

Ж.М. Кравчук¹, Б.І. Артиш², В. Кубеш³, Н.М. Сотниченко¹, А.М. Дорошенко¹

¹ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

²ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтів Фарма Ресерч»

³ТОВ «Квінта-Аналітика», Чеська Республіка

Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлоротіазиду і валсартану (Тіара Тріо[®]) референтному лікарському засобу Exforge НСТ[®]: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців

Мета — у порівняльному рандомізованому перехресному з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/TRTR) клінічному дослідженні за участю здорових добровольців довести біоеквівалентність тестового лікарського засобу Тіара Тріо[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) референтному лікарському засобу Exforge НСТ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану («Новартис Фармасьютика С.А.», Іспанія). **Об'єкт і методи дослідження.** Добровольці чоловічої та жіночої статі у кожний період одноразово натще приймали 1 таблетку тестового чи референтного лікарського засобу. У I і II періоди зразки крові відбирали впродовж 72 год, у III і IV періоди — упродовж 36 год. Кількісне визначення у плазмі крові добровольців амлодипіну і гідрохлоротіазиду (у I та II періоди) та валсартану (в усі періоди) проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. **Результати.** В аналіз фармакокінетичних показників включено дані 39 здорових добровольців. Середні значення C_{max} для тестового і референтного лікарських засобів становили 7,485±1,664 і 7,661±1,923 нг/мл для амлодипіну, 78,63±20,97 і 78,18±18,27 нг/мл — для гідрохлоротіазиду та 4,85±1,88 і 4,94±2,18 мкг/мл — для валсартану відповідно. Середні значення AUC_{0-72} амлодипіну, AUC_{0-t} гідрохлоротіазиду і AUC_{0-t} валсартану становили 258,454±64,639 нг·год/мл, 519,67±130,55 нг·год/мл і 31,65±13,90 мкг·год/мл для тестового та 261,086±71,287 нг·год/мл, 518,22±119,93 нг·год/мл і 31,93±15,00 мкг·год/мл — для референтного лікарського засобу. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень C_{max} (94,55–101,97% для амлодипіну, 94,85–105,42% — для гідрохлоротіазиду і 90,71–109,72% — для валсартану), AUC_{0-72} (96,82–102,39% — для амлодипіну) та AUC_{0-t} (95,11–104,54% — для гідрохлоротіазиду та 92,26–109,27% — для валсартану) для лікарського засобу Тіара Тріо[®] та Exforge НСТ[®] відповідали попередньо встановленому критерію прийнятності для біоеквівалентності (80,00–125,00%). Побічні реакції виникли у 8 добровольців після прийому тестового і у 8 — референтного лікарського засобу. **Висновки.** Доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Тріо[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану, референтному лікарському засобу Exforge НСТ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану. Обидва лікарські засоби характеризувалися порівнювальною переносимістю та безпекою за одноразового перорального застосування натще.

Ключові слова: біоеквівалентність, амлодипін, гідрохлоротіазид, валсартан, таблетки, здорові добровольці, генерик, референтний лікарський засіб.

Вступ

Глобальна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у дорослих становить близько 30–45%. Понад 1,1 млрд осіб страждають від підвищеного артеріального тиску у світі (Chow S.K. et al., 2013; NCD Risk Factor Collaboration, 2017).

Незважаючи на широку доступність антигіпертензивних препаратів, результати лікування багатьох пацієнтів із АГ є незадовільними, хоча захворювання вважають контрольованим. Більшість пацієнтів можуть досягти контролю над артеріальним тиском завдяки комбінованій фармакотерапії (Mallat S.G. et al., 2013), і близько ¼ приймають декілька антигіпертензивних препаратів (Gu Q. et al., 2012). Згідно з рекомендаціями Восьмого національ-

ного поєднаного комітету США (JNC 8) серед ефективних підходів до комбінованої фармакотерапії АГ пропонують блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (включаючи блокатори рецепторів ангіотензину II, наприклад валсартан) у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів (наприклад амлодипін) та/або діуретиками (наприклад гідрохлоротіазид) (James P. et al., 2014).

Ефективність фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлоротіазиду і валсартану досліджено в серії клінічних випробувань за участю щонайменше 1,5 тис. пацієнтів, включаючи осіб похилого віку, осіб з ожирінням або цукровим діабетом (Calhoun D.A. et al., 2009a; б; 2013; Fogari R. et al., 2012; Kizilirmak P. et al., 2013). Ефективність і переносимість оригінального лікарського засобу

зазначеної потрібної фіксованої комбінації Exforge HCT® також доведено у двох більших обсерваційних дослідженнях (EXCITE та SIMPLIFY) із використанням даних >8000 пацієнтів з АГ із 14 країн світу (Hagendorff A. et al., 2014; Sison J. et al., 2014).

