

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.22.015.4

Хохлов А.Л.^{1,2}, Мирошников А.Е.³, Хохлов А.А.³, Поздняков Н.О.³, Воронина Е.А.¹,
Герасимчук С.А.³, Рыбачкова Ю.В.³, Манько К.С.⁴, Дубовик Е.Г.⁴

ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ АМЛОДИПИНА+ВАЛСАРТАНА И ЭКСФОРЖ®

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль» ОАО «РЖД», 150047, г. Ярославль;

²ГБОУ ВПО «Ярославский медицинский университет МЗ РФ, 150000, г. Ярославль;

³ООО «КлинФармИнвест», 150046, г. Ярославль;

⁴АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна

♦ **Введение.** Препарат Амлодипин+Валсартан является эффективным и безопасным комплексным средством для лечения артериальной гипертензии пациентам, которым показана комбинированная терапия. Появление новых дженериков комбинации амлодипин+валсартан обеспечит в ближайшем будущем существенное снижение стоимости лечения. Целью настоящей работы являлось исследование биоэквивалентности воспроизведённого лекарственного препарата Амлодипин+Валсартан («Польфарма» АО, Польша) в сравнении с препаратом Эксфорж® (Новartis Фарма АГ, Швейцария).

Материал и методы. В открытое, одноцентровое, сравнительное, рандомизированное, двухэтапное, перекрестное клиническое исследование были включены 58 здоровых добровольцев. Сравнимые препараты назначали однократно с интервалом 21 день. Пробы крови для анализа брали в течение 72 часов. Фармакокинетические параметры рассчитывали на основании концентраций амлодипина и валсартана в плазме, определенных валидированным методом с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии. Определение фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} выполняли немодельным методом. Для ln-преобразованных данных был выполнен дисперсионный анализ ANOVA и определены 90% доверительные интервалы (ДИ). Заключение о биоэквивалентности сравниваемых препаратов могло быть сделано, если 90% ДИ находились в интервале 80–125% для AUC_{0-t} и C_{max} .

Результаты. 53 добровольца завершили исследование и были включены в фармакокинетический и статистический анализ. В анализ безопасности были включены 58 добровольцев. 90% доверительные интервалы для отношения скорректированных геометрических средних исследуемого препарата и препарата сравнения составили: по амлодипину 94,76–105,24% для AUC_{0-t} и 92,78–108,79% для C_{max} ; по валсартану 94,93–119,61% для AUC_{0-t} и 90,41–116,03% для C_{max} , а следовательно, находились в пределах стандартного диапазона приемлемости 80–125%. Оба препарата имели хорошую переносимость.

Обсуждение и заключение. Препараты Амлодипин+Валсартан («Польфарма» АО, Польша) и Эксфорж® (Новartis Фарма АГ, Швейцария) биоэквивалентны.

Ключевые слова: Амлодипин; Валсартан; Эксфорж®; фармакокинетика; биоэквивалентность.

Для цитирования: Хохлов А.Л., Мирошников А.Е., Хохлов А.А., Поздняков Н.О., Воронина Е.А., Герасимчук С.А., Рыбачкова Ю.В., Манько К.С., Дубовик Е.Г. Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Амлодипин+Валсартан и Эксфорж®. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6): 299-305.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-299-305>.

Для корреспонденции: Хохлов Александр Леонидович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ярославский медицинский университет» МЗ РФ, 150046, г. Ярославль,
E-mail: alekshkhokhlov@yandex.ru

Khokhlov A.L.^{1,2}, Miroshnikov A.E.³, Khokhlov A.A.³, Pozdnyakov N.O.³, Voronina E.A.¹,
Gerasimchuk S.A.³, Rybachkova Yu.V.³, Manko K.S.⁴, Dubovik E.G.⁴

STUDY OF COMPARATIVE PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE OF DRUGS AMLODIPINE + VALSARTAN AND EXFORGE®

¹Road clinical hospital at Yaroslavl station JSC “Russian Railways”, 150047, Yaroslavl, Russian Federation

²Yaroslavl medical University” 150000, Yaroslavl, Russian Federation

³ClinPharmInvest, 150047, Yaroslavl, Russian Federation

⁴AKRIKHIN, 142450, Moscow region, Noginsk district, Staraya Kupavna, Russian Federation

♦ **Objective:** Drug Amlodipine+Valsartan is safe and effective for comprehensive treatment of arterial hypertension patients taken combined therapy by prescription. The development of new fix drug combination amlodipine and valsartan will provide in the near future a significant reduction in the cost of treatment. The aim of this work was investigation of bioequivalence for a generic drug Amlodipine+Valsartan, film-coated tablets, 10 mg+160 mg (Polpharma SA, Poland) and Exforge®, film-coated tablets, 10 mg+160 mg (Novartis Pharma AG, Switzerland).

