

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-59-67

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ГЕНЕРИЧЕСКОГО ЦИКЛОСПОРИНА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Е.С. Столяревич^{1, 2}, С.В. Бадаева², Н.А. Томилина^{1, 2}, И.Г. Ким¹, Л.Ю. Артюхина^{1, 2}, Н.Д. Федорова², И.А. Бухарина²

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: сравнение биодоступности оригинального препарата циклоспорина (СуА) Сандиммуна Неорала и воспроизведенного препарата Экорала, их клинической эффективности и частоты побочных эффектов после трансплантации почки. **Материалы и методы.** Выполнено 319 фармакокинетических исследований у 197 реципиентов трансплантированной почки (ТП). У 42 из них выполнялось полное фармакокинетическое исследование, то есть определялась концентрация в крови СуА до приема и через 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 10 часов после приема препарата, причем в каждом случае сначала исследование проводилось на фоне Неорала, а затем через 2 недели после конверсии на Экорал в отношении 1:1. У 155 реципиентов было выполнено 235 укороченных фармакокинетических исследований на фоне приема Неорала (в 75 случаях) либо генерического препарата Экорал (у 160 человек) с определением концентрации в крови СуА до приема, через 1, 2 и 3 часа после приема. Оценивались основные фармакокинетические показатели: уровень СуА в крови до приема препарата (C_0), пиковая концентрация (C_{max}), время достижения пика (T_{max}), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC). AUC рассчитывалась по методу трапеции (в полном фармакокинетическом исследовании) либо по формуле Gaspari (в укороченном). Для оценки клинической эффективности проанализированы отдаленные (в течение 12 месяцев после исследования) результаты наблюдения с оценкой функции трансплантата, частоты острого отторжения, однолетней выживаемости трансплантата и «бессобытийной» выживаемости, под которой понимали отсутствие признаков развивающейся дисфункции ТП, отторжения, побочных эффектов или смерти реципиента. **Результаты.** Основные фармакокинетические параметры значимо не различались после приема Неорала и Экорала как в полном (C_{max} 1036 vs 931 нг/мл и AUC 4265 vs. 4204 нг/мл/ч), так и в укороченном исследовании (813 vs 741 нг/мл и 3834 vs. 3670 нг/мл/ч соответственно). Частота дисфункции трансплантата в этих группах также значимо не различалась (8% на Неорале vs 5% на Экорале), однако обратила на себя внимание тенденция к более частому отторжению на фоне Экорала (7% vs 0), что нашло отражение в более низкой «бессобытийной» выживаемости в этой подгруппе реципиентов (94 и 88% соответственно, $p < 0,05$). При этом выживаемость трансплантатов через год после исследования на фоне Неорала и Экорала была сопоставимой (94 и 99% соответственно). **Заключение.** Наши данные позволяют предположить, что при совпадении по важнейшим фармакокинетическим параметрам (C_{max} , T_{max} , AUC) между генериком Экоралом и Сандиммуном возможны некоторые различия по клинической эффективности. Этот вопрос, однако, требует дальнейшего специального изучения.

Ключевые слова: трансплантация почки, фармакокинетическое исследование, Циклоспорин А, воспроизведенные препараты, биоэквивалентность.

Для корреспонденции: Столяревич Екатерина Сергеевна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, 3. Тел. (499) 196-19-51. E-mail: stolyarevich@yandex.ru.

For correspondence: Stolyarevich Ekaterina Sergeevna. Address: 123182, Moscow, Pekhotnaya st., 3. Tel. (499) 196-19-51. E-mail: stolyarevich@yandex.ru.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOEQUIVALENCE, CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF GENERIC VERSUS ORIGINAL CYCLOSPORINE AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

E.S. Stolyarevich^{1, 2}, S.V. Badaeva², N.A. Tomilina^{1, 2}, I.G. Kim¹, L.Y. Artyukhina^{1, 2}, N.D. Fedorova², I.A. Bukharina²

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, Москва, Российская Федерация