В Україні проблемою залишається недостатня профілактична спрямованість медичного обслуговування щодо запобігання несприятливим наслідкам серцево-судинних захворювань (Теренда Н.О., 2015). Тому для підвищення доступності сучасних засобів для запобігання і лікування серцево-судинних захворювань ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» розроблено генеричний аналог оригінального лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлоротіазиду і валсартану (Exforge HCT®) — Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану та 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану.

Згідно із сучасними вимогами до реєстрації лікарських засобів у країнах зі строгою регуляторною системою у сфері контролю над обігом лікарських засобів, а також в Україні, одним із ключових доказів ефективності генеричного лікарського засобу в твердій лікарській формі (у тому числі в таблетках) є підтвердження його біоеквівалентності оригінальному (референтному) лікарському засобу в клінічному випробуванні за участю здорових добровольців (МОЗ України, 2005; ЕМА, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Важливим практичним результатом підтвердження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу референтному є можливість екстраполювати доведену за результатами доклінічних і клінічних досліджень ефективність та безпеку референтного лікарського засобу на генеричний. Відповідно, за умов доведення біоеквівалентності цих лікарських засобів їх ефективність та безпека по суті є однаковими.

Мета клінічного дослідження — довести біоеквівалентність лікарського засобу Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) референтному лікарському засобу Exforge HCT®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Новартис Фармасьютика С. А.» (Іспанія) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі натще здоровими добровольцями.

Об'єкт і методи дослідження

Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності проведено відповідно до чинного законодавства України (Верховна Рада України, 1996; МОЗ України, 2005; 2009; СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008; СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008; СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016), міжнародних рекомендацій (OECD, 2004; WHO TRS № 937, 2006; ЕМА, 2010; 2015; 2016; European Commission, 2013; ICH, 2016) та Етичних принципів Гельсінської декларації (Всемирная медицинская ассоциация, 1964). Спонсор дослідження — ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Досліджувані лікарські засоби

Для проведення дослідження тестовий (Т) лікарський засіб Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану, надано компанією ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Лікарський засіб виробляють відповідно до міжнародного стандарту Належної виробничої практики (GMP). Як референтний (R) лікарський засіб використано Exforge HCT®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану, виробництва «Новартис Фармасьютика С. А.» (Іспанія). Згідно з протоколом лікарські засоби приймали одноразово натще, після 12-годинного голодування, у разовій дозі

1 таблетка (10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану).

Суб'єкти дослідження

Клінічна частина дослідження проведена в ТОВ «Клініка ІННО-ФАР — Україна Інновейтив Фарма Ресерч» (Україна). Для участі в дослідженні запросили 51 добровольця чоловічої та жіночої статі віком 18–55 років. Після надання інформованої згоди на участь у дослідженні та перевірки на відповідність вимогам критеріїв включення/невключення 42 здорових добровольці продовжили участь у дослідженні. У ході дослідження режим харчування та фізичної активності добровольців було стандартизовано.

Дизайн дослідження

Проведено порівняльне рандомізоване перехресне з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTTR) з «осліпленням» аналітичного етапу клінічного дослідження. Схематично дизайн дослідження представлено на рис. 1.

Після проходження скринінгу та рандомізації у I період дослідження здорові добровольці натще одноразово прийняли 1 таблетку лікарського засобу Тіара Тріо® (тестовий лікарський засіб «Т») або 1 таблетку лікарського засобу Exforge HCT® (референтний лікарський засіб «R»). Після періоду «відмивання» добровольці, які в I період отримали лікарський засіб «Т», у II період прийняли 1 таблетку лікарського засобу «R», а добровольці, які в I період отримали лікарський засіб «R», у II період — 1 таблетку лікарського засобу «Т». У III і IV періоди кожний доброволець згідно з протоколом отримував той самий лікарський засіб, що й у I і II періоди відповідно (див. рис. 1).

Аналітична частина дослідження

Для оцінки фармакокінетичних (ФК)-параметрів у здорових добровольців у рамках I і II періодів випробування впродовж 72 год відібрано 24 проби крові, а в рамках III і IV періодів випробування впродовж 36 год відібрано 21 пробу крові.

Аналітичну частину дослідження та статистичну обробку ФК даних проведено в біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (QUINTA-ANALYTICA s.r.o., Прага, Чеська Республіка). Діяльність лабораторії згідно з вимогами Належної лабораторної практики (GLP) сертифіковано чеським регуляторним органом. Кількісне визначення амлодипіну, гідрохлоротіазиду і валсартану в плазмі крові здорових добровольців проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням (ВЕРХ-МС/МС). Метод валідовано згідно з міжнародними та українськими рекомендаціями (Жукова Н.А. і соавт., 2013; ЕМА, 2015).