Materials and methods: 58 healthy volunteers were enrolled in open label, randomized, two sequence, two treatment cross-over study. Drugs were administered in two periods with a 21-day washout period in-between. Blood samples were collected over a 72-hour period. Amlodipine and Valsartan were measured in plasma using an automated LC-MS/MS assay. Pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartmental analyses approach to evaluate AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . ANOVA was performed on the ln-transformed data and the 90% Confidence Interval (CI) was determined. Bioequivalence will be concluded if the 90% CI falls within 80–125% for AUC_{0-t} and C_{max} .

Results: 53 volunteers completed the study and were considered for the pharmacokinetic and statistical analyses. Descriptive safety data analyses were performed on all 58 subjects. 90%-CI for corrected GMEAN of test and reference ratio was 94.76–105.24% for $AUC_{0-\infty}$, and 92.78–108.79% for C_{max} in the case of amlodipine; 94.93–119.61% for AUC_{0-t} , and 90.41–116.03% for C_{max} in the case of valsartan. So all pharmacokinetic parameters met the acceptance criteria as the 90% CI were within 80.00–125.00%.

Conclusion: This study showed that Amlodipine+Valsartan, film-coated tablets, 10 mg+160 mg (Polpharma SA, Poland) is bioequivalent to reference product Exforge®, film-coated tablets, 10 mg+160 mg (Novartis Pharma AG, Switzerland).

Keywords: Amlodipine; Valsartan; Exforge®; pharmacokinetics; bioequivalence.

For citation: Khokhlov A.L., Miroshnikov A.E., Khokhlov A.A., Pozdnyakov N.O., Voronina E.A., Gerasimchuk S.A., Rybachkova Yu.V., Manko K.S., Dubovik E.G. Study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of drugs Amlodipine + Valsartan and Exforge®. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(6): 299-305. (in Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-299-305>.

For correspondence: Aleksandr L. Khokhlov, doctor of medical sciences, prof., head of clinical pharmacology department “Yaroslavl medical university”, 150046, Yaroslavl, Russian Federation, E-mail: alekskhokhlov@yandex.ru

Information about authors:

Alexander L. Khokhlov, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Alexei Miroshnikov, <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>

Aleksandr Khokhlov, <https://orcid.org/0000-0002-6684-4199>

Nikolay Pozdnyakov, <https://orcid.org/0000-0001-8035-8288>

Elena Voronina <https://orcid.org/0000-0003-2703-9418>

Sergei Gerasimchuk, <https://orcid.org/0000-0001-6349-1001>

Yulia Rybachkova, <https://orcid.org/0000-0002-8602-9554>

Kirill Manko <https://orcid.org/0000-0003-0072-6330>

Ekaterina Dubovik, <https://orcid.org/0000-0003-3303-1025>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.09.18

Accepted 25.09.18

Введение

К современным стратегиям гипотензивной терапии, которые обеспечивают долговременную приверженность пациента лечению и антигипертензивную эффективность, необходимую для достижения целевых уровней давления, относится применение фиксированных (в 1 таблетке) комбинаций гипотензивных препаратов различных классов с установленной эффективностью, хорошей переносимостью и дополнительными преимуществами у определенных категорий пациентов. В частности, широко используется комбинация блокатора кальциевых каналов, производного дигидропиридина пролонгированного действия – амлодипина [1] и антагониста ангиотензиновых рецепторов II – валсартана¹ [2].

В ходе клинических исследований установлено, что комбинация амлодипин+валсартан имеет аддитивный антигипертензивный эффект, снижая давление в большей степени, чем каждый из компонентов отдельно [3-6]. Также показано, что эта комбинация имеет благоприятный профиль переносимости, а дополнительные механизмы действия компонентов минимизируют их характерные побочные эффекты. Так, частота возникновения периферических отеков при применении комбинации амлодипин+валсартан была значимо ниже по сравнению с монотерапией амлодипином [4, 7].

Преимущества фиксированной комбинации амлодипин+валсартан продемонстрированы в клинических исследованиях у пациентов с гипертензией различной степени тяжести, в том числе при неэффективности предшествующей моно- и комбинированной терапии. Фиксированная комбинация амлодипин+валсартан может не только улучшить контроль давления у пациентов с гипертензией, но также обеспечить долговременную приверженность лечению, способствуя, таким образом, максимальной защите от поражения органов-мишеней.

Таким образом, можно утверждать, что препарат амлодипин+валсартан является современным комбинированным лекарственным препаратом для лечения артериальной гипертензии пациентам.