The aim of the study was the evaluation of pharmacokinetic parameters and clinical efficacy of generic cyclosporine (Ecoral) and Sandimmune Neoral. **Materials and methods**. The pharmacokinetic parameters of different cyclosporine formulations. In 197 kidney graft recipients 319 comprehensive pharmacokinetic studies were performed. In 42 patients received in consecutive order original and generic Cyclosporine in the same dosage the complete pharmacokinetic study was performed. AUC calculations based on dosing interval concentration values were fulfilled using linear trapezoidal rule. To evaluate clinical efficacy 235 short pharmacokinetic studies with concentration examination at 0, 1, 2 and 3 hours after taking Cyclosporine (C₀, C₁ C₂ and C₃) were performed in patients treated with Neoral (n = 75) or generic cyclosporine (n = 160). Clinical efficacy of generic cyclosporine was estimated by the prevalence of allograft dysfunction and biopsy proved acute rejection episodes as well as by one-years graft survival and events-free survival. The graft survival rate was calculated by Kaplan–Meyer method. **Results**. At 100–200 ng/ml maintenance concentration (estimated by C₀ concentration) pharmacokinetic parameters did not significantly differ according to Cyclosporine formulation in both complete or short pharmacokinetic studies: AUC-4265 vs. 4204 and 3834 vs. 3670 ng/ml/h respectively; (p > 0.05), C_{max} (1036 vs 931 and 813 vs 741 ng/ml respectively; (p > 0.05). Allograft dysfunction occurred in 5% of patients subjected to Neoral immunosuppression and in 8% of Equoral recipients (p > 0.05). However biopsy-proven acute rejection as a cause of graft dysfunction was seen only in patients receiving Ecoral (7% vs 0; p < 0.05). One-years graft survival rate did not differ between groups (99% and 94% in generic CyA and Neoral respectively; p > 0.05), whereas events-free graft survival was significantly lower in patients, receiving generic CyA than in Neoral group (88 vs 94% respectively; p = 0,03). **Conclusion**. Pharmacokinetic studies have shown the absorption profile of generic formulations Equoral do not differ significantly from that of Neoral. Prospective pilot trial demonstrated no difference between one-year graft survival or graft dysfunction rate, but lower events-free one-year graft survival as well as the tendency to higher acute rejection rate in patients treated with generics in comparison with those receiving Neoral should be noted. This issue is to be studied further.

Key words: kidney transplantation, pharmacokinetic study, Cyclosporine, Generic drugs, bioequivalence.

ВВЕДЕНИЕ

Аллотрансплантация почки является «золотым стандартом» и оптимальным методом заместительной терапии больных с терминальной стадией заболеваний почек. Успехи современной клинической трансплантологии определяются прежде всего достигнутым к настоящему времени прогрессом в области иммуносупрессии, направленной на профилактику отторжения аллотрансплантата, угрожающего функции трансплантированного органа на протяжении всего периода его существования в организме реципиента. Это определяет необходимость применения у указанной категории больных пожизненной иммуносупрессии, от эффективности и адекватности которой зависит результативность операции.

В настоящее время в подавляющем большинстве центров трансплантации мира, в том числе и в России, в качестве базисных иммунодепрессантов

применяются ингибиторы кальциневрина – циклоsporин и такролимус, которые обеспечили революционный прогресс в области органной трансплантации на рубеже 80–90-х годов XX столетия, но при этом требуют тщательного мониторинга их применения. Последнее определяется прежде всего тем, что оба класса препаратов относятся к препаратам с узким терапевтическим индексом, то есть характеризуются узким диапазоном различий между терапевтическими и токсическими концентрациями действующего вещества. Как следствие, относительно небольшие отклонения в дозе или концентрации последнего могут привести к недостаточной эффективности иммуносупрессии, что чревато активацией реакции отторжения, или к серьезным нежелательным побочным реакциям, важнейшее место среди которых занимает нефротоксический эффект. В связи с этим важнейшими условиями

применения ингибиторов кальциневрина является мониторинг концентрации действующего вещества в крови и при ее несоответствии установленным протоколам – коррекция дозы препарата, что и обеспечивает длительную стабильную удовлетворительную функцию аллотрансплантата.

В течение последнего десятилетия в практике клинической трансплантологии наряду с оригинальными препаратами циклоспорина и такролимуса повсеместно, в том числе и в России, начали применяться их генерические аналоги. С их появлением естественно встают вопросы не только их биоэквивалентности оригинальным препаратам, медицинской эффективности и безопасности, но также и их взаимозаменяемости и обращения. Ряд перечисленных вопросов остаются нерешенными, что вызывает серьезную озабоченность как трансплантологов, так и реципиентов аллогенных органов.

Важнейшим показателем при лекарственном мониторинге является C_0 , то есть концентрация препарата в пробе крови, взятой через 12 часов после приема его последней дозы (натощак). Ценность применения данного показателя для терапевтического лекарственного мониторинга базируется на его корреляции с системной экспозицией препарата, определяемой по площади под фармакокинетической кривой (AUC). Эта закономерность, однако, была доказана лишь для оригинального препарата и не может быть механически экстраполирована на его генерические аналоги, поскольку соотношение между AUC и C_0 является специфичным для каждого препарата.

По разработанным в России критериям препараты считаются биоэквивалентными, если изучаемые фармакокинетические параметры статистически не различаются более чем на 10% в ту или иную сторону (в соответствии с рекомендациями FDA для препаратов узкого терапевтического действия допускается интервал 90–110%). При этом исследования обычно выполняются с участием небольших групп здоровых добровольцев, а не целевых групп реципиентов аллогенных органов, при том что в реальной клинической практике на терапевтическую эффективность иммуносупрессанта могут влиять и другие факторы, не оцениваемые при установлении биоэквивалентности. К таким факторам относятся взаимодействия между лекарственными препаратами, влияние сроков после трансплантации и коморбидности, особенности генетики и метаболизма и другие.