Статистичний аналіз

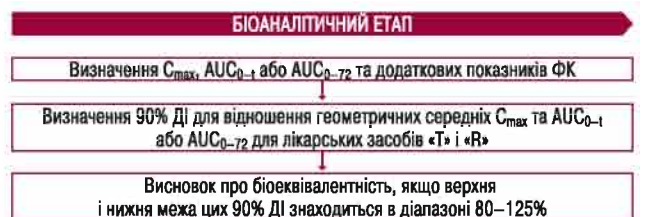
У ході статистичного аналізу ФК даних побудовано профілі залежності концентрації кожного аналіту (амлодипін, гідрохлоротіазид і валсартан) від часу для кожного лікарського засобу і добровольця у вихідних і логарифмічно перетворених одиницях.

На основі отриманих даних для гідрохлоротіазиду і валсартану визначено такі ФК-параметри: максимальну концентрацію (C_{max}), час досягнення максимальної концентрації (T_{max}), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається (AUC_{0-t}), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$), константу швидкості елімінації (K_{el}) та період напіввиведення ($T_{1/2}$).

Для амлодипіну визначали C_{max} і T_{max} , а також площу під ФК-кривою з моменту прийому лікарського засобу до 72 год (AUC_{0-72}), тобто часової точки, яка відповідає останньому відбору крові для ФК-аналізу.



Рис. 1. Дизайн дослідження з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Тіара Тріо® референтному лікарському засобу Exforge HCT® ФК – фармакокінетика; Т – тестовий лікарський засіб Тіара Тріо®; R – референтний лікарський засіб Exforge HCT®. Тут і далі: ДІ – довірчий інтервал.



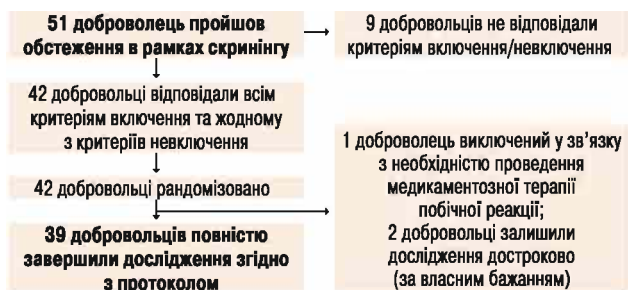


Рис. 2. Розподіл добровольців у дослідженні з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Тіара Тріо® референтному лікарському засобу Exforge НСТ®

Для показників C_{max} , AUC_{0-t} (або AUC_{0-72} для амлодипіну), $AUC_{0-\infty}$ виконано багатфакторний дисперсійний аналіз, що ґрунтувався на змішаній моделі.

Для оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному лікарському засобу розраховано 90% ДІ відношення геометричних середніх значень показників C_{max} та AUC_{0-t} (або AUC_{0-72} для амлодипіну). Лікарські засоби вважають біоеквівалентними, якщо верхня і нижня межі зазначених ДІ знаходиться в діапазоні 80,00–125,00% (ЕМА, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Статистичну обробку ФК-даних виконано за допомогою програмного забезпечення «Phoenix WinNonlin®» («Certa», США), «SAS®» («SAS Institute», США) і «Microsoft Excel 2007» («Microsoft Corporation», США).

Оцінка переносимості та безпеки

Переносимість та безпеку досліджуваних лікарських засобів оцінювали на основі даних, отриманих шляхом реєстрації побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ), та на основі результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстежень добровольців.

Результати та їх обговорення

Дослідження розпочато після затвердження протоколу Міністерством охорони здоров'я України (наказ МОЗ України від 11.07.2018 р. № 1303) та схвалення Комісії з питань етики при ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтив Фарма Ресерч».

Перед початком скринінгу 51 доброволець підписав інформовану згоду на участь у дослідженні. За результатами скринінгу 42 здорових добровольців відповідали всім критеріям включення/виключення (середній вік — 34,57±9,07 року; 27 чоловіків і 15 жінок). Повністю завершили дослідження 39 здорових добровольців. Три добровольці вибули достроково: двоє відмовилися від подальшої участі за власним бажанням (у I та III періоди), один вибув під час I періоду внаслідок необхідності медикаментозного лікування ПР. Розподіл добровольців у ході дослідження представлено на рис. 2.

Оцінка біоеквівалентності

До аналізу ФК-показників включено дані 39 добровольців. За результатами визначення індивідуальних концентрацій амлодипіну, гідрохлоротіазиду і валсартану в плазмі крові добровольців після прийому тестового і референтного лікарського засобу отримано такі усереднені криві залежності «концентрація — час» (рис. 3а–в).

На основі індивідуальних концентрацій трьох аналітів у плазмі крові добровольців розраховано всі основні ФК-параметри, а також другорядні параметри, які підтверджують біоеквівалентність тестового лікарського засобу референтному (табл. 1).

