

И.А. ЗУПАНЕЦ<sup>1</sup>, д. мед. н., профессор; Н.П. БЕЗУГЛАЯ<sup>1</sup>, к. мед. н., доцент; В.Е. САБКО<sup>2</sup>, И.М. ХИЛЬ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков;

<sup>2</sup>Биоаналитическая лаборатория ООО «Клифарм», Ирпень;

<sup>3</sup>Корпорация «Артериум», Киев/

## Взаимозаменяемость препаратов, содержащих кандесартан: биоэквивалентность препаратов Касарк и Атаканд

### Резюме

#### Взаємозамінність препаратів, що містять кандесартан: біоеквівалентність препаратів Касарк та Атаканд

И.А. Зупанець, Н.П. Безугла, В.Є. Сабко, І.М. Хиль

Стаття присвячена дослідженню біоеквівалентності препаратів, що містять кандесартан – Касарк (таблетки по 32 мг виробництва ВАТ «Київмедпрепарат») та Атаканд (таблетки по 32 мг виробництва «AstraZeneca» (Швеція)). Ґрунтуючись на результатах аналізу  $C_{max}$  та  $AUC_{0-4}$ , можливо зробити висновок щодо біоеквівалентності досліджуваних препаратів. Результати проведеного дослідження дозволяють стверджувати, що з точки зору доказової медицини та фармації, Касарк та Атаканд мають однакову ефективність та переносимість. Таким чином, можна пропонувати працівникам практичної медицини (лікарям) та працівникам аптечних установ (завідуючим аптеками, провізорам першого столу, фармацевтам) проводити генеричну заміну Атаканду Касарком, базуючись на основних положеннях доказової медицини та фармації.

**Ключові слова:** кандесартан, дослідження біоеквівалентності, референтний лікарський засіб

### Summary

#### Interchangeability Drugs Containing Candesartan: Bioequivalent Drug «Kasark» and «Atakand»

I.A. Zupanets, N.P. Bezugla, V.E. Sabko, I.M. Khmil

In the article the results of researches the drugs, containing candesartan – Kasark (tablets, 32 mg, PJSC «Kievmedpreperat» and Atakand (tablets, 32 mg, «AstraZeneca», Sweden) are presented. Based on the results of analysis  $C_{max}$  and  $AUC_{0-4}$  it is possible to make a conclusion about the bioequivalence of the researched drugs. The results of carried out research allow to confirm, that from the point of view of evidence medicine and pharmacy, Kasark and Atakand have identical efficiency and portability. Thus, it is possible to offer the workers of applied medicine (doctors) and workers of pharmaceutical institutions (managing drugstores, pharmacists of the first table, pharmacists) to spend generic replacement of Atakand by Kasark, based on substantive provisions of evidence medicine and pharmacy.

**Key words:** Key words: candesartan, bioequivalence study, reference drug

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и инвалидизации населения во всех развитых странах мира, в том числе и в Украине. Артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, которые на 88,1% определяют уровень смертности от болезней системы кровообращения. Среди лиц с артериальной гипертензией смертность почти в 2 раза выше, чем среди лиц с нормальным артериальным давлением (АД). Несмотря на высокие показатели заболеваемости и смертности, связанные с АГ, контроль этой патологии далек от оптимального [2].

Эпидемиологические исследования, проведенные украинскими учеными, показали, что повышенное АД (>140/90 мм рт. ст.) имеют почти 40% взрослого населения. Среди них о наличии заболевания знают около 47% сельских и 85,1% городских жителей, из которых лечатся 12,4 и 61,2%, а эффективное лечение артериальной гипертензии получают только 6,2 и 20,5% пациентов соответственно [2].

Основная проблема АГ, к сожалению, не решена до сих пор – часть больных не знают о своей проблеме; те, которые знают, не лечатся; те, которые лечатся, лечатся не правильно! То есть целью терапии на сегодняшний день для большинства больных является просто снижение АД, улучшение самочувствия, а не достижение целевых значений АД!