В связи с этим Европейское общество трансплантологов (рекомендации 2009) полагает, что «демонстрация биоэквивалентности у здоровых добровольцев в соответствии со стандартными критериями не представляет собой достаточную доказательную базу для поддержки аллореципиентов почки генериками циклоспорина. До тех пор пока в нашем распоряжении не будет достаточного объема

клинических данных, пациент и врач, назначающий генерик, должны быть осведомлены о потенциальных различиях фармакокинетики и фармакодинамики, в том числе о вариабельности и влиянии пищи и последствиях таких различий» [1].

Хотя проведение полноценных многоцентровых исследований с целью оценки эффективности генерических аналогов иммуносупрессантов крайне затруднительно, прежде всего в связи с тем, что разные препараты-генерики используются не только в разных центрах, но зачастую и у одного пациента, тем не менее отдельные исследования показали, что биодоступность различных генериков циклоспорина может значительно отличаться от таковой оригинального препарата (в России Сандиммун Неорал). Так, оказалось, что при приеме таких широко применяемых препаратов, как генграф и гексал, а также препарата консупрен, изучавшегося нами ранее, показатели основных фармакокинетических параметров ниже, чем на фоне приема оригинального препарата [2–4]. Эти данные позволяют заключить, что в клинической практике Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоспорина различаются биодоступностью, то есть степенью абсорбции и скоростью, с которой циклоспорин абсорбируется из их фармацевтической формы, становясь доступным в месте действия препарата.

Поскольку циклоспорин (CyA) является высоко липофильным веществом, его всасывание зависит от целого ряда внешних факторов, таких как состояние печени и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), количество и свойства желчи, наличие пищи в ЖКТ и ряда других, естественно предположить, что различия в биодоступности препаратов CyA связаны прежде всего с различиями в их лекарственной форме. Было доказано, что лишь использование микроэмульсионной формы CyA позволяет нивелировать перечисленные эффекты, делая всасывание препарата стабильным и предсказуемым [5]. В то же время, по данным независимой экспертизы физико-химических характеристик препаратов CyA, проведенных в Брайтонском университете и на химическом факультете МГУ, препараты-генерики не соответствуют стандартным параметрам, установленным для микроэмульсии. Показано также, что при пероральном приеме немикроэмульсионной формы всасывание препарата не только снижается, но и резко увеличивается по своей вариабельности, так что количество всосавшегося препарата может варьировать от 5 до 90% [5]. При этом, как показали наши более ранние исследования, фармакокинетические кривые на фоне генериков имеют не только меньшую амплитуду по сравнению с неоралом, но и в значительной степени различаются между собой как по высоте пиков, так и по времени их достижения. При этом если на фоне неорала почти в 90% случаев максимальная концентрация (C_{max})

достигалась в течение первых 2 часов и ни в одном случае это время (T_{max}) не превышало 4 часов, то в условиях применения генериков время достижения C_{max} колебалось в диапазоне от 1 до 8 часов [6]. Таким образом, применение препаратов-генериков, не являющихся микроэмульсией, приводит к значительному увеличению интериндивидуальной вариабельности фармакокинетики циклоспорина, что не позволяет прогнозировать экспозицию препарата даже при адекватном его дозировании.

Другим важнейшим следствием применения немикроэмульсионных форм СуА является значительная интраиндивидуальная вариабельность фармакокинетики этих препаратов. Как уже было сказано выше, их всасывание зависит от целого ряда факторов, которые могут в большой степени различаться не только у разных больных, но и у одного и того же пациента в зависимости от приема пищи и состояния ЖКТ, что было убедительно доказано Kahan B.D. и соавт. еще в 1995 году [7].

В других работах этих же авторов было показано, что высокая вариабельность фармакокинетики небезразлична для судьбы трансплантата. В частности, хроническое отторжение трансплантата развивалось достоверно чаще у пациентов с высокой интраиндивидуальной вариабельностью: если у пациентов с низкой вариабельностью частота ХОТ не превышала 25%, то при высокой вариабельности она превышала 40% [8].

Анализ литературных данных, таким образом, позволяет заключить, что современные генерические препараты циклоспорина не во всех случаях могут обеспечить достаточную, адекватную иммуносупрессию как вследствие более низкой в сравнении с оригинальным препаратом биодоступности, так и в связи с большей интер- и интраиндивидуальной вариабельностью. Это, в свою очередь, чревато повышением риска острого отторжения [2], что неминуемо приводит к увеличению числа отдаленных потерь трансплантированного органа. Последнее, в частности, подтверждается результатами исследований Collaborative transplant study (CTS), согласно которым однолетняя выживаемость почечных трансплантатов на фоне приема препаратов-генериков составила 78 против 88% в условиях действия Неорала, и значимые различия в выживаемости трансплантатов между этими группами сохранялись на протяжении последующих 4 лет наблюдения [9].

