

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.275.2.014.5

Пастернак Е.Ю.¹, Затолочина К.Э.¹, Казаков А.С.¹, Аляутдин Р.Н.¹, Асецкая И.Л.²

ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА: БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЦИКЛОСПОРИНА И ТАКРОЛИМУСА

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва, Россия;

² ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, 109074, г. Москва, Россия

♦ В статье обсуждаются проблемы оценки взаимозаменяемости референсных и воспроизведенных препаратов ингибиторов кальциневрина. Проведен анализ 849 спонтанных сообщений в российской базе данных за период с 2009 по 2015 г., содержащих информацию о нежелательных реакциях, возникавших при замене указанных препаратов. Оценивается клиническая картина нежелательных реакций и их распределение по системно-органным классам. Рассматриваются различные варианты замен. Проведенный анализ показал, что чаще всего проблемы возникали при замене оригинального препарата на воспроизведенный, что требовало возврата к исходной терапии. Установлено, что 20,9% от всех поступивших сообщений о случаях нежелательных реакций при применении препаратов циклоsporина и 12,2% препаратов такролимуса содержали информацию о проблемах, возникавших при замене лекарственного средства в пределах одного международного непатентованного наименования.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; воспроизведенные препараты; циклоспорин; такролимус; спонтанные сообщения; нежелательная реакция.

Для цитирования: Пастернак Е.Ю., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Аляутдин Р.Н., Асецкая И.Л. Проблемы взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина: безопасность и эффективность препаратов циклоспорина и такролимуса. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(6): 311—316. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-6-311-316>.

Для корреспонденции: Пастернак Евгения Юрьевна, научный сотрудник ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва. E-mail: Pasternak@expmed.com

Pasternak E. Yu.¹, Zatolotchina K. E.¹, Kazakov A. S.¹, Alyautdin R. N.¹, Asetskaya I. L.²

THE PROBLEMS OF INTERCHANGEABILITY OF INHIBITORS OF CALCINEVRIN: SAFETY AND EFFECTIVENESS OF PREPARATIONS OF CICLOSPORIN AND TACROLIMUS

¹The research center of expertise of means of medical application of Minzdrav of Russia, 127051, Moscow,

²The informational methodological center of expertise, registration and analysis of circulation of means of medical application of Roszdravnadzor, 109074, Moscow, Russian Federation

♦ The article considers problems of evaluation of interchangeability of referent and reproduced medicines inhibitors of calcineurin. The analysis of 849 spontaneous reports in the Russian database from 2009 to 2015 containing information about undesirable reactions occurring at replacement of mentioned medicines. The clinical picture of undesirable reactions and their distribution by systemic organ classes is assessed. Various alternatives of replacement are considered. The implemented analysis demonstrated that problems mostly occurred at replacement of original medicine to reproduced one that required returning to initial therapy. It is established that 20.9% of all entered reports about cases of undesirable reactions at replacement of medicines of cyclosporine and 12.2% of medicines of tacrolimus contained information about problems occurred at replacement of medicine within the framework of one international unlicensed item.

Keywords: interchangeability; bio-equivalence; therapeutic equivalence; reproduced medicines; cyclosporine; spontaneous reports; undesirable reaction.

For citation: Pasternak E. Yu., Zatolotchina K. E., Kazakov A. S., Alyautdin R. N., Asetskaya I. L. The problems of interchangeability of inhibitors of calcinevrin: safety and effectiveness of preparations of Ciclosporin and Tacrolimus. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(6): 311—316. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-6-311-316>.

For correspondence: Evgeniya Yu. Pasternak, scientific worker the research center of expertise of means of medical application of Minzdrav of Russia, 127051, Moscow, Russian Federation, E-mail: Pasternak@expmed.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 07.06.16

Accepted 21.06.16

Введение

Проблема взаимозаменяемости современных иммуносупрессоров является чрезвычайно актуальной. С одной стороны, переход с оригинальных на воспроизведенные препараты (ВП) у пациентов, на протяжении всей жизни нуждающихся в иммуносупрессивной те-

рапии, может значительно снизить стоимость лечения. С другой стороны, клинический опыт показывает, что замена оригинальных препаратов с узким терапевтическим диапазоном на ВП нередко сопровождается изменением терапевтической эффективности, что может привести к серьезным клиническим последствиям.