Согласно рекомендациям ВОЗ (1999) к гипотензивным средствам первой линии относятся: диуретики,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА), антагонисты кальция,  $\alpha$ -блокаторы. Как правило, при лечении АГ монотерапия неэффективна и в большинстве случаев назначается комбинированная терапия [7, 8, 17, 18]. На рис. 1 представлены основные группы антигипертензивных лекарственных средств и их возможные комбинации (рациональные комбинации отмечены сплошными линиями, пунктиром – возможные).

Одной из основных групп антигипертензивных лекарственных препаратов (АП) являются БРА, они обладают гипотензивным,

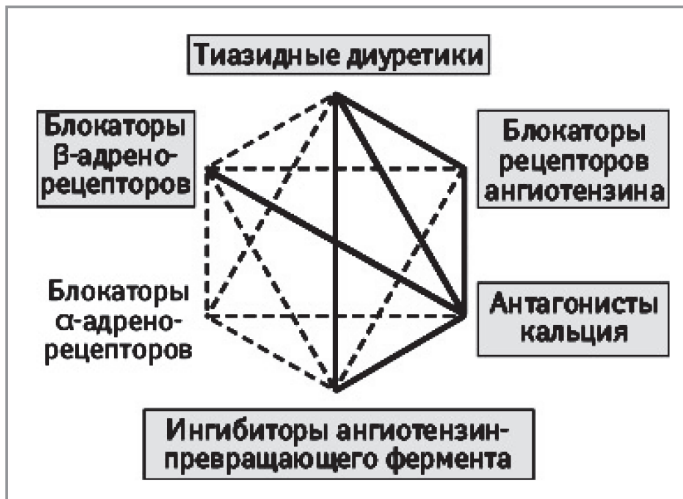


Рис. 1. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов разных классов (согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов, 2007)

антипролиферативным и натрийуретическим эффектами, имеют лучшую переносимость в сравнении с ИАПФ и являются препаратами первого ряда для пациентов с АГ и диабетической нефропатией и/или сердечной недостаточностью [17].

К группе блокаторов рецепторов ангиотензина относится препарат Касарк, таблетки по 32 мг, производства ОАО «Киевмедпрепарат», действующим веществом которого является кандесартана цилексетил. Кандесартана цилексетил – это пролекарство, пригодное для перорального применения, во время абсорбции в желудочно-кишечном тракте кандесартана цилексетил быстро превращается в активное вещество – кандесартан и плотно связывается с ангиотензиновыми рецепторами типа 1 (AT<sub>1</sub>-рецепторами). При АГ кандесартан приводит к дозозависимому длительному снижению АД. Антигипертензивная активность кандесартана обусловлена снижением системного периферического сопротивления, которое не сопровождается рефлекторным повышением ЧСС. После приема разовой дозы кандесартана цилексетила начало антигипертензивного эффекта наступает в течение 2 ч. При постоянной терапии кандесартаном при введении любой дозы препарата максимальное снижение АД достигается на протяжении 4 недель и поддерживается при длительном лечении. Согласно данным мета-анализа средний дополнительный эффект повышения дозы с 16 до 32 мг 1 раз в сутки был незначительным. При применении кандесартана цилексетила 1 раз в сутки обеспечивается эффективное и равномерное снижение АД в течение 24 ч с незначительным различием между эффектами максимальной и минимальной дозы.

Лекарственное средство Касарк, таблетки по 32 мг производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина), который является объектом исследования, представляет собой генерический аналог инновационного лекарственного средства Атаканд, таблетки по 32 мг производства «AstraZeneca» (Швеция). В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины № 190 «Порядок направления на дополнительные испытания лекарственных средств при проведении экспертизы регистрационных материалов» от 17.04.2007 г. [5] и руководством 42-7.1:2005 «Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности», утвержденным приказом Министерства здравоохранения,

а также соответствующими международными регламентирующими документами Европейского сообщества и Всемирной организации здравоохранения, доказательство эквивалентности *in vivo* генерического и инновационного лекарственных средств в твердых лекарственных формах для перорального применения должно проводиться в первую очередь путем клинических исследований по оценке их биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев.