Таким образом, анализ литературных данных выявляет значительные различия между препаратами-генериками и Сандиммуном Неоралом как по важнейшим фармакокинетическим параметрам (C_{max} , T_{max} , AUC), так и по клинической эффективности. Очевидно, что непредсказуемая фармакокинетика генериков циклоспорина требует существенно более тщательного контроля концентрации

препарата, а это не только ведет к дополнительным расходам на мониторинг, но и повышает риск развития осложнений, что неизбежно отрицательно сказывается и на стоимости лечения.

Цель исследования: сравнение биодоступности оригинального препарата циклоспорина (Сандиммун Неорал) и воспроизведенного препарата (Экорал), их клинической эффективности и частоты побочных эффектов после трансплантации почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование по оценке биоэквивалентности генерического препарата Экорал оригинальному препарату Сандиммун Неорал выполнялось в 2 этапа.

На первом этапе 42 реципиентам (17 женщин и 25 мужчин) с аллогенной трансплантированной почкой (АТП) было выполнено полное фармакокинетическое исследование.

Возраст реципиентов этой подгруппы находился в диапазоне от 23 до 67 лет и в среднем был равен 51 ± 9 лет. Срок после трансплантации на момент обследования составлял от одного года до 15 лет и в среднем составлял 76 ± 50 мес. Подавляющее большинство пациентов имело стабильную удовлетворительную функцию трансплантата. Только у 4 (9,5%) реципиентов имела место дисфункция трансплантата, которая характеризовалась уровнем креатинина сыворотки крови в пределах 150–190 мкмоль/л. Все пациенты исходно принимали Неорал.

Полное фармакокинетическое исследование включало определение концентрации в крови циклоспорина (СуА) натощак и далее через 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8, 10 и 12 часов после приема внутрь препарата циклоспорина.

После выполнения указанного полного фармакокинетического исследования на фоне Неорала все реципиенты были переведены на Экорал в соотношении 1:1, то есть при сохранении прежней дозы циклоспорина. Через 14 дней после начала приема Экорала полное фармакокинетическое исследование было повторено. Одновременно была прослежена динамика азотемических показателей крови, а также уровней АСТ, АЛТ, общего холестерина и клинического анализа крови.

Концентрацию циклоспорина в крови определяли иммуноферментным методом (Dimension RXL, Siemens). Биохимические показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi-902 (Roche), параметры клинического анализа крови – на аппарате ABX Pentra XL 80 (Horibamedical).

Трое пациентов досрочно прекратили исследование в связи с развитием нежелательных побочных явлений, о которых было сообщено в ФГУ «Науч-

ный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора. Ни один из пациентов не имел обострений желудочно-кишечных заболеваний либо диареи, которые могли бы повлиять на фармакокинетику циклоспорина.

Расчет площади под кинетической кривой (AUC) производился по правилу трапеции (AUC_{tr}). Результаты, полученные на фоне приема Неорала и Экорала, далее сопоставлялись по следующим основным фармакокинетическим параметрам:

C₀ – концентрация СуА через 12 часов после приема препарата;

C₂ – концентрация СуА через 2 часа после приема препарата;

C_{max} – максимальная концентрация СуА;

T_{max} – время достижения максимальной концентрации СуА;

AUC – площадь под кривой «концентрация–время»;

AP – профиль абсорбции (площадь под кривой «концентрация–время» в течение первых 4 часов после приема препарата).

На 2-м этапе 155 пациентам, получавшим терапию одним из препаратов циклоспорина, было выполнено 224 укороченных фармакокинетических исследований. Срок после АТП в этой подгруппе составлял от 1,5 до 283 мес. (в среднем 155,7 ± 150,8 мес.). Все пациенты получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую в качестве базисного иммуносупрессанта один из препаратов циклоспорина, причем во всех случаях первым препаратом циклоспорина был Неорал, с которого у 112 реципиентов выполнена конверсия на Экорал в отношении 1:1. 43 реципиента продолжали получать Неорал.

В процессе исследования в ряде случаев возникла необходимость подбора дозы, в связи с чем полное или укороченное фармакокинетическое исследование проводилось повторно.

При проведении укороченного фармакокинетического исследования использовалась формула Gaspari: $AUC(C_0 + C_1 + C_3) = 5,189 \times C_0 + 1,267 \times C_1 + 4,15 \times C_3 + 135,1$ [10], и полученные при этом показатели AUC сопоставлялись по подгруппам, выделенным в зависимости от применявшегося у них препарата циклоспорина.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Для оценки иммуносупрессивной эффективности исследованных препаратов оценивались частота морфологически верифицированных кризов отторжения и показатели уровня креатинина в сыворотке крови к концу периода наблюдения.

Методом Каплана–Мейера рассчитывалась также выживаемость реципиентов и трансплантатов с

момента исследования и конверсии на генерический препарат. «Почечную смерть» констатировали при уровне креатинина крови 0,5 ммоль/л и более. Кроме того, оценивали также и так называемую «бессобытийную» выживаемость, то есть отсутствие с момента конверсии на генерический препарат почечной смерти, развития отторжения либо отмены препарата.