Розраховані межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх значень C_{max} і AUC_{0-t} (AUC_{0-72} для амлодипіну) для лікарських засобів Тіара Тріо® та Exforge НСТ® становили 94,55–101,97 і 96,82–102,39% для амлодипіну, 94,85–105,42 і 95,11–104,54% — для гідрохлоротіазиду та 90,71–109,72 і 92,26–109,27% — для валсартану відповідно. Отже, отримані числові значення задовольняють критерій біоеквівалентності (80,00–125,00%) для AUC_{0-t} та C_{max} для всіх діючих речовин (табл. 2).

Додатковим підтвердженням біоеквівалентності є 90% ДІ для відношення геометричних середніх $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваних лікарських засобів (95,03–104,00% для гідрохлоротіазиду і 92,55–109,13% для валсартану) у межах критерію прийнятності біоеквівалентності.

Отже, ґрунтуючись на результатах аналізу C_{max} та AUC_{0-t} (AUC_{0-72} для амлодипіну) у здорових добровольців, можна зробити висновок, що генеричний лікарський засіб Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Exforge НСТ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану, виробництва «Новартис Фармасьютика С. А.» (Іспанія).

Аналіз переносимості та безпеки

До аналізу переносимості та безпеки включено дані всіх добровольців, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу (n=42).

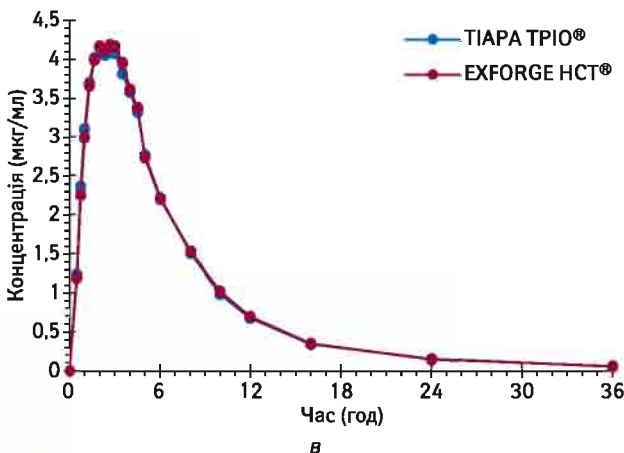
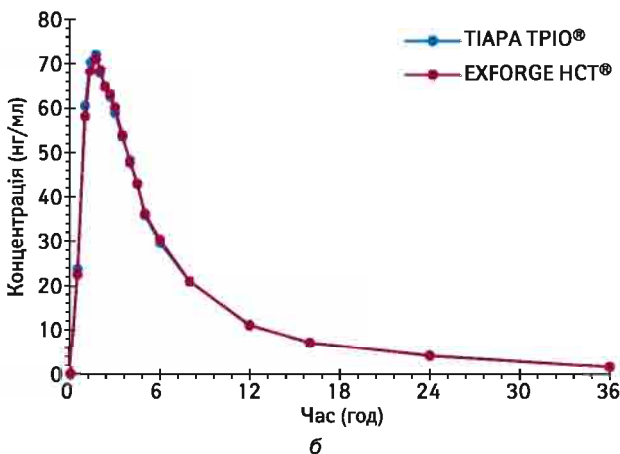
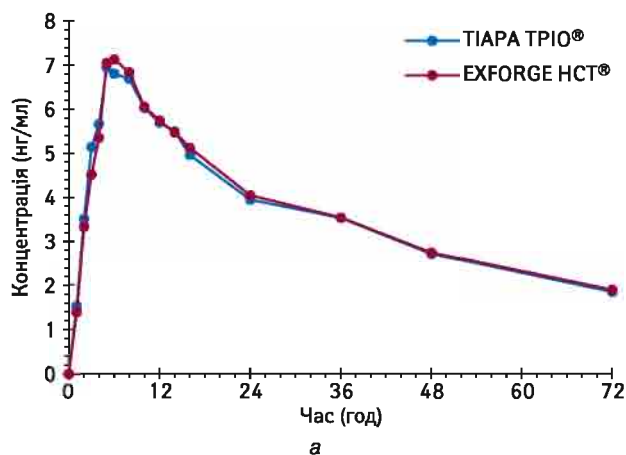


Рис. 3. Усереднені криві залежності «концентрація — час» для генеричного лікарського засобу Тіара Тріо® та референтного лікарського засобу Exforge НСТ® в часових точках забору зразків крові: а) для амлодипіну (n=39); б) для гідрохлоротіазиду (n=39); в) для валсартану (n=78)

Таблиця 1. ФК-параметри для амлодипіну, гідрохлоротіазиду і валсартану у здорових добровольців (M±SD)