#### Цели исследования:

- 1) основная цель – оценка биоэквивалентности двух лекарственных средств кандесартана – тестового препарата Касарк, таблетки по 32 мг производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина), и референтного препарата Атаканд, таблетки по 32 мг производства «AstraZeneca» (Швеция), путем сравнительного изучения их биодоступности при введении однократной дозы здоровым добровольцам;
- 2) дополнительная цель – изучение переносимости тестового и референтного лекарственных средств при однократном приеме.

## Материалы и методы исследования

Клиническая часть исследования по оценке биоэквивалентности лекарственных средств Касарк, таблетки по 32 мг производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина), и Атаканд, таблетки по 32 мг производства AstraZeneca (Швеция), с участием здоровых добровольцев была проведена в Клинико-диагностическом центре Национального фармацевтического университета, г. Харьков.

Биоаналитическая часть исследования и статистическая обработка результатов были проведены в ООО «БАЛ «Клифарм», г. Ирпень.

Данное исследование по оценке биоэквивалентности было выполнено в соответствии с Законом Украины «О лекарственных средствах», по утвержденному Протоколу клинического исследования с соблюдением принципов надлежащей клинической (GCP) и надлежащей лабораторной (GLP) практик в соответствии с Руководствами СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008, «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» [10], СТ-Н МОЗУ 42-6.0: 2008, «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика» [9], 42-7.1: 2005 «Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» [4], руководящими документами Европейского сообщества, Всемирной организации здравоохранения (WHO) и другими [1, 3, 6, 11–16].

**Дизайн исследования** – сравнительное, рандомизированное, перекрестное с двумя периодами и двумя последовательностями исследование по изучению биоэквивалентности при введении добровольцам натощак однократной дозы каждого из сравниваемых лекарственных средств, с «ослеплением» аналитического этапа исследования и дальнейшей статистической обработкой результатов.

Для оценки переносимости исследуемых препаратов был проведен анализ побочных реакций (ПР), результатов лабораторно-инструментального обследования (витальные данные; ЭКГ-обследование; клинического, биохимического анализа крови, общего анализа мочи), результатов физикального осмотра.

Биоаналитический этап исследования проводился путем определения количественной концентрации кандесартана в пробах плазмы крови добровольцев, полученных на клинической базе, основываясь на использовании метода ультраэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием и проводился в биоаналитической лаборато-

рии ООО «Клифарм» (г. Ирпень). Статистический анализ ФК-данных включал:

- 1) построение профилей зависимости концентрации действующего вещества от времени для каждого добровольца и препарата в исходных и логарифмически преобразованных единицах;
- 2) вычисление вторичных ФК-параметров (площади под кривой, константы элиминации, периода полувыведения);
- 3) оценку показателей описательной статистики для оцениваемых ФК-параметров (среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, коэффициент вариации);
- 4) дисперсионный анализ ФК-параметров, основанный на смешанной модели;
- 5) оценку различий между двумя лекарственными средствами и построение для нее 90% доверительных интервалов.

В качестве программного инструментального средства использована лицензионная программа WinNonlin Professional 5.3 компании Pharsight Corporation. Оценка ФК-параметров проведена с использованием модели расчетов «NCA Model 200» WinNonlin Professional 5.3.

## Результаты и их обсуждение

24 здоровых добровольца мужского и женского пола приняли участие в клиническом исследовании по оценке биоэквивалентности лекарственных средств Касарк, таблетки по 32 мг производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина), и Атаканд, таблетки по 32 мг производства «AstraZeneca» (Швеция). 24 добровольца полностью завершили участие в исследовании; все полученные результаты включены в оценку переносимости и оценку фармакокинетических параметров.