Достоверность различий кривых актуариальной выживаемости (Каплан–Мейер) устанавливалась с помощью статистических тестов Logrank и Breslow. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования не выявили значимых различий основных фармакокинетических параметров для Экорала и Неорала (рис. 1). Соответственно, не различались исследуемые препараты и по показателю, отражающему общую экспозицию препарата, характеризуемую по площади под фармакокинетической кривой (AUC), независимо от метода определения последней. Так, AUC для Экорала составила 4204 ± 908 и практически оказалась равной AUC для Неорала 4265 ± 902 ($p = 0,6$).

Профиль абсорбции (площадь под кривой «концентрация–время» в течение первых четырех часов) после приема препаратов также значимо не различался и был равен 2556 ± 596 при приеме Неорала и 2457 ± 565 при приеме Экорала (табл. 1).

Таблица 1

Значения основных фармакокинетических параметров препаратов Неорал и Экорал

	AUC _{tr}	AUC по Gaspari	AUC 0-4*
Неорал (n = 39)	4265 ± 902	4159 ± 913	2556 ± 596
Экорал (n = 39)	4204 ± 908	4093 ± 818	2457 ± 565
p	0,6	0,6	0,3

Примечание. * AUC 0-4 – профиль абсорбции.

Таким образом, несмотря на то что Неорал является микроэмульсией, а Экорал – микродисперсией (рис. 2) и они имеют различный размер частиц лекарственного вещества, по профилю абсорбции различий нам выявить не удалось.

Для дальнейшей оценки биоэквивалентности помимо анализа графиков фармакокинетических кривых препаратов циклоспорина были сопоставлены также 90% доверительные интервалы найденных средних значений AUC. Для Неорала 90% ДИ находился в пределах 4021–4508, а для Экорала – в диапазоне 3958 – 4450 (рис. 3).

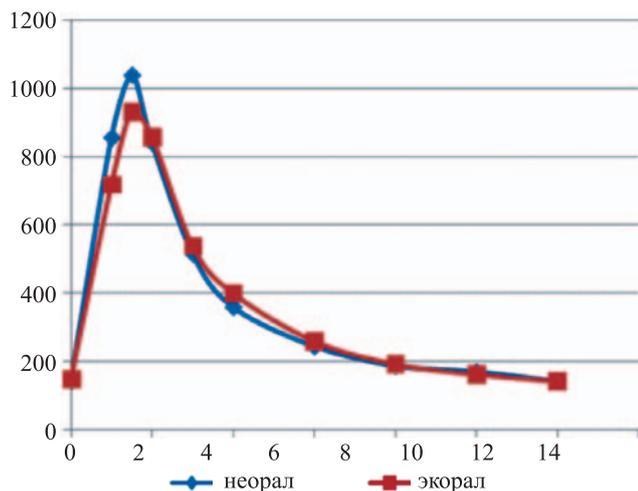


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили препаратов Неорал и Экорал

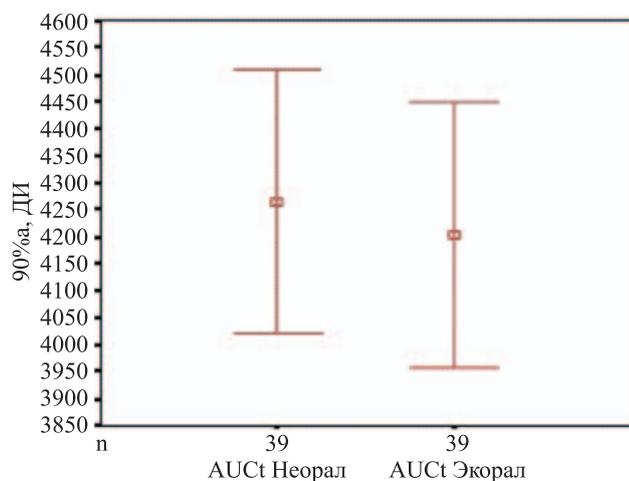


Рис. 3. Диаграмма средних значений и 90% доверительных интервалов AUCt для Неорала и Экорала

При этом оказалось, что 90% доверительный интервал для среднего значения AUC препарата Экорал (3958–4450 нг/мл/ч) соответствует допустимому пределу в 90–111% для препаратов с узким терапевтическим окном в сравнении с оригинальным препаратом (долженствующий уровень составляет от 3838 до 4734).