Базовыми компонентами схем иммуносупрессивной терапии являются ингибиторы кальциневрина (циклоспорин — ЦС и такролимус — ТЛ). В настоящее время в России зарегистрированы более 10 ВП ЦС и более 10 ВП ТЛ.

Считается, что высокие риски снижения терапевтического эффекта или развития токсических эффектов при замене оригинального препарата ингибиторов кальциневрина на ВП могут быть связаны с фармакокинетикой этих препаратов, наличием или отсутствием вспомогательных веществ, а также с особенностями подходов к оценке биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов [1, 2].

Одной из причин вариабельности фармакокинетики ингибиторов кальциневрина может быть полиморфизм генов, кодирующих микросомальные ферменты, ответственные за метаболизм и транспорт ЦС и ТЛ [2]. Другая важная фармакокинетическая особенность ЦС — высокая вариабельность биодоступности, которая составляет от 10 до 89% [4, 5]. Фармакокинетика ЦС во многом зависит от гематокритного числа и содержания липопротеинов в плазме крови [6]. Кроме того, ЦС является субстратом цитохрома P450 3A (СYP3A), частота мутаций которого довольно высока. Так, по данным Y. Wang и соавт., мутация СYP3A4*1G достоверно увеличивала вероятность отторжения трансплантата у пациентов, иммуносупрессия которых контролировалась ЦС [7]. ТЛ также относится к липофильным соединениям и имеет фармакокинетический профиль, близкий к таковому ЦС.

Фармакокинетическая вариабельность ингибиторов кальциневрина может приводить к значительному разбросу показателей C_{max} и AUC. Однако используемые критерии биоэквивалентности 80—125% при 90% доверительном интервале недостаточны для получения объективного результата в случае лекарственного препарата (ЛП) с узким терапевтическим диапазоном [7]. Европейское медицинское агентство для ЛП этой категории рекомендовало при анализе параметров C_{max} и AUC использовать интервал 90—111,11% [8, 9]. Вместе с тем в настоящее время можно констатировать нехватку стандартизованных полномасштабных клинических исследований, позволяющих установить реальные причины, осложняющие оценку взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина [10].

В связи с этим целью нашего исследования стала оценка проблемы возникновения нежелательных реакций (НР), вызванных заменой препаратов ЦС и ТЛ в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) на основании результатов анализа спонтанных сообщений (СС).

Материал и методы

Объектом исследования были СС о НР при применении препаратов ЦС и ТЛ, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 1 января 2009 по 31 декабря 2015 г.

Степень достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) между применением ЛП и развитием НР определяли по шкале Наранжо.

После определения СД ПСС «ЛП—НР» дальнейшему анализу подвергались только СС с высокой СД ПСС «ЛП—НР» (определенная, вероятная и возможная).

При установлении серьезности НР использовались критерии, содержащиеся в статье 4 Федерального закона

Таблица 1

Степень достоверности причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и приемом ЦС

СД ПСС	Количество СС, абс. (%)
Определенная	0(0)
Вероятная	30 (36,1)
Возможная	51 (61,4)
Сомнительная	1 (1,2)
Неклассифицируемая	1 (1,2)
Всего...	83 (100)

от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Все замены препаратов с одним МНН, но разными торговыми наименованиями (ТН) были структурированы следующим образом:

- ♦ референсный ЛП переносится хорошо, замена на воспроизведенный ЛП неэффективна и/или приводит к развитию НР;
- ♦ воспроизведенный ЛП № 1 переносится хорошо, замена на воспроизведенный ЛП № 2 не дает эффекта и/или приводит к развитию НР;
- ♦ воспроизведенный ЛП переносится хорошо, замена на референсный ЛП не дает эффекта и/или приводит к развитию НР.

Дубликаты СС и невалидные СС из исследования исключались.

Для предотвращения конфликта интересов ТН препаратов были зашифрованы.