Для определения концентрации исследуемых препаратов (тестового и референтного) в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема каждого из препаратов было отобрано 15 проб крови (в каждый период исследования). Отбор проб крови проводили в соответствии со следующим графиком: 0 ч (до приема препарата), через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24; 36; 48

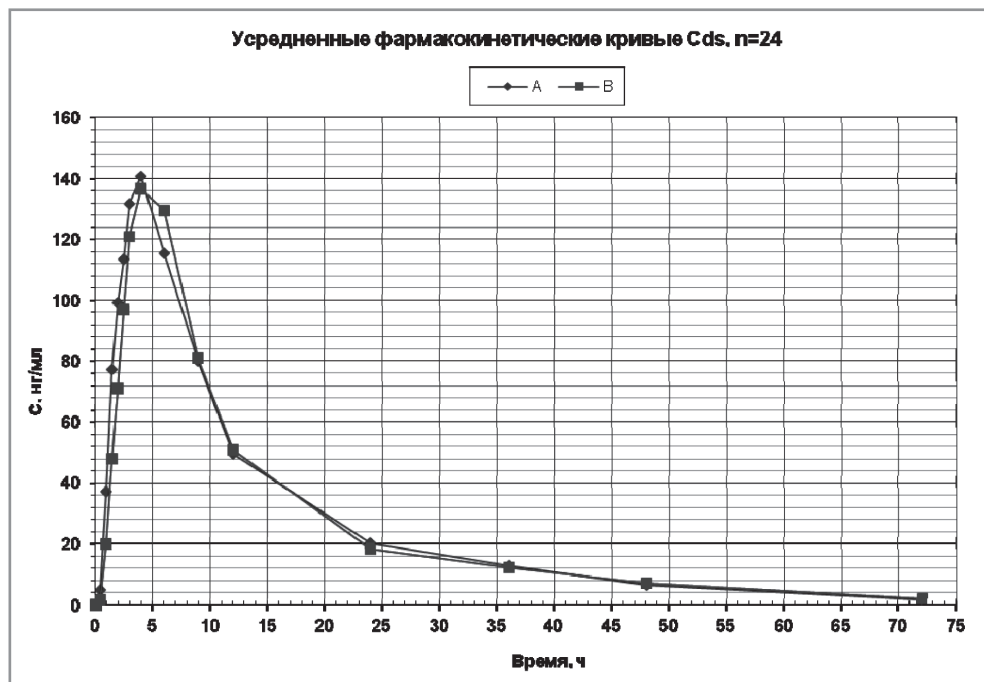


Рис. 2. Совмещенные кривые зависимости «концентрация – время» (средние арифметические), где препарат А – Атаканд, препарат В – Касарк