При анализе значений пиковой концентрации (C_{max}) и времени ее достижения (T_{max}) оказалось, что для обоих препаратов концентрация циклоsporина достигала максимума в среднем спустя полтора

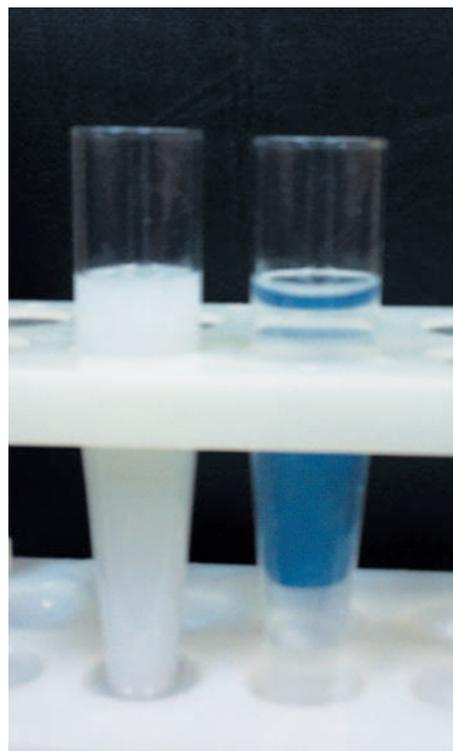


Рис. 2. Различия физико-химических свойств различных препаратов циклоsporина (Экорал – слева; Неорал – справа)

часа после приема, при этом показатель концентрации Неорала через 1,5 часа после приема был несколько выше аналогичного показателя при приеме Экорала (табл. 2). Однако эта разница (соответственно 1036 ± 309 нг/мл и 931 ± 322 нг/мл) не достигла достоверной значимости и была сомнительной ($p = 0,06$).

При сравнении максимальных значений концентрации циклоsporина (C_{max}) независимо от времени ее достижения, а также 90% доверительных интервалов для этого показателя мы получили следующие значения: C_{max} для Неорала составил 1135 ± 254 нг/мл (90% ДИ 1066–1203), а для Экорала – 1110 ± 278 нг/мл (90% ДИ 1035–1185).

Согласно существующим критериям, для признания препаратов биоэквивалентными необходимо, чтобы показатели 90% доверительного интервала для C_{max} Экорала находились в пределах 1021–1260 нг/мл. На представленной диаграмме (рис. 4) видно, что 90% доверительный интервал для среднего значения C_{max} препарата Экорал находится внутри указанных пределов биоэквивалентности.

Таблица 2

Динамика концентрации циклоsporина при исследовании Неорала и Экорала с указанием коэффициента достоверности различий

	C 0	C 1	C 1,5	C 2	C 3	C 4	C 6	C 8	C 10	C 12
Неорал	144	854	1036	839	515	359	245	188	171	142
Экорал	148	718	931	856	537	398	258	190	160	140
p	0,5	0,09	0,06	0,7	0,4	0,2	0,4	0,8	0,3	0,7

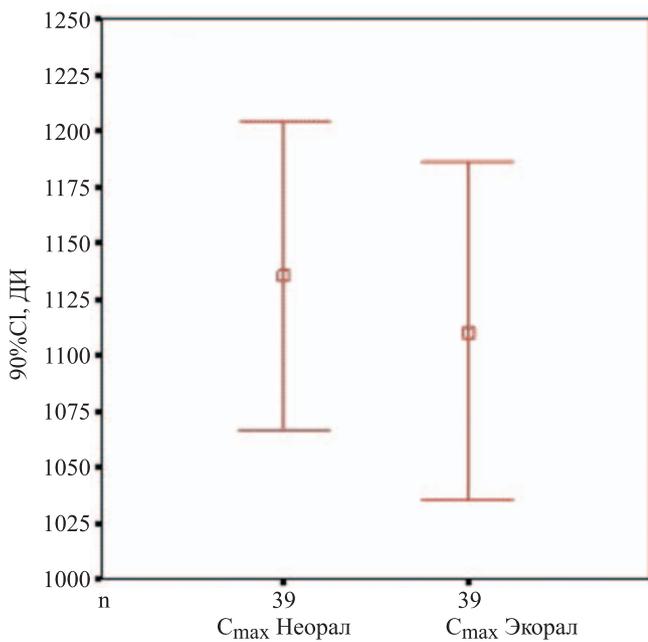
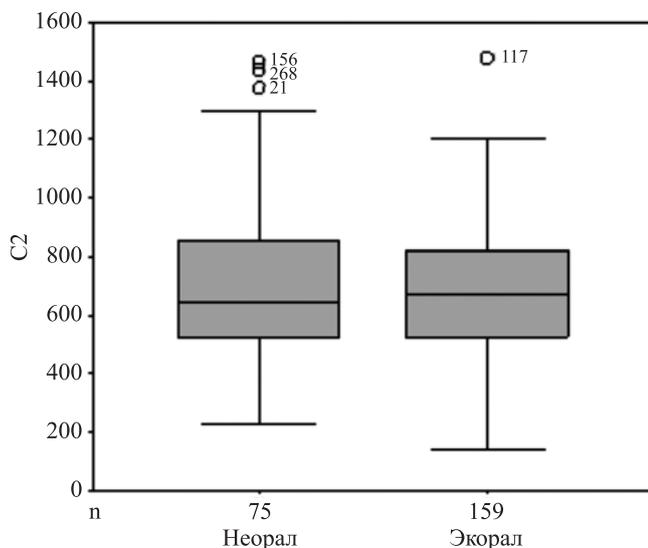


Рис. 4. Диаграмма средних значений C_{max} и 90% доверительные интервалы для Неорала и Экорала

У всех пациентов биохимические показатели крови и данные общего анализа крови к концу исследования, так же, как и к его началу, оставались в пределах нормы. Средний уровень креатинина составлял 114 ± 26 мкмоль/л, мочевины – $10,8 \pm 3,5$ ммоль/л, АЛТ – 24 ± 15 Ед, АСТ – 22 ± 9 Ед, общий холестерин – $5 \pm 1,1$ ммоль/л, гемоглобин – $128 \pm 16,7$ г/л, лейкоциты – $7,5 \pm 2,3 \times 10^9$ /л.

