

Ж.М. Кравчук¹, Б.І. Артиш², В.Є. Сабко³, Н.М. Сотниченко¹, А.М. Дорошенко¹¹ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»²ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтів Фарма Ресерч»³Біоаналітична лабораторія ТОВ «Клінфарм»

Біоеквівалентність лікарського засобу Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, лікарському засобу Ліпримар[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження з повторним дизайном за участю 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 лікарського засобу Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг аторвастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) референтному лікарському засобу Ліпримар[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг аторвастатину, виробництва «Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ» (Німеччина). **Об'єкт і методи дослідження.** Добровольці чоловічої статі одноразово натще приймали тестовий та референтний лікарські засоби в дозі 20 мг аторвастатину (80 мг аторвастатину впродовж усього дослідження). Зразки крові відбирали впродовж 48 год. Кількісне визначення аторвастатину в плазмі крові добровольців проводили методом ультраефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. **Результати.** В аналізі фармакокінетичних показників включено дані 37 здорових добровольців. Середні значення максимальної концентрації аторвастатину в плазмі крові (C_{max}) для тестового лікарського засобу Вазоклін-Дарниця та референтного лікарського засобу Ліпримар[®] становили $6,739 \pm 4,276$ і $7,172 \pm 4,053$ нг/мл відповідно, а середні значення площі під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається ($AUC_{0-\infty}$) — $31,873 \pm 28,789$ і $29,279 \pm 19,311$ нг · год/мл відповідно. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень C_{max} (81,15–102,66%) та $AUC_{0-\infty}$ (94,09–111,09%) для лікарських засобів Вазоклін-Дарниця та Ліпримар[®] відповідали попередньо встановленим критеріям прийнятності (80,00–125,00%). Передбачувані побічні реакції відзначено у 5 добровольців і розцінено як несерйозні. **Висновки.** Доведено біоеквівалентність лікарського засобу Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг аторвастатину, лікарському засобу Ліпримар[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг аторвастатину. Обидва препарати характеризувалися доброю переносимістю за одноразового перорального застосування натще.

Ключові слова: біоеквівалентність, аторвастатин, таблетки, здорові добровольці, генерик, референтний препарат.

Вступ

Підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в крові є основним фактором ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) (Roger V.L. et al., 2011), що пов'язано з їх визначальною роллю в розвитку та прогресуванні атеросклерозу (Morris P.B. et al., 2014). Клінічні дані свідчать, що підвищення рівня ХС ЛПНЩ на 10% супроводжується 20% зростанням ризику розвитку ІХС (Wood D. et al., 1998). Тому в багатьох настановах із профілактики та лікування серцево-судинних захворювань дотримання цільових значень рівня ліпідів крові, особливо ХС ЛПНЩ, ідентифіковано як ключовий підхід щодо зниження серцево-судинного ризику (Fedder D.O. et al., 2002; Grundy S. et al., 2002; Lewis S.J., 2011; Reiner Z. et al., 2011; Morris P.B. et al., 2014).

На сьогодні статини є терапією першої лінії для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (Jellinger P.S. et al., 2017). Окрім добре відомих сприятливих кардіоваскулярних ефектів, статини знижують ризик виникнення інсульту, а також покращують результативність лікування і прогноз пацієнтів, які перенесли таку судинну катастрофу (Zhong P. et al., 2017; Kotlega D. et al., 2019).

Статини пригнічують 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктазу — фермент, що каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат. Блокуючи таким чином ранній етап біосинтезу холестерину в гепатоцитах, статини підвищують в цих клітинах експресію рецепторів до ЛПНЩ та внаслідок цього інтенсифікують вилучення печінкою цього класу атерогенних ліпопротеїнів із плазми крові (Endo A., 2010; McFarland A.J. et al., 2014).