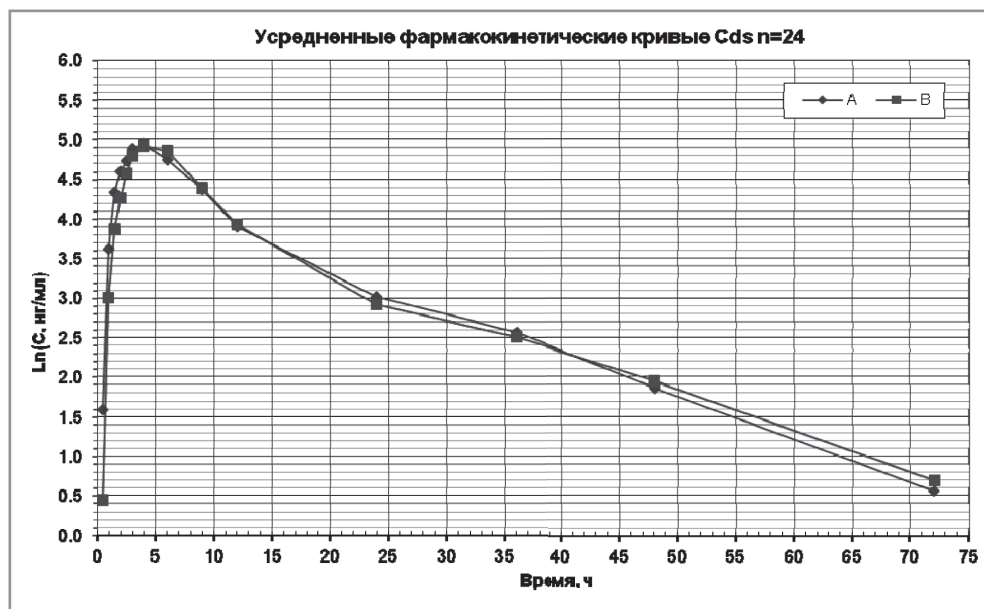


Рис. 3. Совмещенные кривые зависимости «концентрация – время» (лог-преобразованные средние арифметические), где препарат А – Атаканд, препарат В – Касарк

Таблица. Фармакокинетические параметры (средние) исследуемых препаратов

Лекарственное средство	$C_{\text{макс}}$ , нг/мл	$T_{\text{макс}}$ , ч	$AUC_{0-t}$ , ч•нг/мл	$AUC_{0-\infty}$ , ч•нг/мл	$AUC_{0-t}$ , %	Кэл., ч <sup>-1</sup>	$t_{1/2}$ , ч
Касарк (В)	159,3	4,375	1788,16	1896,94	94,15	0,0615	14,357
Атаканд (А)	157,0	4,000	1826,89	1903,37	96,12	0,0655	12,210

и 72 часа после приема препарата. Прием препарата проводился натощак утром в 08.00 после ночного 12-часового голодания.

На рис. 2 представлены совмещенные кривые зависимости «концентрация – время» для исследуемых препаратов в плазме добровольцев после однократного перорального приема препаратов Касарк и Атаканд (средние арифметические).

На рис. 3 представлены совмещенные кривые зависимости «концентрация – время» для исследуемых препаратов в плазме добровольцев после однократного перорального приема препаратов Касарк и Атаканд (логарифмически-преобразованные средние арифметические).

На рис. 4 представлены кривые зависимости «концентрация – время» всех добровольцев для обоих исследуемых препаратов Касарк и Атаканд.

После проведения статистической обработки полученных результатов были рассчитаны фармакокинетические параметры (средние) для препаратов Касарк и Атаканд (таблица).

Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних основных фармакокинетических параметров  $C_{\text{макс}}$  и  $AUC_{0-t}$  были определены и составляют 80,79–111,17% и 87,45–104,48% соответственно. Полученные результаты соответствуют критерию биоэквивалентности в 80–125% для  $AUC_{0-t}$  и  $C_{\text{макс}}$ .

Основываясь на результатах анализа  $C_{\text{макс}}$  и  $AUC_{0-t}$  можно сделать вывод, что лекарственное средство Касарк, таблетки по 32 мг производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина), биоэквивалентно лекарственному средству Атаканд, таблетки по 32 мг производства «AstraZeneca» (Швеция), при введении перорально натощак однократной дозы здоровым добровольцам.

Анализ результатов обследования 24 здоровых добровольцев в ходе проведения данного исследования свидетельствует о сравнимой переносимости однократного применения лекарственного средства Касарк, таблетки по 32 мг производства ОАО «Киевмедпрепарат», Украина, и однократного применения референтного лекарственного средства Атаканд, таблетки по 32 мг производства «AstraZeneca», Швеция. Переносимость обоих лекарственных средств оценена как хорошая.

## Выводы

1. Основываясь на результатах анализа  $C_{\text{макс}}$  и  $AUC_{0-t}$  можно сделать вывод, что лекарственное средство Касарк, таблетки по 32 мг производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина), биоэквивалентно лекарственному средству Атаканд, таблетки по 32 мг производства «AstraZeneca» (Швеция), при введении перорально натощак однократной дозы здоровым добровольцам.
2. При приеме однократной дозы переносимость обоих лекарственных средств сравнима и оценена как хорошая.
3. С точки зрения доказательной медицины и фармации, лекарственные средства Касарк и Атаканд являются взаимозаменяемыми.