Стоит отметить, что один из компонентов исследуемой фиксируемой комбинации – амлодипин, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год². Появление новых дженериков комбинации амлодипин+валсартан обеспечит в ближайшем будущем существенное снижение стоимости лечения артериальной гипертензии и повысит доступность лечения пациентов в РФ.

Целью настоящей работы является исследование биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата Амлодипин+Валсартан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+160 мг («Польфарма» АО, Польша) в сравнении с препаратом Эксфорж®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+160 мг («НовартисФарма АГ», Швейцария).

Материал и методы

Данное исследование проводилось как исследование биоэквивалентности (БЭ) с целью доказательства эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата препарату сравнения по фармакокинетическим параметрам. Биоэквивалентными признаются два препарата, если они обладают одинаковой степенью и скоростью всасывания, распределения и вывода ЛС из организма в равных условиях³ [8].

Исследуемые препараты

В качестве исследуемого препарата использовали Амлодипин+Валсартан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+160 мг (Производитель «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша), в качестве препарата сравнения ис-

¹ Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Четвертый пересмотр // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5-26.

Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. №1. 2015. С. 3-79.

² Распоряжение Правительства Российской Федерации об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год от 28 декабря 2016 г. № 2885-р.

³ Миронов, А. Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств [Текст] / А.Н. Миронов. Т. 1. М.: Полиграф-Плюс. 2014. 223 с.

пользовался препаратом Эксфорж[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+160 мг (Держатель регистрационного удостоверения (РУ) «НовартисФарма АГ», Швейцария).

Дизайн исследования

Дизайн исследования – открытое, одноцентровое, сравнительное, рандомизированное, двухэтапное, перекрестное клиническое исследование биоэквивалентности. Дизайн соответствовал утвержденному протоколу исследования (№ Д_ПФ_61/15 Версия 2.0 от 23.05.2016 г.), а также требованиям «Надлежащей клинической практики» (GCP).

Дизайн исследований БЭ требует участия здоровых добровольцев и отсутствие приема ими любых лекарственных препаратов и веществ, влияющих на функцию ферментов печени⁴ [8].

Исследование проводило на базе клинического центра Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль открытого акционерного общества «Российские железные дороги». Данное отделение имеет ограниченный доступ и вход в него осуществляется только под контролем медицинского персонала. Выполнение процедур протокола добровольцами контролировалось персоналом клинического центра. Осуществление процедур исследовательской командой регулируется СОПами клинического центра. Данный клинический центр регулярно проходит внешнюю оценку системы качества и аудиты спонсоров.

В соответствии с дизайном и схемой процедур исследование состояло из периода скрининга, 2-х периодов исследования и 1-го периода «отмывания». Скрининговый период длился 7 суток. Каждый период исследования длился около 3,5 суток. Период «отмывки» – 21 день. Общая продолжительность исследования составила для добровольцев составила около 32 суток.

После подписания информированного согласия, добровольцы проходили физикальный осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, анализ мочи на следы наркотиков, тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе и тест мочи на беременность для женщин (проводились также перед каждой госпитализацией добровольцев), ЭКГ. Лабораторные исследования крови и мочи, ЭКГ также проводились в промежуточный период, во 2 периоде исследования и на визите завершения исследования.

Для удобства рандомизации и проведения исследования добровольцы были распределены на два блока: блок А (24 добровольца), блок В (34 добровольца). Отбор проб для определения концентраций валсартана осуществлялся у добровольцев обоих блоков, тогда как отбор проб для определения концентраций амлодипина осуществлялся только у добровольцев блока А. В каждом периоде у добровольцев блока А отбиралось 23 пробы крови по 6 мл, у добровольцев блока В – 20 проб крови по 4 мл, кроме того проводился дополнительный забор при скрининге не более 18 мл, перед началом 2 периода и по завершению исследования – не более 12 мл. График отбора проб у добровольцев блока А: 0 мин (до

приема препарата); 30 мин, 1 ч, 1 ч 20 мин, 1 ч 40 мин, 2 ч, 2 ч 20 мин, 2 ч 40 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 14 ч, 16 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, 72 ч (всего 23 пробы). График отбора проб у добровольцев блока В: 0 мин (до приема препарата); 30 мин; 1 ч; 1 ч 20 мин; 1 час 40 мин; 2 часа; 2ч 20 мин; 2 ч 40 мин; 3 ч; 3 ч 30 мин; 4 ч; 4 ч 30 мин; 5 ч; 6 ч; 8 ч; 10 ч; 12 ч; 16 ч; 24 ч; 36 ч (всего 20 проб).