Лікарські засоби	C _{max} , нг/мл	T _{max} , год	AUC ₀₋₁ , нг-год/мл	AUC _{0-∞} , нг-год/мл	K _{el} , год ⁻¹	T _{1/2} , год
Амлодипін (n=39)						
Тіара Тріо®	7,485±1,664	6,39±2,12	258,454±64,639	H3	H3	H3
Exforge НСТ®	7,661±1,923	6,44±1,88	261,086±71,287	H3	H3	H3
Гідрохлоротіазид (n=39)						
Тіара Тріо®	78,63±20,97	1,68±0,44	519,67±130,55	541,95±133,28	0,07974±0,01947	9,03±1,53
Exforge НСТ®	78,18±18,27	1,81±0,62	518,22±119,93	542,13±122,78	0,07635±0,01403	9,36±1,61
Валсартан (n=78)						
Тіара Тріо®	4850±1880	2,29±1,03	31650±13900	32550±14220	0,12568±0,04560	6,35±2,51
Exforge НСТ®	4940±2180	2,50±1,09	31930±15000	32770±15320	0,12665±0,04229	6,22±2,57

M – середнє значення; H3 – незастосовно; SD – стандартне відхилення. *Для амлодипіну наведено AUC₀₋₇₂.

Таблиця 2. Оцінка 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх для генеричного (Тіара Тріо®) та референтного (Exforge НСТ®) лікарських засобів

Параметр	Геометричне середнє, LSM				Нижня межа 90% ДІ	Відношення Т/Р (%)	Верхня межа 90% ДІ	Висновок про біоеквівалентність
	n	T	n	R				
Амлодипін								
AUC ₀₋₇₂ , нг-год/мл	39	250,135	39	251,223	96,82	99,57	102,39	ТАК
C _{max} , нг/мл	39	7,299	39	7,434	94,55	98,19	101,97	ТАК
Гідрохлоротіазид								
AUC ₀₋₁ , нг-год/мл	39	502,35	39	503,79	95,11	99,71	104,54	ТАК
C _{max} , нг/мл	39	76,15	39	76,15	94,85	100,00	105,42	ТАК
Валсартан								
AUC ₀₋₁ , мкг-год/мл	78	28,46	78	28,35	92,26	100,41	109,27	ТАК
C _{max} , мкг/мл	78	4,42	78	4,43	90,71	99,76	109,72	ТАК

n – кількість добровольців, включених в аналіз; LSM – метод найменших квадратів; T – тестовий лікарський засіб Тіара Тріо®; R – референтний лікарський засіб Exforge НСТ®.

Частота і профіль ПР, зареєстрованих після прийому тестового і референтного лікарських засобів, є зіставними: ПР виникли у 8 (19%) добровольців після прийому тестового лікарського засобу і у 8 добровольців (19%) після прийому референтного лікарського засобу. Усі зареєстровані випадки ПР класифіковані як несерйозні, легкого чи середнього ступеня тяжкості. Результат усіх ПР — одужання без залишкових явищ, взаємозв'язок із прийомом досліджуваних лікарських засобів — можливий або ймовірний.

Найчастішими ПР були реакції з боку нервової системи: головний біль (21,4%) і запаморочення (9,5%). Ці ПР розцінені як прогностовані. В одному випадку ПР (головний біль) потребував медикаментозної терапії та дострокового вибуття добровольця з дослідження.

У добровольців не виявлено клінічно значущих відхилень впродовж дослідження за результатами фізикального обстеження із визначенням основних вітальних показників, клініко-лабораторного обстеження (окрім одного випадку підвищення швидкості осідання еритроцитів, зв'язок із застосуванням лікарського засобу відсутній) та електрокардіографії.

Отже, аналіз результатів обстеження 42 здорових добровольців свідчив про порівнянну переносимість та безпеку після одноразового прийому лікарських засобів Тіара Тріо® та Exforge НСТ®.

Висновки

1. За результатами проведеного з дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження за участю здорових добровольців доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

референтному лікарському засобу Exforge НСТ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану, виробництва «Новартис Фармасьютика С. А.» (Іспанія).

2. За даними клінічного випробування обидва лікарські засоби характеризувалися подібним профілем переносимості та безпеки за умов одноразового прийому здоровими добровольцями натще.

3. Еквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Тріо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у нижчому дозуванні (5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану) оригінальному референтному лікарському засобу Exforge НСТ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду/160 мг валсартану), доведено у належних дослідженнях *in vitro* відповідно до вимог процедури вейвера для нижчих дозувань, наведених у міжнародних і вітчизняних настановах з біоеквівалентності (EMA, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Спонсор дослідження ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» висловлює подяку співробітникам ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтив Фарма Ресерч» (Україна) та біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (Чеська Республіка) за проведення дослідження та обробку його результатів

Список використаної літератури

Верховна Рада України (1996) Закон України від 04.04.1996 р. «Про лікарські засоби» (у поточній редакції) (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>).