Результаты и обсуждение

Циклоспорин. Всего в базу данных СС за исследуемый период поступило 398 сообщений о развитии НР после применения ЦС. Из 398 сообщений 83 (20,85%) содержали информацию о замене одного препарата на другой в рамках одного МНН. Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ЦС по случаям, связанным с заменой препарата, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, было 81 (97,6%) СС с высокой СД ПСС «ЛП—НР» и 2 (2,4%) с низкой.

При анализе динамики поступления сообщений в базу данных установлен рост числа сообщений о развитии НР, возникших при замене препаратов ЦС, в 2013 и 2014 г. — соответственно 21 и 33 сообщения (рис. 1).

Несмотря на увеличение числа сообщений о НР при применении ЦС в 2013 г., удельный вес случаев, связанных с заменой препаратов ЦС, был значительно больше в 2014 г. — 40,2%.

Большая часть сообщений содержала информацию о НР при замене одного препарата ЦС другим из этой группы препаратов у взрослых — 81,5% сообщений.

В поступивших сообщениях в качестве подозреваемого препарата в 96,3% случаев был указан ВП (табл. 2).

Таблица 2

Распределение по торговым наименованиям

Препарат	ТН	Количество СС, абс. (%)
Оригинальный	Препарат 1	2 (2,5)
Воспроизведенный	Препарат 2	42 (51,9)
	Препарат 3	32 (39,5)
	Препарат 4	4 (4,9)
	Неизвестно	1 (1,2)

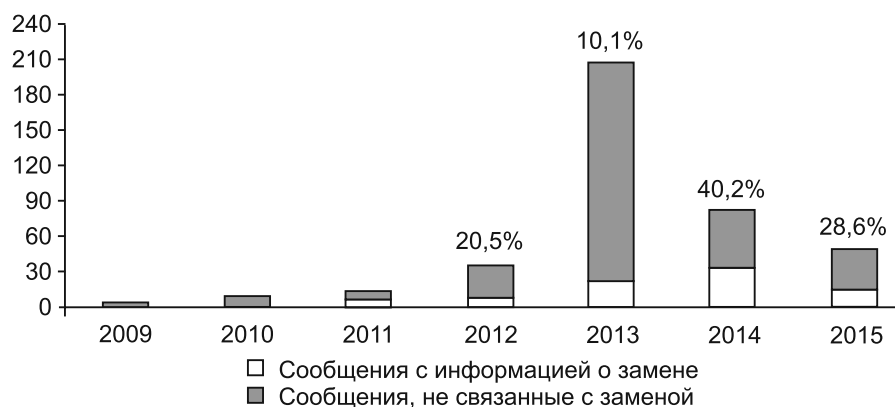


Рис. 1. Динамика поступления сообщений (ЦС).

Указан удельный вес сообщений о НР, развившихся при замене препаратов ЦС, от общего числа поступивших сообщений.

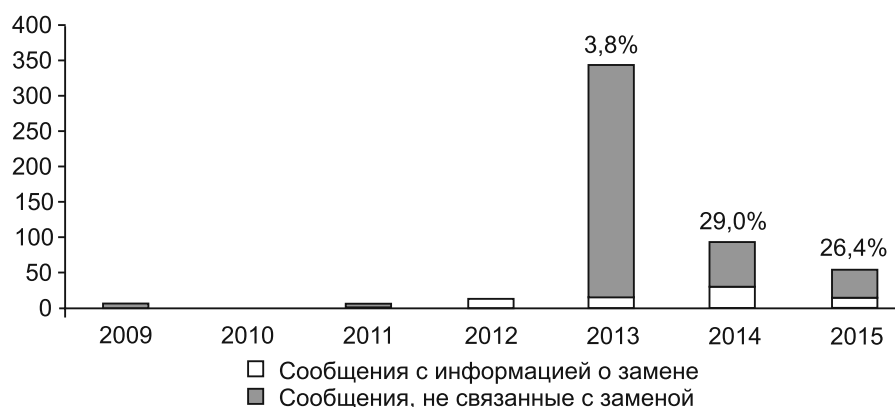


Рис. 2. Динамика поступления сообщений (ТЛ).