Аторвастатин, наразі один із найчастіше застосовуваних статинів, винайдено і запатентовано Брюсом Ротом у 1988 р. та в подальшому виведено на фармацевтичний ринок компанією «Уорнер-Ламберт» у вигляді препарату Ліпітор (Roth B.D., 2002). У 2000 р. «Уорнер-Ламберт» і Ліпітор придбано компанією «Пфайзер», і на сьогодні в Україні оригінальний препарат аторвастатину з доведеною ефективністю і безпекою представлено на фармацевтичному ринку під торговельною назвою Ліпримар[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ» (Німеччина).

Однак недостатня профілактична спрямованість медичного обслуговування щодо запобігання несприятливим наслідкам серцево-судинних захворювань залишається проблемою в Укра-

ін (Теренда Н.О., 2015). ІХС в нашій країні займає провідне місце у структурі смертності населення: майже кожен другий українець (46%) помирає від ІХС (Гандзюк В.А. та співавт., 2017). Щороку 100–110 тис. жителів країни переносять мозковий інсульт, а 40 тис. вмирають в результаті цієї патології (Волосовець А.О., 2015).

Тому для підвищення доступності сучасних засобів для запобігання та лікування серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» розроблено генеричний аналог оригінального препарату аторвастатину — Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг аторвастатину.

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

Важливим практичним наслідком підтвердження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу референтному є можливість екстраполювати доведену за результатами доклінічних і клінічних досліджень ефективність та безпеку референтного лікарського засобу на генеричний лікарський засіб. Відповідно, за умов доведення біоеквівалентності, ефекти цих лікарських засобів щодо ефективності та безпеки є по суті однакові.

Мета представленої в цій статті клінічного дослідження — довести біоеквівалентність лікарських засобів Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг аторвастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) і Ліпримар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг аторвастатину, виробництва «Пфайзер Менюфектуринг Дойчленд ГмбХ» (Німеччина) 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 42-7.1:2014), міжнародних рекомендацій (OECD, 2004; WHO TRS N 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 препарати

Для проведення дослідження тестовий (Т) лікарський засіб Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію), надано компаніїю ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Препарат виробляється

відповідно до міжнародного стандарту Належної виробничої практики (GMP). Як референтний (R) у цьому дослідженні використано препарат Ліпримар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію), виробництва «Пфайзер Менюфектуринг Дойчленд ГмбХ» (Німеччина). Згідно з протоколом дослідження, препарати приймали одноразово натще, після 12-годинного голодування, у разовій дозі 20 мг аторвастатину (1 таблетка).

Суб'єкти дослідження

Клінічна частина дослідження проведена в Медичному центрі ТОВ «Клініка ІННОФАР — Україна Інновейтів Фарма Ресерч» (Україна). Для участі в дослідженні запросили 51 добровольця чоловічої статі віком 18–55 років. Після надання інформованої згоди на участь у дослідженні та перевірки на відповідність вимогам критеріїв включення/невключення 40 здорових добровольців продовжили участь у дослідженні. В ході дослідження режим харчування та фізичної активності добровольців було стандартизовано.

Дизайн дослідження

Дизайн дослідження — порівняльне рандомізоване перехресне з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTRT) з осліпленням аналітичного етапу 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 Вазоклін-Дарниця (тестовий препарат Т) або 1 таблетку лікарського засобу Ліпримар® (референтний препарат R). Після періоду відмивання добровольці, які в I період отримали препарат Т, в II період прийняли 1 таблетку препарату R, а добровольці, які в I період отримали препарат R, у II період — 1 таблетку препарату Т. У III і IV період кожний доброволець згідно з протоколом отримував той самий лікарський засіб, що й у I і II період відповідно (див. рис. 1). Таким чином, впродовж усього дослідження сумарно за чотири періоди кожний доброволець прийняв 80 мг аторвастатину. Тривалість дослідження для кожного учасника становила не більше 46 днів, включаючи скринінг, I період дослідження, період відмивання, II період дослідження, період відмивання, III період дослідження, період відмивання, IV період дослідження та заключний візит.

