± 1.4 rrahje/minute (6).

Studimet gjithashtu kanë treguar se ekzistojnë diferenca në përgjigjen ndaj barnave betablokues ndërmjet racave dhe popullatave të ndryshme (7,8,9,10,11,12). Diferencat në përgjigje mund të jenë pasojë dallimeve farmakokinetike, sidomos në metabolimin hepatic të propranololit, dhe/ose e ndjeshmërisë së receptorëve beta-adrenergjikë

(p.sh popullata e bardhë është më e ndjeshme se ajo zezake).

Rezultatet e përfuara në studimin tonë janë përgjithësisht të krahasueshme me ato të gjetura në literaturë. Arritja e rezultateve të ngjashme duke përdorur doza më të vogla është në favor të hipotezës se popullata shqiptare është tepër e ndjeshme ndaj veprimit të beta-blokuesve, por një gjë e tillë kërkon studime të mëtejshme për tu konfirmuar.

Në rastin ideal, krahasimi ndërmjet dy formulimeve duhet të mbështetet në krahasimin ndërmjet profileve efekt-kohë të tyre (siç është bërë në rastin tone), por një gjë e tillë nuk përdoret shpesh në praktikë (13). Kjo për shkak se për shumicën e barnave matja e efektit është e pasaktë dhe e vështirë për tu shprehur nga ana sasiore. Në përgjithësi, variabiliteti i studimeve farmakokinetike është më i vogël se ai i studimeve farmakodinamike (14). Në literaturë gjenden studime, ku në krahasimin e dy formulimeve të beta-blokuesve të ndryshëm, përveç parametrave farmakokinetikë përdoren edhe parametrat farmakodinamikë (15, 16). Mbështetur në të dhënat e përfuara dhe analizën e tyre mund të arrihet në përfundimin se profilet efekt-kohë të parametrave kryesorë farmakodinamikë (frekuencë kardiake dhe presion arterial) për të dy formulimet e studiuar janë të ngjashme ndërmjet tyre dhe përbëjnë një të dhënë në favor të shkëmbyeshmërisë terapeutike të tyre në praktikën klinike.

BIBLIOGRAFIA

1. Physicians Desk Reference 1999; edition 53: 3307
2. Martindale The Complete Drug Reference 1999, 32 edition: 937
3. Therapeutic Drugs, edited by Colin Dollery, 1992; second volume: 272
4. Wojcicki J, Jaroszynska M. Biopharm Drug Disposition 2003; 24: 211-8
5. Ruiz-Vega H, Acosta-Urzuu LF. Proc west Pharmacol Soc 1998; 41: 71-2
6. Maciel Bc, Gallo L Jr. Clinical Science 1987; 72: 239-44
7. Rasool AH, Rahman AR. Int J Clin Pharmacol Ther. 2000 May; 38(5): 260-9
8. Venter CP, Joubert PH. J Cardiovasc Pharmacol. 1984 Mar-Apr; 6(2): 361-4
9. Johnson JA, Burlew BS. Clin Pharmacol Ther. 1992 May; 51(5): 495-500
10. Johnson JA, Burlew BS. J Cardiovasc Pharmacol. 1995 Jan; 25(1): 90-6
11. Sowinski KM, Burlew BS, Johnson. JA Clin Pharmacol Ther. 1995 Jun; 57(6): 678-83
12. Sowinski KM, Lima JJ, Burlew BS. Br J Clin Pharmacol. 1996 Sep; 42(3): 339-46
13. Karalis V, Macheras. P Eur J Pharmaceutical Sci May 2003; 19(1): 45-56
14. Levy G. Clin Pharmacol 1998; 34: 323-33
15. Biswas NR, Garg SK. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1989 Oct; 27(10): 515-9
16. Cuadrado A. Rodriguez A. Arzneimittelforschung 2002; 52(5): 371-8