Указана доля сообщений о НР, развившихся при замене препаратов ТЛ, от общего числа поступивших сообщений.

При этом все ВП были зарубежного производства. Анализ поступивших сообщений по видам замены ЛП показал, что в 85,2% (69 из 81 СС) случаев указано на возникновение проблем при переходе от оригинального препарата к ВП (табл. 3).

При оценке клинической картины и серьезности НР установлено, что 66 (81,5%) сообщений содержали информацию о серьезных НР. В табл. 4 представлено распределение НР, развившихся при применении ЦС, в зависимости от поражения органов и систем организма. В одном СС могла содержаться информация о развитии сразу нескольких НР, поэтому количество анализируе-

мых извещений и описанных НР не совпадает.

Наиболее часто в сообщениях, содержащих информацию о замене препаратов ЦС, в разделе «Описание НР» были указаны нарушения со стороны органов пищеварения, которые проявлялись тошнотой (10,2% от общего количества НР), рвотой (4,6%), диареей (3,6%) и болью в животе (3,1%). Кроме того, 3 (1,5%) сообщения содержали информацию о повышении активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) в плазме крови, 1 (0,5%) — о развитии гингивита.

НР со стороны мочевыделительной системы — это повышение концентрации креатинина (11,7% от общего количества НР) и мочевины крови (2,6%), развитие протеинурии (2,6%), олигурии (1,0%), нефропатии (1%), почечной недостаточности (1%). При этом из 35 сообщений 18 (51,4%) содержали данные о неэффективности препарата. Важно отметить необходимость проведения детального анализа каждого поступившего сообщения о повышении концентрации сывороточного креатинина на фоне применения ингибиторов кальциневрина. Данная НР — это проявление острого нефротоксического эффекта, возникающего, как правило, на фоне повышения концентрации ЛП в крови, однако без соответствующего анализа подобные случаи могут

Таблица 4

Распределение НР по системно-органным классам

Вид нарушения	Количество НР	% от НР	% от СС
Нарушения органов пищеварения	54	27,6	66,7
Нарушения мочевыделительной системы	41	20,9	50,6
Неэффективность	30	15,3	37,0
Низкая концентрация препарата в крови	3	1,5	3,7
Неврологические нарушения	18	9,2	22,2
Общие расстройства	14	7,1	17,3
Сердечно-сосудистые нарушения	12	6,1	14,8
Поражения кожи и подкожных тканей	11	5,6	13,6
Нарушения костно-мышечной системы	3	1,5	3,7
Изменения результатов лабораторных исследований	3	1,5	3,7
Нарушения со стороны органа зрения	3	1,5	3,7
Гематологические нарушения	2	1,0	2,5
Нарушения иммунной системы	2	1,0	2,5
Всего...	196	100	—

Таблица 3

Переключения: оригинал—дженерик, дженерик—дженерик, дженерик—оригинал, переключение между разными формами одного и того же ЛП

Тип переключения	Количество СС, абс. (%)
Референсный ЛП переносится хорошо; воспроизведенный приводит к неэффективности и/или другим НР	69 (85,2)
Воспроизведенный ЛП № 1 переносится хорошо; воспроизведенный ЛП № 2 приводит к неэффективности и/или другим НР	10 (12,3)
Воспроизведенный ЛП переносится хорошо; референсный неэффективен и/или вызывает другие НР	2 (2,5)
Всего...	81 (100)

Таблица 5
Степень достоверности причинно-следственной связи между
нежелательной реакцией и приемом ТЛ

СД ПСС	Количество СС, абс. (%)
Определенная	0 (0)
Вероятная	18 (32,7)
Возможная	33 (60,0)
Сомнительная	3 (5,5)
Неклассифицируемая	1 (1,8)
Всего...	55 (100)

быть ошибочно интерпретированы как неэффективность ЛП — отторжение трансплантата почки [11].