Аналітична частина дослідження

Для оцінки фармакокінетичних параметрів у здорових добровольців в рамках кожного періоду випробування відібрано 15 проб крові: за 15 хв до одноразового прийому кожного з досліджуваних препаратів і через 10 хв, 20 хв, 0,5 год, 0,75 год, 1 год, 1,5 год, 2 год, 2,5 год, 3 год, 4 год, 6 год, 12 год, 24 год і 48 год після прийому.

Аналітичну частину дослідження та статистичну обробку фармакокінетичних даних проведено в біоаналітичній лабораторії ТОВ «Клінфарм» (Україна). Діяльність цієї лабораторії, згідно з вимогами належної лабораторної практики (GLP), сертифіковано словацьким регуляторним органом. Кількісне визначення аторвастатину в плазмі крові здорових добровольців проводили



Рис. 1. Дизайн дослідження з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Вазоклін-Дарниця референтному лікарському засобу Ліпримар® AUC_{0-t} — площа під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається; C_{max} — максимальна концентрація аторвастатину в плазмі крові; ФК — фармакокінетичний; ДІ — довірчий інтервал.

методом ультраефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. При цьому нижня межа кількісного визначення аторвастатину в зразках плазми крові становила 0,2 нг/мл. Метод валідовано згідно з міжнародними та українськими рекомендаціями (Жукова Н.А. і соавт., 2013; ЕМА, 2015).

Статистичний аналіз

Під час статистичного аналізу фармакокінетичних даних побудовано профілі залежності концентрації аторвастатину від часу для кожного препарату і добровольця у вихідних і логарифмічно перетворених одиницях. На основі отриманих експериментальних даних визначено такі параметри фармакокінетики: C_{max} аторвастатину; час досягнення максимальної концентрації (T_{max}); AUC_{0-t} ; площу під фармакокінетичною кривою, екстрапольовану до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$), константу швидкості елімінації (K_{el}) та період напіввиведення ($T_{1/2}$). Для показників C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ виконано багаточинний дисперсійний аналіз, що ґрунтувався на змішаній моделі.

Для оцінки біоеквівалентності лікарського засобу Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, лікарському засобу Ліпримар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розраховано 90% ДІ відношення геометричних середніх значень показників C_{max} та AUC_{0-t} , а також $AUC_{0-\infty}$ (додатково для підтвердження оцінки біоеквівалентності). Препарати вважають біоеквівалентними, якщо верхня і нижня межі зазначених ДІ знаходяться в діапазоні 80,00–125,00% (ЕМА, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Статистичну обробку фармакокінетичних даних виконано за допомогою програмного забезпечення «WinNonlin Professional» («Pharsight Corporation», США) і «Microsoft Excel 2007» («Microsoft Corporation», США).

Оцінка переносимості

Переносимість досліджуваних препаратів оцінювали на підставі реєстрації побічних реакцій/побічних явищ, результатів фізичального та лабораторно-інструментального обстеження.

Результати та їх обговорення

Дослідження розпочато після отримання дозволу Міністерства охорони здоров'я України (наказ МОЗ України від 27.08.2015 р. № 549) та схвалення Комісією з питань етики при ТОВ «Клініка ІННОФАР — Україна Інновейтив Фарма Ресерч».

Під час скринінгу 51 добровольць підписав інформовану згоду на участь у дослідженні. За результатами скринінгу 40 здорових добровольців відповідали всім критеріям включення/невключення (середній вік — 32,8±10,1 року). 37 добровольців завершили участь у дослідженні, тоді як 3 добровольці достроково вибули у зв'язку з розвитком побічних явищ. З них 2 добровольці прийняли 1 таблетку референтного препарату (20 мг аторвастатину) в І період дослідження, 1 — по 1 таблетці референтного і тестового препарату (по 20 мг аторвастатину) у І і ІІ період. Розподіл добровольців у ході дослідження представлено на рис. 2.