Таким образом, согласно полученным в данном фрагменте исследования результатам, препарат Экорал обеспечивает аналогичную биодоступность циклоспорина, что позволяет признать его биоэквивалентным Неоралу.



Учитывая полученные данные, а также принимая во внимание тесную корреляцию между значениями AUC, определенной методом трапеции и рассчитанной по формуле Gaspary [12], на следующем этапе были проанализированы данные укороченного фармакокинетического исследования у пациентов после АТП с определением концентрации СуА до приема, через 1, 2 и 3 часа после приема СуА и последующей оценкой средних показателей C₀, C₁, C₂ и AUC, рассчитанной по формуле Gaspary.

В процессе подбора дозы пациентам было выполнено 224 укороченных фармакокинетических исследования. При этом в большинстве случаев исследование проводилось один раз (в среднем было выполнено 1,47 фармакокинетических исследования в пересчете на 1 реципиента).

Средние значения фармакокинетических показателей после приема различных препаратов циклоспорина представлены в табл. 3. Фармакокинетика Экорала и в этой серии исследований значимо не отличалась от таковой для оригинального препарата. Ни для одного из исследуемых показателей различия не достигали статистической значимости (рис. 5).

Таблица 3

Средние значения фармакокинетических показателей после приема различных препаратов циклоспорина

Группы	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃	AUC
1 Неорал (n = 75)	139,6 ± 44,2	813,8 ± 405,2	701,7 ± 244,8	456,1 ± 171,5	3834,5 ± 1073,9
2 Экорал (n = 160)	134,9 ± 33,5	741,2 ± 425,3	675,0 ± 232,8	447,9 ± 159,5	3669,9 ± 1013,6

Примечание. p < 0,05 – в сравнении с оригинальным препаратом.

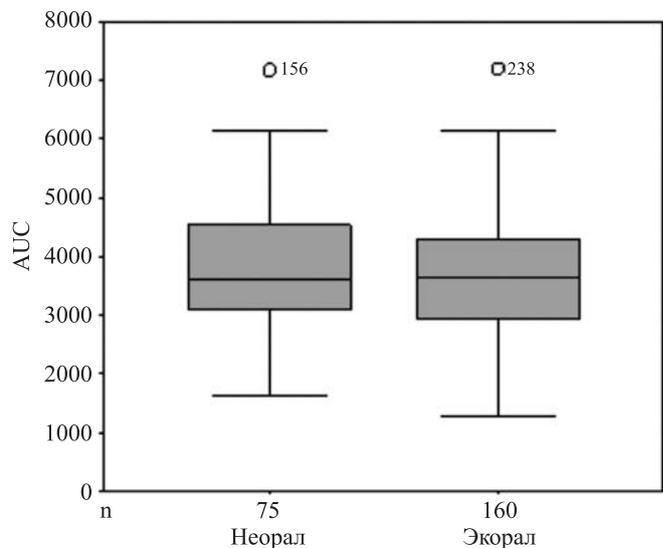


Рис. 5. Медиана и интерквартильный размах для основных фармакокинетических показателей в условиях применения Неорала и Экорала

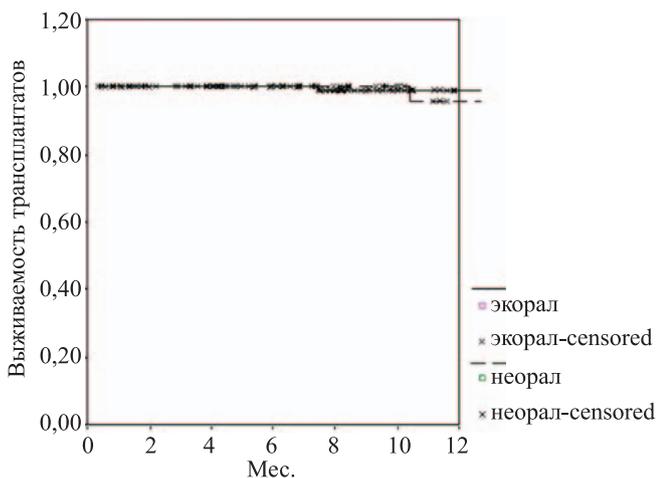


Рис. 6. Выживаемость трансплантатов с момента проведения фармакокинетического исследования в зависимости от используемого препарата циклоспорина