В целом информация о случаях неэффективности или недостаточной эффективности препарата среди НР составила 16,8% и содержалась в 33 (40,7%) сообщениях (к случаям неэффективности на основании дополнительной информации, указанной в сообщении, также были отнесены случаи, описанные как «низкая концентрация препарата в крови»). При этом в 21 (25,9% от сообщений о НР при замене ЛП, 63,6% от случаев неэффективности препарата) сообщениях имелись сведения о применении препарата для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке органов, в 12 (14,8%) сообщениях — о применении по показаниям, не связанным с трансплантацией. В 15 (18,5%) сообщениях о неэффективности препарата было указано на невозможность достижения целевых концентраций ЦС в крови.

Среди неврологических нарушений чаще всего указывались головная боль (2,6%) и головокружение (2%). В 2 (1%) сообщениях содержались данные о развитии судорожного расстройства.

Проявлением общих расстройств чаще всего (6,1% от всех СС) была слабость. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы — это случаи развития гипертонии (5,6%) и 1 (0,5%) — тахикардии.

НР со стороны кожи и ее придатков — это кожный зуд (2%) и сыпь (1,5%), а также (по одному случаю) псориаз (0,5%), экзема (0,5%), гиперемия кожи (0,5%) и выпадение волос (0,5%).

Нарушения костно-мышечной системы во всех сообщениях (1,5%) были представлены болью в суставах.

Об изменениях результатов лабораторных исследований было 3 сообщения: 2 (1%) случая развития гипергликемии и 1 (0,5%) случай повышения уровня холестерина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны органа зрения в двух случаях были описаны как увеит (1%), в одном — как неуточненное зрительное нарушение (0,5%).

Одно сообщение содержало информацию о развитии панцитопении (0,5%), одно — о снижении уровня гемоглобина (0,5%).

Два сообщения содержали данные о развитии аллергических реакций немедленного типа: крапивница (0,5%) и ангионевротический отек (0,5%).

Такролимус. Всего в базу данных СС за исследуемый период поступило 451 сообщение о развитии НР после применения ТЛ. Из 451 сообщения 55 (12,2%) содержали информацию о замене одного препарата на другой в рамках одного МНН. Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ТЛ по случаям, связанным с заменой препарата, представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, с высокой СД ПСС «ЛП-НР» было 51 (92,7%) СС, с низкой — 4 (7,3%).

При анализе динамики поступления СС в базу данных установлен рост числа сообщений о случаях развития НР, возникающих при замене препаратов ТЛ, в 2013, 2014 гг. — соответственно 13; 27 сообщений (рис. 2).

Несмотря на значительное увеличение поступления сообщений о НР при применении ТЛ в 2013 г., удельный вес случаев, связанных с заменой препаратов ТЛ, был значительно больше в 2014 и 2015 гг. — соответственно 29 и 26,4%.

Большая часть сообщений содержала информацию о НР при замене одного препарата ТЛ другим препаратом этой же группы у взрослых — 88,2% сообщений.

В поступивших сообщениях в качестве подозреваемых препаратов в 92,1% случаев был указан ВП (табл. 6).

Все ВП были зарубежного производства. При анализе и структурировании поступивших сообщений по видам замены ЛП было установлено, что случаи НР и/или неэффективности ЛП при замене одного ВП на другой ВП и при замене ВП на референсный ЛП отсутствовали. Несмотря на то что среди подозреваемых препаратов было указано 4 оригинальных, во всех сообщениях (51 СС — 100%) о НР и/или неэффективности ЛП на фоне замены в разделе «Дополнительная информация» было указано о переходе с оригинального препарата на ВП.

При оценке клинической картины и серьезности НР было установлено, что 36 (70,6%) сообщений содержали информацию о серьезных НР. В табл. 7 представлено распределение НР, развившихся при применении ТЛ, в зависимости от поражения органов и систем организма. В одном СС могла содержаться информация о развитии сразу нескольких нежелательных реакций, поэтому количество анализируемых извещений и описанных НР не совпадает.

Наиболее часто в сообщениях, содержащих информацию о замене разных препаратов ТЛ, в разделе «Описание НР» были указаны нарушения со стороны органов пищеварения, которые проявлялись диареей (9,3% от общего количества НР), тошнотой (7,9%), рвотой (4%) и болью в животе (3,3%). Кроме того, имелась информация о развитии гипербилирубинемии (0,7% — 1 сообщение) и колита (0,7% — 1 сообщение).