Заключение по безопасности препарата было сделано исходя из сравнительной оценки параметров безопасности при приеме исследуемого препарата (Т) и препарата сравнения (R).

Размер выборки

Для расчета размера полной выборки (блок А+блок В) в данном исследовании использовали коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) для высоковариабельного вещества в исследуемом препарате – Валсартана, равный 35% [9-13]. Принимая во внимание величину CV_{intra} , диапазон отношений генеральных средних ($\mu T/\mu R=95-105\%$) и границы биоэквивалентности для фармакокинетических параметров [80-125%] получили, что для обеспечения клинически и статистически значимых результатов (уровень значимости – 5%) в исследование должно быть включено не менее 52 добровольцев, при этом мощность статистического теста будет поддерживаться на уровне 80%. Учитывая возможность выбывания добровольцев во время исследования (после приема препарата), должно быть включено не менее 58 добровольцев. Для расчета размера выборки в блоке А использовали CV_{intra} для низковариабельного вещества в исследуемом препарате – Амлодипина, равный 20% [14-17]. В соответствии с аналогичным полной выборке расчетом в блок А должно быть включено не менее 20 добровольцев, при этом мощность статистического теста будет поддерживаться на уровне 80%. Учитывая возможность выбывания добровольцев во время исследования (после приема препарата), в блок А будет включено 24 добровольца.

Аналитический метод

Определение амлодипина и валсартана в плазме крови производилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Для каждой временной точки кровь в объеме 4 мл отбиралась в предварительно маркированные полипропиленовые пробирки, обработанные K_2EDTA . Плазму отделяли центрифугированием в течение 8 минут при 2000 g при температуре $4\pm 4^\circ C$ не позднее 30 минут после отбора пробы крови. Сразу после центрифугирования полученная плазма из каждой пробирки в равных объемах переносилась в 2 полипропиленовые пробирки (обозначенные как первая и дублирующая). Для промежуточного хранения пробирки помещали в вертикальном положении в ящике с сухим льдом. Образцы плазмы хранились в морозильнике при температуре $-20^\circ C$ или ниже до отправки в лабораторию фармакокинетики.

Оценка фармакокинетических параметров была проведена с использованием программы WinNonlin (PharsightCorp., USA). Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы SAS (The SAS Institute Inc., USA). Рассчитанные независимо в двух программах доверительные интервалы, были дополни-

⁴ Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М., 2008. / Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85.

тельно сопоставлены для подтверждения корректности полученных результатов.

Оформление результатов выполнялось в соответствии с «Руководство по экспертизе лекарственных средств» (Москва, 2014).

Статистический анализ выполнялся в один этап после завершения биоаналитических процедур и расчета фармакокинетических параметров. Гипотеза о биоэквивалентности формулировалась в терминах отношения сравниваемых параметров:

- ♦ нулевая гипотеза об отсутствии эквивалентности:
H₀: $\mu T/\mu R < Q1$ или $\mu T/\mu R > Q2$;
- ♦ соответствующая альтернативная гипотеза о наличии биоэквивалентности:

$$H_A: Q1 \leq \mu T/\mu R \leq Q2,$$

где Q1 и Q2 – нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности, а μT и μR – генеральные средние показатели сравнения для испытуемого лекарственного средства и препарата сравнения соответственно.

Предполагалось, что AUC и C_{max} имеют ln-нормальное распределение, а все остальные параметры, исключая T_{max}, – нормальное распределение. Для T_{max} возможно использовать только непараметрический метод дисперсионного анализа (с использованием ANOVA Wilcoxon теста) и медианный тест (с использованием SAS-процедуры NPAR1WAY). В соответствии с этим положением сравнение средних значений параметров исследуемого и референтного препаратов проводилось на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строятся для отношений соответствующих средних значений.

После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод). Учитывались следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных:

- ♦ различия между испытуемыми (межиндивидуальные различия);
- ♦ различия между лекарственными средствами;
- ♦ порядок приема препаратов. Также был проведен дисперсионный анализ для определения статистической значимости фактора блок.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов для отношений геометрических средних исследуемых фармакокинетических параметров. Препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала находятся в пределах:

- ♦ для Амлодипина: AUC₀₋₇₂ 80-125%; C_{max} 80-125%;
- ♦ для Валсартана: AUC_{0-t} 80-125%; C_{max} 80-125%.

Биоэквивалентными препараты считаются при подтверждении биоэквивалентности для обоих компонентов (амлодипина и валсартана).