Всемирная медицинская ассоциация (1964) Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы для медицинских исследований с привлечением человека в качестве субъекта испытания (с изменениями).

- Жукова Н.А., Либина В.В., Кудрис И.В., Падало Н.Н.** (2013) Валидация биоаналитического метода: Метод. рекомендации. ГЭЦ МЗ Украины, Киев, 35 с.
- МОЗ України** (2005) Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» (у поточній редакції) (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>).
- МОЗ України** (2009) Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» (у поточній редакції) (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>).
- СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008** (2009) Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика». Київ, 48 с.
- СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008** (2009) Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика». Київ, 48 с.
- СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016** (2017) Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Затверджено наказом МОЗ України від 12.01.2017 р. № 22.
- СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018** (2018) Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Затверджено наказом МОЗ України від 02.11.2018 р. № 2014.
- Теренда Н.О.** (2015) Смертність від серцево-судинних захворювань як державна проблема. Вісн. наук. дослідж., 4: 11–13.
- Calhoun D.A., Crikelair N.A., Yen J., Glazer R.D.** (2009a) Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: Secondary analyses evaluating efficacy and safety. *Adv. Ther.*, 26(11): 1012–1023.
- Calhoun D.A., Lacourcière Y., Chiang Y.T., Glazer R.D.** (2009b) Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide. A randomized clinical trial. *Hypertension*, 54(1): 32–39.
- Calhoun D.A., Lacourcière Y., Crikelair N.A. et al.** (2013) Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.*, 29(8): 901–910.
- Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al.** (2013) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*, 310(9): 959–968.
- EMA** (2010) Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).
- EMA** (2015) Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/192217/2009 Rev. 1 Corr 2 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf).
- EMA** (2016) Guideline for good clinical practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/199 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf).
- European Commission** (2013) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ctqa_v11.pdf, http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/summary/2012_07_summary_en.pdf).
- Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al.** (2012) Effects of valsartan versus olmesartan addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination in treating stage 2 hypertensive patients. *Expert Opin. Pharmacother.*, 13(5): 629–636.
- Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F. et al.** (2012) Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults With hypertension. *The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. Circulation*, 126(17): 2105–2114.
- Hagendorff A., Kurz I., Müller A., Klebs S.** (2014) Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: An observational study. *J. Drug Assess.*, 3(1): 1–9.
- ICH** (2016) Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2) (https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf).
- James P., Oparil S., Carter B. et al.** (2014) Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311(5): 507–520.
- Kizilirmak P., Berktaş M., Uresin Y., Yildiz O.B.** (2013) The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens.* Greenwich, 15(3): 193–200.
- Mallat S.G., Itani H.S., Tanios B.V.** (2013) Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integr. Blood Press. Control*, 6: 69–78.

NCD Risk Factor Collaboration (2017) Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*, 389: 37–55.

OECD (2004) The OECD principles of good laboratory practice (GLP).

Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R. et al. (2014) Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: The EXCITE study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 30(10): 1937–1945.

WHO TRS N 937 (2006) Additional guidance for organization performing *in vivo* bioequivalence studies. Annex 9.

Біоеквівалентність генерического лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіна, гідрохлоротиазиду і валсартана (Тіара Трио®) референтному лікарському засобу Exforge НСТ®: результати рандомізованого перекрестного клінічного дослідження у здорових добровольців