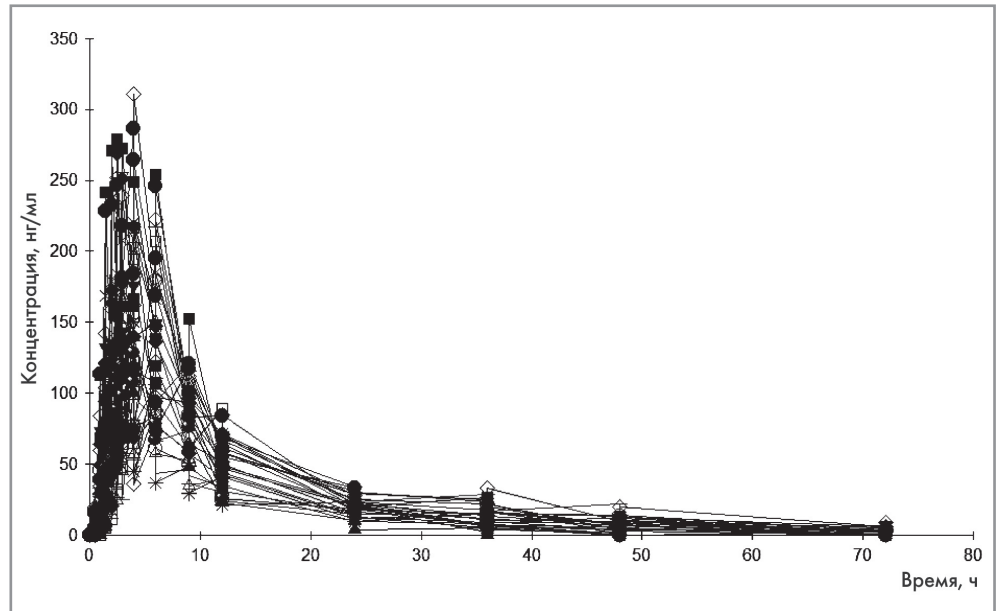


Рис. 4. Кривые зависимости «концентрация – время» всех добровольцев (n=24) и для обоих препаратов, препарат А – Атаканд, препарат В – Касарк

## Список используемой литературы

1. Бабич П.Н., Чубенко А.В. Современные статистические подходы, используемые при доказательстве биоэквивалентности // Вісник фармакології та фарматії. – 2004. – №10. – С. 35–40; №11. – С. 14–29.
2. Коваленко В. М. Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні: аналітично-статистичний посібник // В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, Т. С. Манойленко, О. І. Прокопишин. – К., 2005. – 141 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
4. Настанова 42-7.1:2005 «Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквивалентності». К., 2005. – 21 с.
5. Порядок направления на дополнительные испытания лекарственных средств при проведении экспертизы регистрационных материалов // Приказ МЗ Украины от 17.04.2007 г. №190.
6. Порядок проведения клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. – Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009.
7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, А. Е. Богрій, Л. М. Єна та ін. // Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / Четверте видання, виправлене і доповнене. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». – К., 2008. – 101 с.
8. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2008. – 1424 с.
9. СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика». – К., 2009. – 48 с.
10. СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика». – К., 2009. – 48 с.
11. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации / Чубенко А.В. и др. – К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. – 60 с.
12. Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies (WHO TRS № 937, 2006, Annex 9).
13. Chow S.C., Shao J., Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. – London: Taylor&Francis, 2003. – 358 p.
14. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*. GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. – EMEA, 2010.
15. FDA Guidance for Industry «Bioanalytical Method Validation» (May 2001) / FDA Руководство для промышленности «Валидация Биоаналитических методов» (Май 2001).
16. Guideline on bioanalytical method validation. – EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, EMA, 2011.
17. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, №6. – P. 1105–1187.
18. Staessen J. A. Progress in blood pressure measurement: a workshop of the European Society of Hypertension / J. A. Staessen, E. O'Brien // Blood Pressure Monitoring. – 2007. – Vol. 12, №4. – P. 243–244.