Нарушения со стороны мочевыделительной системы представляли собой случаи повышения уровня креатинина (7,9% от общего количества НР), неуточненного нарушения функции почек (4%), протеинурии (2,6%) и токсической нефропатии (0,7%).

Среди общих расстройств указывались слабость (9%), боль в пояснице, колебания массы тела, отеки (по 1,3%), одышка (0,7%, один случай).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы представляли собой случаи развития гипертонии (7,9%) и по одному случаю развития тахикардии и аритмии (0,7%).

Таблица 6

Распределение по торговым наименованиям

Тип препарата	ТН	Количество СС, абс. (%)
Оригинальный	Препарат 1	4 (7,8)
Воспроизведенный	Препарат 2	18 (35,3)
	Препарат 3	4 (7,8)
	Препарат 4	4 (7,8)
	Неизвестно	21 (41,2)

Таблица 7
Распределение НР по системно-органым классам

Вид нарушения	Количество НР	% от НР	% от СС
Нарушения органов пищеварения	45	29,8	88,2
Нарушения мочевыделительной системы	23	15,2	45,1
Общие расстройства	16	10,6	31,4
Сердечно-сосудистые нарушения	14	9,3	27,5
Поражения кожи и подкожных тканей	14	9,3	27,5
Неэффективность	12	7,9	23,5
Колебания концентрации препарата	12	7,9	23,6
Неврологические нарушения	9	6,0	17,6
Нарушения костно-мышечной системы	2	1,3	3,9
Изменения результатов лабораторных исследований	2	1,3	3,9
Нарушения психики	1	0,7	2,0
Нарушения иммунной системы	1	0,7	2,0
Всего...	151	100	—

НР со стороны кожи и ее придатков — это случаи развития кожного зуда (6%) и сыпи (2,6%), а также один случай повышенной погливности (0,7%).

Информация о случаях неэффективности или недостаточной эффективности препарата среди НР составила 11,9% (к случаям неэффективности на основании дополнительной информации, указанной в сообщении, также были отнесены случаи, описанные как «низкая концентрация препарата в крови») и содержалась в 12 (23,5%) сообщениях, при этом во всех случаях препарат применялся для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке почки.

Неврологические нарушения в 2,6% случаев были представлены головной болью, в 1,3% — судорожным расстройством, также содержались данные о развитии токсической энцефалопатии (0,7%), полинейропатии (0,7%) и о головокружении (0,7%).

По одному сообщению содержали информацию о развитии миалгии (0,7%) и суставной боли (0,7%).

Что касается изменений результатов лабораторных исследований, то в одном (0,7%) случае сообщалось о повышении и в одном (0,7%) о снижении уровня гемоглобина.

Нарушения психики были представлены одним (0,7%) случаем депрессии.

Одно (0,7%) сообщение содержало информацию о развитии аллергической реакции немедленного типа — крапивница.

В нашем анализе СС о НР после применения препаратов ингибиторов кальциневрина, содержащихся в национальной базе данных, показано, что замена изначально подобранного препарата может быть сопряжена с развитием НР или снижением эффективности, что в значительной степени влияет на отдаленный исход заболевания.

Считается, что в условиях полного контроля за смесью препарата негативное влияние на клинический исход подобного перехода маловероятно [11, 12].

Таким образом, наряду с необходимостью проведения как можно большего числа новых клинических ис-

следований, сбора дополнительных данных о фармакокинетике и четкого обозначения критериев клинической биоэквивалентности для безопасной и контролируемой замены референсного препарата на ВП требуется применение в клинической практике тщательного лекарственного мониторинга терапии с использованием полного или укороченного фармакокинетического исследования и определением или расчетом площади под фармакокинетической кривой, позволяющего поддерживать концентрацию препаратов в рамках терапевтического диапазона [11, 12].

Выводы

1. На основании анализа данных системы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за 7 лет было показано, что 20,9% от всех поступивших сообщений о случаях НР при применении препаратов ЦС и 12,2% препаратов ТЛ содержали информацию о проблемах, возникавших при замене лекарственных средств в пределах одного МНН. При этом большая часть сообщений (81,5% для ЦС и 70,6% для ТЛ) содержала информацию о серьезных НР.