Ж.Н. Кравчук, Б.И. Артыш, В. Кубеш, Н.Н. Сотниченко, А.М. Дорошенко

Резюме. *Цель* — в сравнительном рандомизированном перекрестном с четырьмя периодами и двумя последовательностями (по схеме TRTR/TRTR) клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев доказать биоэквивалентность тестового лекарственного средства Тиара Трио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлоротиазид/160 мг валсартана (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина) референтному лекарственному средству Exforge НСТ®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлоротиазид/160 мг валсартана («Новартис Фармасьютика С. А.», Испания). *Объект и методы исследования.* Добровольцы мужского и женского пола в каждый период однократно натощак принимали 1 таблетку тестового или референтного лекарственного средства. В I и II периоды образцы крови отбирали на протяжении 72 ч, в III и IV периоды — в течение 36 ч. Количественное определение в плазме крови добровольцев амлодипина и гидрохлоротиазид (в I и II периоды), а также валсартана (во все периоды) проводили методом высокоскоростной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. *Результаты.* В анализ фармакокинетических показателей включены данные 39 здоровых добровольцев. Средние значения C_{max} для тестового и референтного лекарственных средств составили $7,485 \pm 1,664$ и $7,661 \pm 1,923$ нг/мл для амлодипина, $78,63 \pm 20,97$ и $78,18 \pm 18,27$ нг/мл — для гидрохлоротиазид и $4,85 \pm 1,88$ и $4,94 \pm 2,18$ мкг/мл — для валсартана соответственно. Средние значения AUC_{0-72} амлодипина, AUC_{0-72} гидрохлоротиазид и AUC_{0-72} валсартана составили $258,454 \pm 64,639$ нг·ч/мл, $519,67 \pm 130,55$ нг·ч/мл и $31,65 \pm 13,90$ мкг·ч/мл для тестового и $261,086 \pm 71,287$ нг·ч/мл, $518,22 \pm 119,93$ нг·ч/мл и $31,93 \pm 15,00$ мкг·ч/мл для референтного лекарственного средства соответственно. Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних значений C_{max} ($94,55$ – $101,97\%$ для амлодипина, $94,85$ – $105,42\%$ для гидрохлоротиазид и $90,71$ – $109,72\%$ для валсартана), AUC_{0-72} ($96,82$ – $102,39\%$ — для амлодипина) и AUC_{0-72} ($95,11$ – $104,54\%$ — для гидрохлоротиазид и $92,26$ – $109,27\%$ — для валсартана) для лекарственного средства Тиара Трио® и Exforge НСТ® отвечали предвзятительно установленному критерию приемлемости для биоэквивалентности ($80,00$ – $125,00\%$). Побочные реакции отмечены у 8 добровольцев после приема тестового и у 8 — референтного лекарственного средства. *Выводы.* Доказана биоэквивалентность генерического лекарственного средства Тиара Трио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлоротиазид/160 мг валсартана, референтному лекарственному средству Exforge НСТ®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлоротиазид/160 мг валсартана. Оба лекарственных средства характеризовались сравнимой переносимостью и безопасностью при однократном пероральном применении натощак.

Ключевые слова: биоэквивалентность, амлодипин, гидрохлоротиазид, валсартан, таблетки, здоровые добровольцы, генерик, референтное лекарственное средство.

Bioequivalence of amlodipine, hydrochlorothiazide and valsartan fixed-dose combination generic medicinal product (Tiara Trio®) to the reference medicinal product Exforge HCT®: results of a randomized crossover clinical trial in healthy volunteers

Zh.M. Kravchuk, B.I. Artysh, V. Kubeš, N.M. Sotnychenko, A.M. Doroshenko

Summary. The aim is to prove the bioequivalence of the test medicinal product Tiara Trio®, amlodipine 10 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg/valsartan 160 mg film-coated tablets (PrJSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa», Ukraine) and the reference medicinal product Exforge HCT®, amlodipine 10 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg/valsartan 160 mg film-coated tablets («Novartis Farmaceutica S. A.», Spain) in a comparative randomized four-period two-sequence (TRTR/RTTR) crossover clinical trial in healthy volunteers. **Materials and methods.** During each period, male and female volunteers took 1 tabl. of the test or reference medicinal products in the fasting condition. In the I and II periods, blood samples were drawn within 72 hours and they were taken within 36 hours in the III and IV periods. Quantitative determination of amlodipine and hydrochlorothiazide (in periods I and II) and valsartan (in all periods) in blood plasma of the volunteers was performed using high-performance liquid chromatography with tandem mass selective detection. **Results.** Data from 39 healthy volunteers were included in the analysis of pharmacokinetics. For Tiara Trio® and Exforge HCT®, mean C_{max} values were 7.485 ± 1.664 and 7.661 ± 1.923 ng/mL for amlodipine, 78.63 ± 20.97 and 78.18 ± 18.27 ng/mL for hydrochlorothiazide and 4.85 ± 1.88 and 4.94 ± 2.18 µg/mL for valsartan, respectively. Mean

amlodipine AUC_{0-72} , hydrochlorothiazide AUC_{0-1} and valsartan AUC_{0-1} were 258.454 ± 64.639 ng · h/mL, 519.67 ± 130.55 ng · h/mL and 31.65 ± 13.90 µg · h/mL, respectively, for the test medicinal product and 261.086 ± 71.287 ng · h/mL, 518.22 ± 119.93 ng · h/mL and 31.93 ± 15.00 µg · h/mL, respectively, for the reference medicinal product. The ranges of 90% confidence intervals of geometric mean ratio for C_{max} (94.55–101.97% for amlodipine, 94.85–105.42% for hydrochlorothiazide and 90.71–109.72% for valsartan), AUC_{0-72} (96.82–102.39% for amlodipine) and AUC_{0-1} (95.11–104.54% for hydrochlorothiazide and 92.26–109.27% for valsartan) for Tiara Trio® and Exforge HCT® meet prespecified acceptance criteria for bioequivalence (80.00–125.00%). Adverse reactions were reported in 8 volunteers for both test and reference medicinal products. **Conclusions.** The bioequivalence of generic medicinal product Tiara Trio®, amlodipine 10 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg/valsartan 160 mg film-coated tablets, and the reference medicinal product Exforge HCT®, amlodipine 10 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg/valsartan 160 mg film-coated tablets, was proven. Both drugs were reported to have comparable tolerability and safety following a single dose oral administration in the fasting state.