Результаты

В исследовании принимали участие здоровые добровольцы обоего пола в возрасте 18-45 лет. Всего был скринирован 81 доброволец, из них 58 было рандомизировано, 17 (21%) человек – скрининговые неудачи, 6 человек включены в исследование в качестве дублеров, выбыли из исследования 4 добровольца. Завершили исследование по протоколу 54 добровольца, однако данные одного из 54 добровольцев исключены из фармакокинетической популяции (из-за повышенной фоновой концентрации (концентрация до начала дозирования) в периоде 2). Следовательно, популяцией для оценки фармакокинетики составили 53 добровольца. Средний возраст добровольцев популяции анализа составил 27,23±7,16 года, рост 170,70±9,97 см, масса тела 68,99±11,76 кг, средний ИМТ 23,78±3,31 кг/м².

Средние показатели гемодинамики добровольцев составили: АД 116,48±10,02/78,91±6,40 мм рт ст.; ЧСС 77,72±7,84 в мин; ЧДД 15,12±1,03 в мин. У всех включенных в активную фазу исследования добровольцев данные лабораторных и инструментальных обследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ) были в пределах нормы.

Данное исследование подтвердило биоэквивалентность исследуемых препаратов: 90% доверительные интервалы для основных параметров находились в пределах приемлемого диапазона биоэквивалентности, т.е. нулевая гипотеза неэквивалентности для соответствующего параметра была отклонена (табл. 1).

Геометрические средние значения наименьших квадратов не совпадают со значениями геометрических средних для валсартана, потому что исследование для валсартана не является сбалансированным по последовательностям (объем ФК данных по исследуемому препарату не равен объему данных по препарату сравнения из-за выбывших добровольцев).

Оценка безопасности

С момента подписания информированных согласий до окончания наблюдения за добровольцами было выявлено 161 нежелательное явление (НЯ) у 50 добровольцев. При анализе данных безопасности и переносимости учитывались все добровольцы, прошедшие рандо-

Таблица 1

Доверительные интервалы (ln – преобразованное распределение)

Параметр	Геометрические средние значения наименьших квадратов				Отношение T/R (%)	90% доверительный интервал (%)		БЭ
	N	Тест.	N	Реф.		нижний предел	верхний предел	
Амлодипин								
AUC _(0-72 h) , нг·ч/мл	22	181,014	22	181,263	99,86	94,76	105,24	ДА
C _{max} , нг/мл	22	5,113	22	5,089	100,46	92,78	108,79	ДА
Валсартан								
AUC _(0-t) , мкг·ч/мл	53	29,235	53	27,435	106,56	94,93	119,61	ДА
AUC _(0-∞) , мкг·ч/мл	53	30,685	53	28,892	106,20	94,90	118,85	ДА
C _{max} , мкг/мл	53	4,889	53	4,773	102,42	90,41	116,03	ДА

мизацию и принявшие хотя бы одну дозу исследуемых препаратов. Таким образом, в анализ безопасности не вошли 5 НЯ, которые возникли до приема препаратов, а именно: снижение АД – 3, головокружение – 2.

После приема исследуемого препарата Амлодипин+Валсартан было зарегистрировано 73 НЯ: брадикардия – 2, головная боль – 5, ОРЗ – 1, потеря сознания – 1, рвота – 3, гипотензия – 42, тахикардия – 16, головокружение – 1, сонливость – 2.

После приема исследуемого препарата Амлодипин+Валсартан определенная связь с препаратом НЯ была отмечена в 14 случаях, вероятная – в 41 случае, возможная – в 16 случаях, сомнительная – в 1 случае, неклассифицируемая – в 1 случае.

После приема препарата сравнения Эксфорж® было зарегистрировано 83 НЯ: гипотензия – 49, тахикардия – 16, тошнота – 1, брадикардия – 3, головная боль – 6, гипертензия – 2, рвота – 2, сонливость – 3, головокружение – 1.

После приема препарата сравнения Эксфорж® определенная связь с препаратом НЯ была отмечена в 14 случаях, вероятная – в 48 случаях, возможная – в 20 случаях, сомнительная – в 1 случае. У 37 добровольцев развилось 2 и более НЯ, у 13 добровольцев – по одному НЯ. НЯ не отмечались у 5 добровольцев. В одном случае тяжесть НЯ была расценена как «умеренная» – потеря сознания, во всех остальных – «легкая». В целом, определенная связь с приемом исследуемых препаратов была отмечена в 28 случаях, возможная связь – в

36 случаях, вероятная – в 90 случаях, сомнительная – в 6 случаях, не классифицируемая – в 1 случае. Во всех случаях исходом НЯ являлось выздоровление. В 3 случаях возникшие НЯ (рвота у добровольца № 32, ОРЗ у добровольца № 11, брадикардия и гипотензия у добровольца № 25) потребовали выведения добровольца из исследования.