2. При замене препаратов ЦС в большинстве (85,2%) случаев НР развивались при переходе от референсного препарата на ВП, в 12,3% — с одного ВПР на другой. При применении препаратов ТЛ все сообщения о развитии НР относились к случаям перехода от референсного препарата на ВП.

3. По частоте развития НР наиболее часто отмечались нарушения со стороны органов пищеварения (ЦС — 66,7% от числа СС о НР на замену, ТЛ — 88,2% от числа СС о НР на замену) и мочевыделительной системы (ЦС — 50,6% от числа СС о НР на замену, ТЛ — 45,1% от числа СС о НР на замену).

4. В 40,7% поступивших сообщений о НР при замене препаратов ЦС и в 23,5% препаратов ТЛ содержалась информация о неэффективности ЛП. Из них в 63,6% от случаев неэффективности препарата ЦС и во всех случаях неэффективности препарата ТЛ препараты применялись для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке органов; таким образом, неэффективность приводила к жизнеугрожающему состоянию.

5. В настоящем исследовании показана эффективность метода СС для выявления проблем, связанных с взаимозаменяемостью препаратов в рамках одного МНН.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 3—10 см. References)

1. Романов Б.К., Бунятян Н.Д., Олефир Ю.В., Бондарев В.П., Прокофьев А.Б., Ягудина Р.И. и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015; (2): 3—8.
2. Затолочина К.Э., Аляутдин Р.Н., Журавлева Е.О., Пастернак Е.Ю., Дармостукова М.А., Колесникова Е.Ю. и др. О взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016; (2): 5—10.
11. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Национальные клинические рекомендации. Трансплантация почки. 2013 год. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pochki.pdf.

12. Национальные клинические рекомендации. Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом. 2014 год. Available at: <http://transpl.ru/files/rto/012014.pdf>.

REFERENCES

- Romanov B.K., Bunyatyan N.D., Olefir Yu.V., Bondarev V.P., Prokofev A.B., Yagudina R.I. et al. Recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2015; (2): 3—8. (in Russian)
- Zatolochina K.E., Alyautdin R.N., Zhuravleva E.O., Pasternak E.Yu., Darmostukova M.A., Kolesnikova E.Yu. et al. On the interchangeability of calcineurine inhibitors. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2016; (2): 5—10. (in Russian)
- Lunde I., Bremer S., Midtvedt K., Mohebi B., Dahl M., Bergan S. et al. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 70(6): 685—93.
- Mueller E.A., Kovarik J.M., van Bree J.B., Grevel J., Luecker P.W., Kutz K. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm. Res.* 1994; 11(1): 151—5.
- Holt D.W., Mueller E.A., Kovarik J.M., van Bree J.B., Kutz K. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: a new oral formulation of cyclosporine. *Transplant. Proc.* 1994; 26(5): 2935—9.
- Wasan K.M., Ramaswamy M., Kwong M., Boulanger K.D. Role of plasma lipoproteins in modifying the toxic effects of water insoluble drugs: studies with cyclosporine. *AAPS PharmSci.* 2002; 4(4): E30.
- Wang Y.Y., Zhang M., Lu F.M., Jiao Z., Qiu X.Y. CYP3A4 genetic polymorphisms predict cyclosporine-related clinical events in Chinese renal transplant recipients. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2012; 125(23): 4233—8.
- European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Questions and Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party. EMA/618604/2008 Rev 5. September 2012.
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. Rev 1/Corr. London: January 2010.
- Molnar A.O., Fergusson D., Tsampalieros A.K., Bennett A., Fergusson N., Ramsay T. et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h3163.
- The All-Russian public organization of transplant «transplantologicheskoe Russian society». National clinical guidelines. Kidney transplantation. 2013. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pochki.pdf. (in Russian)
- National clinical guidelines. Drug monitoring and interchangeability of original and generic immunosuppressive drugs with a narrow therapeutic index. 2014. Available at: <http://transpl.ru/files/rto/012014.pdf>. (in Russian)

Поступила 07.06.16
Принята к печати 21.06.16