Key words: bioequivalence, amlodipine, hydrochlorothiazide, valsartan, tablets, healthy volunteers, generic, reference drug.

Адреса для листування:

Дорошенко Андрій Михайлович
02093, Київ, вул. Бориспільська, 13
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
E-mail: a.doroshenko@darimitsa.ua

Одержано 06.08.2019

До уваги читачів.

У наступному номері «Українського медичного часопису» будуть опубліковані результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців щодо доведення біоеквівалентності генеричного лікарського засобу Тіара Дуо (фіксована комбінація валсартану та гідрохлоротіазиду) референтному лікарському засобу Ко-Дюван® згідно із сучасними регуляторними стандартами.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Helicobacter pylori: з чим пов'язана невдала ерадикація?

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — основна причина захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки. На сьогоднішню нею інфікована майже половина населення світу. Багато факторів вірулентності *H. pylori* пов'язані з виникненням різних шлунково-кишкових розладів. Іноді люди можуть бути інфікованими декількома штамми бактерій *H. pylori*.

Ерадикація *H. pylori* може усунути гастрит, запобігти/затримати прогресування довгострокових ускладнень або запобігти рецидиву. Вважають, що навіть деякі позашлункові захворювання можуть бути пов'язані з інфікуванням *H. pylori*, і потенційно можна вилікувати пацієнта за допомогою ерадикаційної антихелікобактерної терапії. Незважаючи на переваги останньої, серйозною проблемою є зростаюча антибіотикорезистентність (АБР). Оскільки АБР — найважливіша причина неуспішної ерадикації у багатьох регіонах світу, роль проведення тесту для визначення чутливості до антибактеріальних препаратів стає все більш важливою, особливо у популяціях з високою стійкістю до лікарських засобів, що застосовують при ерадикації. Слід також враховувати наявність коінфекції більше ніж одним штамом *H. pylori* у одного пацієнта при підозрі на АБР. Кілька штамів *H. pylori*, виділених з одного і того ж господаря, можуть відрізнятися за деякими характеристиками, такими як їх фактори вірулентності або стійкості до антибіотиків (АБ). Такі коінфекції можуть впливати на успіх ерадикаційної терапії, впливаючи на курс лікування і прогноз.

У дослідженні, яке мало на меті виявити, чи відрізняються фактори вірулентності та АБР *H. pylori* між штамми, виділеними з різних локацій шлунка одного господаря, ретроспективно зареєстрували 80 пацієнтів із симптомами у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, результатами езофагогастродуоденоскопії

з біопсією з антрального відділу і тіла шлунка та виділенням *H. pylori* з антрального відділу і тіла шлунка. Отримано 80 пар ізолятів *H. pylori*. Генетичні відмінності вивчали за допомогою випадкової ампліфікації поліморфної ДНК методом дактилоскопії. Для гістологічного дослідження брали біоптати зі слизової оболонки шлунка, які досліджені за допомогою критеріїв оновленої Сіднейської системи: поширеність *H. pylori*, ступінь активності запалення, наявність атрофії та кишкової метаплазії. Після оцінювання цих показників їх класифікували за ступенем 0 (відсутній), 1 (легкий), 2 (помірний) і 3 (виражений). Фактори вірулентності ідентифіковані за допомогою полімеразної ланцюгової реакції і секвенування ДНК. Стійкість до АБ оцінювали методом розведення агару. Використовували кларитроміцин, левофлоксацин, амоксицилін, метронідазол, моксифлоксацин і тетрациклін.

Коінфекцію різних штамів *H. pylori* виявлено у 10 пацієнтів. Серед 10 пар штамів 7 (70%) продемонстрували різну АБР. АБР до хінолонів, метронідазолу і кларитроміцину виявлено у 3; 4 і 1 пацієнта. В жодного пацієнта не виявлено дисплазії, раку або виразки шлунка, але у кожного діагностували хронічний атрофічний гастрит (переважно легкого ступеню) і лише в одного — кишкову метаплазію. Загалом у 5 (50%) пацієнтів виявлено відмінності факторів вірулентності між двома штамми *H. pylori*. Коінфекцію двома штамми *H. pylori* підтверджено за допомогою RAPD-дактилоскопії. У більшості випадків два штами *H. pylori* зі слизової оболонки шлунка одного господаря демонстрували різні фактори вірулентності й характер стійкості до АБ. Коінфекція кількома штамми *H. pylori* може вплинути на успішну ерадикацію і повинна враховуватися при інтерпретації результатів тестів на чутливість до антибактеріальних препаратів.

Seo J.W., Park J.Y., Shin T.S., Kim J.G. (2019) The analysis of virulence factors and antibiotic resistance between *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric antrum and body. BMC Gastroenterol., 19(1): 140.

Маріамі Шурґая