Оцінка біоеквівалентності

До аналізу фармакокінетики включено дані добровольців, які завершили участь у дослідженні згідно з протоколом (n=37). За результатами визначення індивідуальних концентрацій аторвастатину в плазмі крові добровольців після прийому тестового

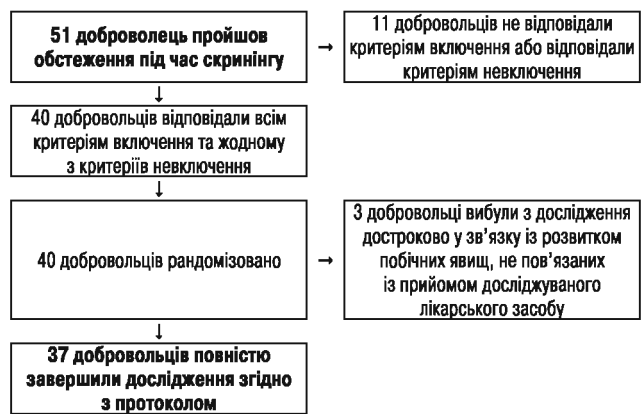


Рис. 2. Розподіл добровольців у дослідженні з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Вазоклін-Дарниця референтному лікарському засобу Ліпримар®

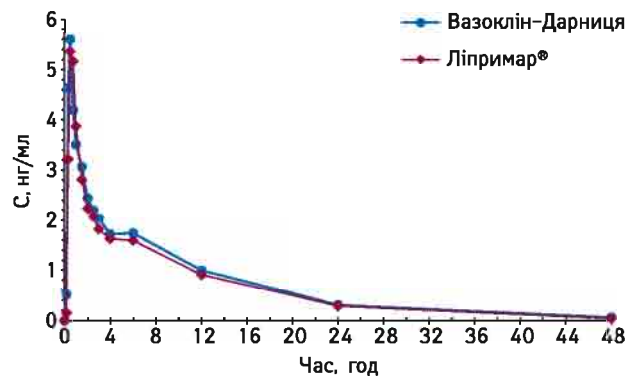


Рис. 3. Усереднені криві залежності концентрація — час для генеричного лікарського засобу Вазоклін-Дарниця та референтного лікарського засобу Ліпримар® (n=37)

і референтного лікарських засобів у всіх чотирьох періодах дослідження отримано такі усереднені криві залежності концентрація — час (рис. 3).

На основі індивідуальних концентрацій аторвастатину в плазмі крові добровольців розраховано всі основні параметри фармакокінетики та другорядні параметри, які підтверджують біоеквівалентність лікарських засобів (табл. 1).

Розраховані межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх значень C_{max} та AUC_{0-t} для лікарських засобів Вазоклін-Дарниця та Ліпримар® становили 81,15–102,66 та 94,09–111,09% відповідно. Отже, отримані числові значення задовольняють критерію біоеквівалентності (80,00–125,00%) для AUC_{0-t} та C_{max} для аторвастатину (табл. 2). Межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваних лікарських засобів (95,86–113,35%) також відповідають критерію прийнятності щодо біоеквівалентності.

Отже, ґрунтуючись на результатах аналізу C_{max} та AUC_{0-t} аторвастатину в здорових добровольців, можна зробити висновок, що

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри для аторвастатину у здорових добровольців після одноразового прийому генеричного лікарського засобу Вазоклін-Дарниця та референтного лікарського засобу Ліпримар® (середнє ± стандартне відхилення) (n=37)

Препарати	C_{max} , нг/мл	T_{max} , год	AUC_{0-t} , нг · год/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг · год/мл	K_{el} , год ⁻¹	$T_{1/2}$, год
Вазоклін-Дарниця	6,739±4,276	0,874±0,762	31,873±28,789	37,511±29,142	0,08757±0,04501	9,883±5,264
Ліпримар®	7,172±4,053	0,841±0,624	29,279±19,311	34,121±19,675	0,09783±0,09623	9,155±4,028

Таблиця 2. Оцінка 90% ДІ для відмінностей між генеричним лікарським засобом Вазоклін-Дарниця та референтним лікарським засобом Ліпримар®

Параметр	Геометричне середнє, LSM				Нижня межа 90% ДІ (%)	Відношення Т/Р (%)	Верхня межа 90% ДІ (%)	Висновок про біоеквівалентність
	n	T	n	R				
AUC_{0-t} , нг · год/мл	37	24,775	37	24,233	94,09	102,24	111,09	ТАК
C_{max} , нг/мл	37	5,625	37	6,163	81,15	91,27	102,66	ТАК

n — кількість добровольців, включених в аналіз; LSM — метод найменших квадратів.