Серьезных нежелательных явлений, а также случаев возникновения беременности выявлено не было.

Большинство зарегистрированных нежелательных явлений были ожидаемы и связаны с фармакодинамическим эффектом исследуемых препаратов. Статистической разницы в частоте развития нежелательных явлений после приема препаратов Амлодипин+Валсартан и Эксфорж® не обнаружено. Препараты имеют сопоставимый профиль безопасности.

Обсуждение

На основании полученных данных о зависимости «концентрация–время» для каждого добровольца были рассчитаны индивидуальные фармакокинетические параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых препаратов. Рассчитанные значения таких фармакокинетических параметров изученных препаратов статистически достоверно не различаются, а разброс индивидуальных значений идентичен для двух препаратов.

На рис. 1, 2 представлены усреднённые фармакокинетические кривые амлодипина и валсартана в образцах

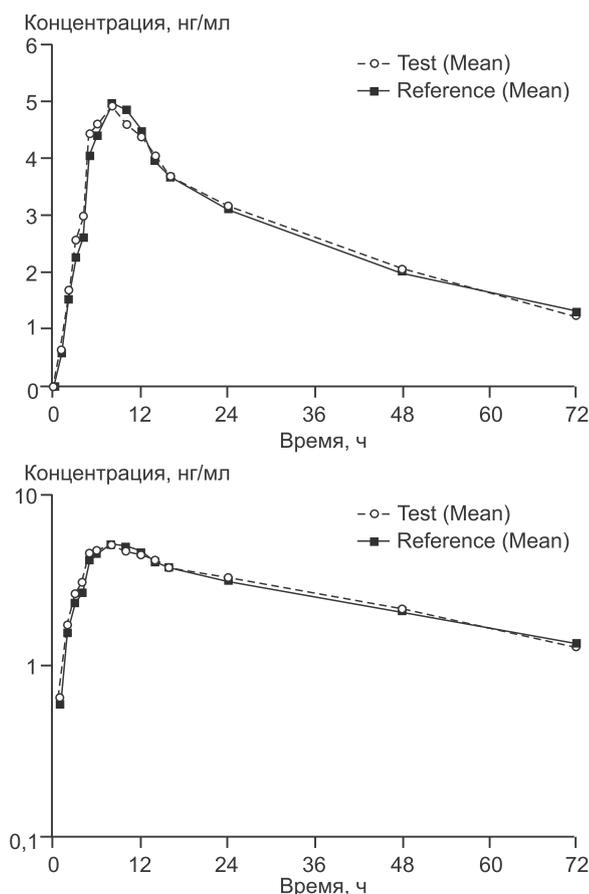


Рис. 1. Усреднённые фармакокинетические кривые амлодипина в образцах плазмы добровольцев после приема препаратов исследования (линейная и полулогарифмическая шкалы).

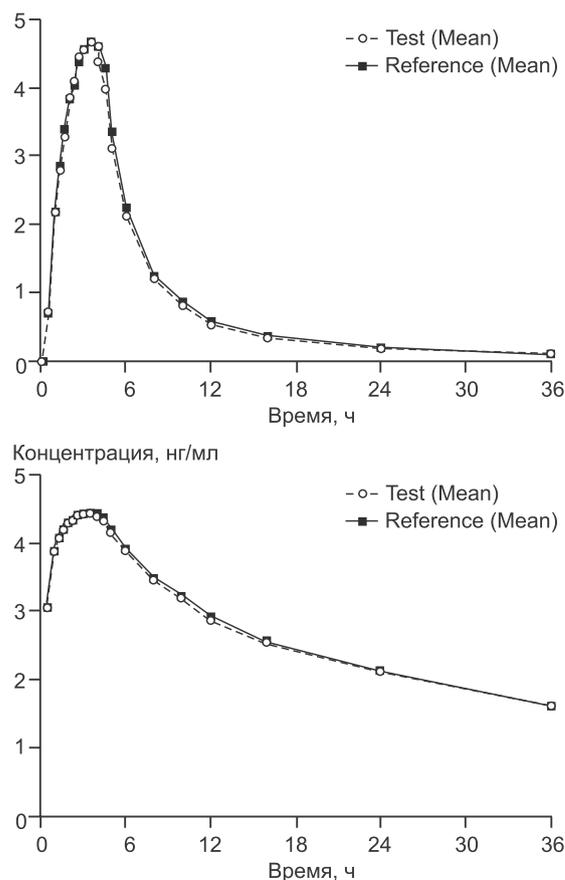


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические кривые валсартана в образцах плазмы добровольцев после приема препаратов исследования (линейная и полулогарифмическая шкалы).