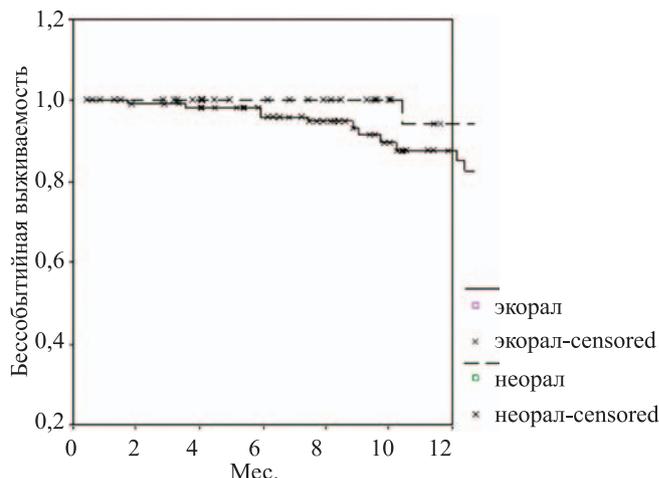


Рис. 7. Бессобытийная выживаемость трансплантатов с момента проведения фармакокинетического исследования в зависимости от используемого препарата циклоспорина

В результате проведенных фармакокинетических исследований после конверсии на генерический препарат циклоспорина доза препарата была изменена у 54% пациентов. При этом изменение дозы проводилось как в сторону ее уменьшения (у 15%), так и повышения (38%). В 21% случаев препарат был отменен в связи с развитием отторжения, неадекватным всасыванием препарата либо развитием побочных эффектов.

Однолетняя выживаемость трансплантатов с момента проведения фармакокинетического исследования (конверсии) не различалась и составляла 94 и 99% для Неорала и Экорала соответственно (рис. 6).

В то же время так называемая бессобытийная выживаемость, в качестве конечной точки которой оценивали кумулятивный показатель, включающий почечную смерть, развитие отторжения либо отмену препарата, составляла 94 и 88% для Неорала и Экорала. Эти различия оказались статистически значимыми, $p = 0,03$ (рис. 7).

При этом отмечена тенденция к более высокой частоте развития отторжения в условиях применения Экорала в сравнении с таковой при использовании оригинального препарата (табл. 4). Одним из объяснений этого факта может быть нестабильность концентраций циклоспорина в период подбора дозы после конверсии с одного препарата циклоспорина на другой, однако в целом этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные фармакокинетические исследования показали, что исследованный нами генерический препарат циклоспорина Экорал, хотя и отличается от оригинального препарата по физико-химическим свойствам, однако при этом явля-

Таблица 4

Причины прекращения приема циклоспорина в условиях применения различных его препаратов

Причина	Неорал	Экорал
«Почечная смерть»	2 (5%)	1 (1%)
Развитие дисфункции трансплантата в том числе отторжения	2 (5%) 0	9 (8%) 8 (7%)
Неадекватная форма ф/к-кривой («плоская кривая»)	0	4 (3,5%)
Развитие побочных эффектов	0	7 (6%)
Всего	2 (5%)	21 (19%)

ется биоэквивалентным Неоралу. В то же время в условиях применения Экорала обращает на себя внимание тенденция к более высокой в сравнении с Неоралом частоте отторжения, что требует дальнейшего углубленного изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kälble T, Alcaraz A, Budde K et al. Guidelines on Renal Transplantation. Updated March 2009. Accepted on uro-veb.org.
2. Johnston A, Belitsky P, Frey U. Potential clinical implication of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine (Neoral) in transplant recipients. *European Journal of clinical pharmacology*. 60 (6): 389–395.
3. Pollard S, Nashan B, Johnston A. A Pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of Cyclosporin A. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25 (6): 1654–1664.
4. Masri MA, Barbari A, Stephan A. Pharmacokinetics in stable renal tansplant patients: effect of formulation sandimmun versus consupren versus neural. *Transplant Proc*. 1996; 28: 1318–1320.
5. Noble S, Markham A. Cyclosporin: areview of its pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability

- of microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs*, 1995; 50: 924–941.
6. *Столяревич ЕС*. Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоsporина; проблема взаимозаменяемости. *Нефрология и диализ*. 2006; 8 (2): 141–147. *Stolyarevich ES*. Sandimmun Neoral i genericheskie preparaty ciklosporina; problema vzaimozamenjajemosti. *Nefrologiya i dialis*. 2006; 8 (2): 141–147.
 7. *Kahan BD, Welsh M, Rutzky L*. P Challenges in Cyclosporine therapy: The role of therapeutic monitoring by area under the curve monitoring. *Ther. Drug. Monit.* 1995; 17: 621–624.
 8. *Kahan BD, Welsh M, Urbauer D.L*. Low Intraindividual Variability of Cyclosporin A Exposure Reduces Chronic Rejection Incidence and Health Care Costs *Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 1122–1131.
 9. CTS Collaborative study. www.ctstransplant.org
 10. *Gaspari F, Anedda MF, Signorini O et al*. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8 (4): 647–652.

Статья поступила в редакцию 30.01.2015 г.