генеричний лікарський засіб Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг аторвастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Ліпримар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг аторвастатину, виробництва «Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ» (Німеччина).

Аналіз переносимості

До аналізу переносимості включено дані всіх добровольців, які отримали хоча б одну дозу досліджуваних препаратів (n=40). Після прийому здоровими добровольцями досліджуваних лікарських засобів у разовій дозі 20 мг аторвастатину зареєстровано 5 випадків побічних реакцій у 5 добровольців (головний біль (n=3) та підвищення активності креатинфосфокинази у плазмі крові (n=2)). Частота побічних реакцій після прийому тестового і референтного лікарських засобів була подібною і становила 3 і 2 випадки відповідно. Усі зареєстровані випадки побічних реакцій, розцінювані як передбачувані (зазначені в інструкції для медичного застосування препарату Ліпримар®), були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості й не потребували лікування.

Також у ході дослідження зареєстровано 3 побічних явища у 3 добровольців (підвищення температури тіла (n=3), гостре респіраторне захворювання, гострий назофарингіт (n=1)), в результаті чого добровольців виключено з дослідження. Усі випадки побічних явищ були несерйозними, легкого ступеня тяжкості, терапію не проводили.

Отже, аналіз результатів обстеження 40 здорових добровольців у ході дослідження свідчить про порівняну переносимість після одноразового прийому (в рамках кожної послідовності) лікарських засобів Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг аторвастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) і Ліпримар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг аторвастатину, виробництва «Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ» (Німеччина).

Висновки

1. За результатами проведеного з дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження за участю здорових добровольців доведено біоеквівалентність лікарського засобу Вазоклін-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію), виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» референтному лікарському засобу Ліпримар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію), виробництва «Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ» (Німеччина).

2. Згідно з даними клінічного випробування, обидва лікарські засоби характеризувалися подібним профілем безпеки за умов одноразового прийому здоровими добровольцями натще.

Спонсор дослідження ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» висловлює подяку співробітникам Медичного центру ТОВ «Клініка ІННОФАР – Україна Інновейтв Фарма Ресерч» (Україна) та біоаналітичній лабораторії ТОВ «Клінофарм» (Україна), які зробили свій внесок у проведення дослідження та обробку його результатів.

Список використаної літератури

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

Волосовець А.О. (2015) Особливості впливу патофізіологічних та медико-соціальних факторів ризику на час виникнення мозкового ішемічного інсульту: 36. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шуплика, 24(3): 82–91.

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

Гандзюк В.А., Дячук Д.Д., Кондратюк Н.Ю. (2017) Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект). Вісн. пробл. біол. мед., 2: 319–323.

Жукова Н.А., Либина В.В., Кудрис И.В., Падалко Н.Н. (2013) Валидация биоаналитического метода. Метод. рекомендації. ГЗЦ 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» (<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» (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>).

МОЗ України (2015) Наказ МОЗ України від 27.08.2015 р. № 549 «Про проведення клінічного випробування лікарського засобу та затвердження суттєвої поправки» (<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0549282-15>).

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 42-7.1:2014 (2014) Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Затверджено наказом МОЗ України від 13.06.2014 р. № 396.

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.

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).

Endo A. (2010) A historical perspective on the discovery of statins. Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci., 86(5): 484–493.

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.

Fedder D.O., Koro C.E., L'Italien G.J. (2002) New National Cholesterol Education Program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy: projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. Circulation, 105(2): 152–156.

Grundey S., Becker D., Luther C. (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Natl. Heart Lung Blood Inst., 106: 3143.