плазмы добровольцев после приема препаратов исследования.

Согласно полученным результатам, 90% доверительные интервалы для основных параметров находились в пределах приемлемого диапазона биоэквивалентности, т.е. нулевая гипотеза неэквивалентности для соответствующего параметра была отклонена. Данное исследование подтвердило биоэквивалентность.

Влияние препарата, периода и последовательности для амлодипина было признано незначимым на 5% уровне значимости для $AUC_{(0-72h)}$ и C_{max} . Влияние препарата, периода и последовательности для валсартана было признано незначимым на 5% уровне значимости для $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} . Влияние фактора блок для валсартана было признано незначимым на 5% уровне значимости согласно результатам проведенного анализа.

Различие между исследуемым препаратом и препаратом сравнения для t_{max} было найдено статистически

незначимым в соответствии с непараметрическим медианным критерием и критерием Вилкоксона для валсартана, но значимым для амлодипина. Резюме арифметических и геометрических средних для препаратов амлодипин и валсартан представлены в табл. 2-5.

Результаты подтверждают, что 90% доверительные интервалы для отношений геометрических средних значений наименьших квадратов исследуемого препарата и препарата сравнения находятся в пределах приемлемого диапазона биоэквивалентности от 80 до 125% для всех основных параметров.

В данном исследовании было установлено, что исследуемый препарат Амлодипин+Валсартан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+160 мг и препарат сравнения Эксфорж®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+160 мг биоэквивалентны.

При анализе безопасности было выявлено, что с момента подписания информированных согласий до окон-

Таблица 2

Амлодипин. Резюме арифметических средних

Параметр	Исследуемый препарат			Препарат сравнения			Отношение T/R, %
	N	MEAN	± SD	N	MEAN	± SD	
$AUC_{(0-72h)}$, нг·ч/мл	22	186,598	46,185	22	188,409	50,891	99,04
C_{max} , нг/мл	22	5,250	1,192	22	5,279	1,348	99,45
t_{max} , ч	22	8,27	1,96	22	7,23	2,02	114,48
λ_z , ч ⁻¹	22	0,01881	0,00417	22	0,01982	0,00343	94,88
$t_{1/2}$, ч	22	38,83	9,50	22	36,01	6,43	107,83

Таблица 3

Амлодипин. Резюме геометрических средних

Параметр	Исследуемый препарат			Препарат сравнения			Отношение T/R (%)
	N	MEAN	CV (%)	N	MEAN	CV (%)	
$AUC_{(0-72h)}$, нг·ч/мл	22	181,014	4,91	22	181,263	5,65	99,86
C_{max} , нг/мл	22	5,113	14,73	22	5,089	17,84	100,46

t_{max} медиана (диапазон): исследуемый препарат – 8,00 ч (5,00 ч – 12,00 ч); препарат сравнения – 8,00 ч (4,00 ч – 12,00 ч),

Таблица 4

Валсартан. Резюме арифметических средних

Параметр	Исследуемый препарат			Препарат сравнения			Отношение T/R (%)
	N	MEAN	CV (%)	N	MEAN	CV (%)	
$AUC_{(0-t)}$, мкг·ч/мл	53	32,403	15,037	53	31,404	17,098	103,18
$AUC_{(0-\infty)}$, мкг·ч/мл	53	33,864	15,495	53	32,980	17,771	102,68
C_{max} , мкг/мл	53	5,412	2,471	53	5,378	2,731	100,62
t_{max} , ч	53	3,09	1,03	53	2,94	0,96	105,14
λ_z , ч ⁻¹	53	0,07713	0,02460	53	0,08078	0,03024	95,48
$t_{1/2}$, ч	53	9,94	3,34	53	9,62	3,11	103,33

Таблица 5

Валсартан. Резюме геометрических средних

Параметр	Исследуемый препарат			Препарат сравнения			Отношение, T/R (%)
	N	MEAN	CV (%)	N	MEAN	CV (%)	
$AUC_{(0-t)}$, мкг·ч/мл	53	29,154	13,91	53	27,396	16,26	106,42
$AUC_{(0-\infty)}$, мкг·ч/мл	53	30,685	13,38	53	28,892	15,83	106,20
C_{max} , мкг/мл	53	4,875	29,80	53	4,768	32,20	102,24

t_{max} медиана (диапазон): исследуемый препарат – 3,00 ч (1,50 ч – 4,50 ч); препарат сравнения – 3,00 ч (1,33 ч – 4,50 ч).

чания наблюдения за добровольцами было выявлено 161 нежелательное явление у 50 добровольцев, из них 5 нежелательных явлений возникло до приема исследуемых препаратов. Во всех случаях исходом НЯ являлось выздоровление.

В 3 случаях возникшие НЯ (рвота у 2 добровольцев, брадикардия и гипотензия у одного добровольца) потребовали выведения добровольца из исследования.

Серьезных нежелательных явлений, а также случаев возникновения беременности выявлено не было.

Большинство зарегистрированных нежелательных явлений были ожидаемы и связаны с фармакодинамическим эффектом исследуемых препаратов. Статистической разницы в частоте развития нежелательных явлений после приема препаратов Амлодипин+Валсартан и Эксфорж® не обнаружено. Препараты имеют сопоставимый профиль безопасности.

Заключение

В данном исследовании было получено подтверждение биоэквивалентности исследуемого препарата Амлодипин+Валсартан, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг+160 мг («Польфарма» АО, Польша), и препарат сравнения Эксфорж®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг+160 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

С учетом полученных в ходе исследования результатов был сделан вывод о сопоставимом профиле безопасности исследуемых препаратов.

Финансирование. Спонсором исследования выступила компания АО «Акрихин».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 5-17 см. REFERENCES)

1. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2008; 10(11): 30-5.
2. Шальнова С.А., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39-42.
3. Конради А.О. Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет. *АГ*. 2012; 6: 491-6.
4. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукес В.Г. *Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов*: монография. ООО Фотолайф. 2017: 227.

REFERENCES

1. Shunikova M.I., Khokhlov A.L., Sosnin A.Y. Comparative evaluation of organoprotective properties of fosinopril, amlodipine and metoprolol in patients with arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2008; 10(11): 30-5. (in Russian)

2. Shalnova S. A., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial hypertension and adherence to therapy. *Vrach*. 2009; 12: 39-42. (in Russian)
3. Konradi A.O. Key advances in combined antihypertensive therapy in recent years. *AG*. 2012; 6: 491-6. (in Russian)
4. Philipp T., Smith T.R., Glazer R., Wernsing M., Yen J., Jin J., Schneider H., Pospiech R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin. Ther*. 2007; 29(4): 563-80.
5. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S., Wernsing M., Kaczor J., Chiang Y.T., Yen J., Gamboa R., Fomina I. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin. Ther*. 2007; 29(2): 279-89.
6. Destro M., Luckow A., Samson M., Kandra A., Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2008; 2(4): 294-302.
7. Khokhlov A.L., Ryska M., Kukes V.G. *Theoretical and practical bases of research of reproduced medicinal products: monograph*. LLC Fotolajf, 2017; 227. (in Russian)
8. Smith T.R., Philipp T., Vaisse B., Bakris G.L., Wernsing M., Yen J., Glazer R. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J. Clin. Hypertens*. 2007; 9(5): 355-64.
9. Public Assessment Report Decentralised Procedure, (Valsartan), Procedure No: UK/H/3444/001-4/DC, UK licenceNo:PL 34771/0019-22, MacleodsPharma UK Limited, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2012.
10. Public Assessment Report Scientific discussion, Valsartan "Mylan", 40 mg, 80 mg and 160 mg capsules, hard, Valsartan, Procedure No: DK/H/1613/001-003/DC, 2010.
11. Public Assessment Report Scientific discussion, Valsartan Cristers, 40 mg, 80 mg and 160 mg film-coated tablets (Valsartan), FR/H/410/01-03/DC, Applicant: Substiphar, 2011.
12. Spinola A.C. et al. Results of a single-center, single-dose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover bioequivalence study of two formulations of valsartan 160-mg tablets in healthy volunteers under fasting conditions. *Clin Ther*. 2009. 31(9): 1992-2001.
13. UK Public Assessment Report, Valsartan 40 mg film-coated tablets, Valsartan 80 mg film-coated tablets, Valsartan 160 mg film-coated tablets (valsartan), PL 20092/0045-7, Safeguarding public health, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2010.
14. Carvalho M. et al. Amlodipine bioequivalence study: quantification by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Biopharm Drug Dispos*. 2001. 22(9): 383-90.
15. Liu Y. et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two formulations of 10-mg amlodipine besylate: an open-label, single-dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther*. 2009; 31(4): 777-83.
16. Setiawati E. et al. Bioequivalence Study of Two Amlodipine Tablet Formulations. *Maj KedoktIndon*. 2008; 58(2).
17. Al-Tamimi J.J.I. Bioequivalence and Pharmacokinetics of Two Formulations of Amlodipine Tablets in Healthy Subjects. *Iraqi J Pharm Sci*. 2014; 23(1).