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).

Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D. et al. (2017) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr. Pract., 23(Suppl. 2): 1–87.

Kotłęga D., Gofab-Janowska M., Meller A. et al. (2019) Beneficial effects of pre-stroke statins use in cardioembolic stroke patients with atrial fibrillation: a hospital-based retrospective analysis. Arch. Med. Sci., 15(2): 385–392.

Lewis S.J. (2011) Lipid-lowering therapy: who can benefit? Vasc. Health Risk Manag., 7: 525–534.

McFarland A.J., Anoopkumar-Dukie S., Arora D.S. et al. (2014) Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. Int. J. Mol. Sci., 15(11): 20607–20637.

Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K. et al. (2014) Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. J. Am. Coll. Cardiol., 64(2): 196–206.

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

Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. (2011) ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J., 32(14): 1769–1818.

Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. (2011) Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 123(4): e18–e209.

Roth B.D. (2002) The discovery and development of atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent. Progress in Medicinal Chemistry, 1–22.

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

Wood D., De Backer G., Faergeman O. et al. (1998) Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Atherosclerosis, 140: 199–270.

Zhong P., Wu D., Ye X. et al. (2017) Secondary prevention of major cerebrovascular events with seven different statins: a multi-treatment meta-analysis. Drug Des. Devel. Ther., 11: 2517–2526.

Биоэквивалентность лекарственного средства Вазоклин-Дарница, таблетки, покрытые оболочкой, лекарственному средству Липримар®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: результаты рандомизированного перекрестного клинического исследования с повторным дизайном у здоровых добровольцев

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

Резюме. Цель. В сравнительном рандомизированном перекрестном с четырьмя периодами и двумя последовательностями (по схеме TRTR/RTTR) клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев доказать биоэквивалентность лекарственного средства Вазоклин-Дарница, таблетки, покрытые оболочкой, по 20 мг аторвастатина, производства ЧАО «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Украина) референтному лекарственному средству Липримар®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг аторвастатина, производства «Пфайзер Менюфекчуринг Дойчлэнд ГмбХ» (Германия). Объект и методы исследования. Добровольцы мужского пола однократно натошак принимали тестовое и референтное лекарственные средства в дозе 20 мг аторвастатина (80 мг аторвастатина на протяжении всего исследования). Пробы крови отбирали в течение 48 ч. Количественное определение аторвастатина в плазме крови добровольцев проводили методом ультраэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. Результаты. В анализ фармакокинетических показателей включены данные 37 здоровых добровольцев. Средние значения максимальной концентрации аторвастатина в плазме крови (C_{max}) для тестового лекарственного средства Вазоклин-Дарница и референтного лекарственного средства Липримар® составляли $6,739 \pm 4,276$ и $7,172 \pm 4,053$ нг/мл соответственно, а средние значения определяемой площади под фармакокинетической кривой с момента приема лекарственного средства до последней точки (AUC_{0-1}) – $31,873 \pm 28,789$ и $29,279 \pm 19,311$ нг · ч/мл соответственно. Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних значений C_{max} (81,15–102,66%) и AUC_{0-1} (94,09–111,09%) для лекарственных средств Вазоклин-Дарница и Липримар® соответствовали предварительно установленным критериям биоэквивалентности (80,00–125,00%). Предвиденные побочные реакции отмечены у 5 добровольцев и расценены как несерьезные. Выводы. Доказана биоэквивалентность лекарственного средства Вазоклин-Дарница, таблетки, покрытые оболочкой, по 20 мг аторвастатина, лекарственному средству Липримар®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг аторвастатина. Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью при однократном пероральном применении натошак.

Ключевые слова: биоэквивалентность, аторвастатин, таблетки, здоровые добровольцы, генерик, референтный препарат.

Confirmation of bioequivalence of Vasoclean-Darnitsa, coated tablets, and Liprimar®, film-coated tablets: results of a randomized crossover replicated clinical trial in healthy volunteers

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

Summary. The aim was to prove the bioequivalence of the test drug product Vasoclean-Darnitsa, atorvastatin 20 mg coated tablets, manufactured by PrJSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa» (Ukraine) and the reference drug product Liprimar®, atorvastatin 20 mg film-coated tablets, manufactured by Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH (Germany) in a comparative randomized four-period two-sequence (TRTR/RTTR) crossover clinical trial in healthy volunteers. Materials and methods. Male volunteers took in the fasting condition a single 20 mg atorvastatin dose of the test and reference drugs (80 mg of atorvastatin during the whole study). Blood samples were taken within 48 hours. Quantitative determination of atorvastatin in blood plasma of the volunteers was performed using ultra-performance liquid chromatography with tandem mass selective detection. Results. Data from 37 healthy volunteers were included in the analysis of pharmacokinetics. For Vasoclean-Darnitsa and Liprimar®, mean atorvastatin C_{max} values were 6.739 ± 4.276 and 7.172 ± 4.053 ng/mL, respectively, and corresponding mean AUC_{0-1} values were 31.873 ± 28.789 and 29.279 ± 19.311 ng · h/mL, respectively. The ranges of 90% confidence intervals of geometric mean ratio for C_{max} (81.15–102.66%) and AUC_{0-1} (94.09–111.09%) for Vasoclean-Darnitsa and Liprimar® meet prespecified acceptance criteria (80.00–125.00%). Suspected adverse reactions were observed in 5 volunteers and were considered to be non-serious. Conclusions. The bioequivalence of Vasoclean-Darnitsa, 20 mg atorvastatin coated tablets, and the reference drug product Liprimar®, 20 mg atorvastatin film-coated tablets, was proven. Both drugs were well-tolerated following a single dose oral administration in the fasting state.

Key words: bioequivalence, atorvastatin, 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@darnitsa.ua

Держано 11.04.2019

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Послеродовое кровотечение: разработана новая хирургическая техника

Послеродовое кровотечение из матки (ПКМ) — неотложная акушерская ситуация, возникающая у 4–6% рожениц. Компрессионные швы, проведенные через матку и использующиеся для остановки ПКМ, а также снижения риска гистерэктомии, введены в акушерскую практику В-Lynch в 1997 г. За время применения этой методики предложено множество ее модификаций, продемонстрировавших высокую эффективность остановки атонического ПКМ и гарантирующих высокую степень сохранения матки.

Авторы из медицинского факультета Университета Осаки (Osaka University Hospital), Япония, предложили использовать с этой целью прямую иглу с тупым закругленным концом длиной 100 мм в комплекте с шовным материалом из полидиоксанона № 2 длиной 90 см. Шовный материал характеризуется свойствами медленного рассасывания. В анализ включено 47 случаев острых ПКМ, в которых применяли шовные методики остановки кровотечения с разным материалом для шва В-Lynch (№ 0/полидиоксанон — 7; № 1/полиглекапрон — 25–21; № 2/полидиоксанон —

19 случаев). Применение более толстых нитей № 0 для шва В-Lynch показало худшие результаты сохранения матки по сравнению с нитями № 1 и 2 (42,9% против 95,2 и 89,5% соответственно; $p < 0,01$). Использование нитей № 2 для выполнения модифицированного шва Хеймана также продемонстрировало более высокую надежность и меньший риск гистерэктомии по сравнению с традиционным шовным материалом. Разработанные авторами прямые иглы давали возможность просто и надежно, без риска неполного травмирования выполнять манипуляции.

Авторы считают, что шовный материал № 0 не должен использоваться для выполнения шва В-Lynch, поскольку риск гистерэктомии при этом остается высоким.

Степень сохранности матки при использовании предложенных игл и шовного материала № 2 идентична шовной методике Хеймана и применению шовного материала № 1 с полиглекапроном 25.

Matsuzaki S., Endo M., Tomimatsu T. et al. (2019) New dedicated blunt straight needles and sutures for uterine compression sutures: a retrospective study and literature review. BMC Surgery, 19: 33.

Александр Осадчий