

Д. П. Ромодановский^{1,*}, Д. В. Горячев¹, А. Л. Хохлов²,
А. Н. Мирошников²

ОСОБЕННОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ И ОЦЕНКИ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

¹ ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2.

² ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

* e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

Представлены результаты ретроспективного анализа исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов антагонистов рецепторов ангиотензина II. Показано, что препараты лозартана, валсартана и телмисартана могут быть отнесены к высоко вариабельным по такому фармакокинетическому параметру как максимальная концентрация в плазме крови. Препараты кандесартана, ирбесартана и олмесартана не демонстрируют высокую внутрииндивидуальную вариабельность в исследованиях биоэквивалентности. Описаны существующие в настоящее время регуляторные рекомендации и подходы к изучению биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов, сформулированы рекомендации в отношении дизайна и оценки результатов исследований антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: биоэквивалентность; внутрииндивидуальная вариабельность; антагонисты рецепторов ангиотензина II.

По данным результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, во многих случаях демонстрировалась высокая внутрииндивидуальная вариабельность максимальной концентрации (C_{\max}) и/или площади под кривой "концентрация время" (AUC).

Высокая внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров демонстрируется, когда коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности превышает 30 % [1 – 3]. Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности рассчитывается по результатам дисперсионного анализа (Analysis of variance (ANOVA)) из полученного значения среднеквадратичной ошибки (MSE) [4, 5].

Для высоковариабельных препаратов в настоящее время предъявляются отдельные требования к проведению исследований биоэквивалентности [6 – 8]. Рекомендуется проведение исследований с повторным перекрестным дизайном, т.е. с 3 или 4 периодами и возможностью масштабирования границ биоэквивалентности для параметра C_{\max} на основании данных вариабельности препарата сравнения, либо проведение исследования с "классическим" простым двухпериодным перекрестным дизайном, но без возможности расширения границ признания биоэквивалентности. Размер выборки для исследований будет значительно различаться в зависимости от выбранного дизайна исследования, т.к. исследования с повторным дизайном требуют меньшей выборки [9 – 11].

С целью разработки методических рекомендаций к планированию и оценке исследований биоэквивалентности антагонистов рецепторов ангиотензина II был

проведен ретроспективный анализ результатов всех исследований для выявления коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности.

Экспериментальная часть

Проанализированы результаты 69 исследований биоэквивалентности, поступавших в ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава РФ с целью регистрации за период 2008 – 2017 гг., из них 27 исследований лозартана, 18 исследований валсартана, 10 исследований кандесартана, 7 исследований телмисартана, 5 исследований ирбесартана и 2 исследования олмесартана. Все исследования были выполнены с простым перекрестным дизайном в 2 периодах, 2 последовательностях, при однократном приеме исследуемого препарата и препарата сравнения.

С учетом всего 2 исследования биоэквивалентности олмесартана также проведен анализ литературных источников и данных, полученных по запросам в поисковых системах (PubMed, Google, Researchgate) в сети Интернет с целью оценки внутрииндивидуальной вариабельности лекарственных препаратов олмесартана. Термины для поиска: биоэквивалентность, олмесартан. В случае, если в источнике не был указан коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности, его рассчитали на основании данных 90 % доверительных интервалов и размера выборки в проведенных исследованиях.

Проведен ретроспективный анализ данных 2308 субъектов из 69 исследований, т.е. в анализ вошли 9232 наборов данных параметра C_{\max} и параметра AUC_{0-t} . AUC_{0-t} рассчитывали методом трапеций. Фар-

макокинетические параметры были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (Analysis of variance (ANOVA)). В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: “последовательность”, “субъекты”, “период”, “препарат”. На основании полученных значений среднеквадратичной ошибки были рассчитаны значения коэффициента CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} . Было рассчитано взвешенное среднее значений CV_{intra} исследований по каждому блоктору рецепторов ангиотензина II. Расчеты фармакокинетических параметров, CV_{intra} были проведены с использованием программ SSPS Statistics v. 25. и Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и их обсуждение

Лозартан. В табл. 1 и 2 приведены результаты ретроспективного анализа фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} лозартана и его активного метаболита с целью определения их внутрииндивидуальной вариабельности. Показано, что в 13 исследованиях выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} исходного соединения. Таким образом,

лозартан с высокой частотой (48 %) демонстрировал высокую вариабельность по исходному соединению. Анализ внутрииндивидуальной вариабельности активного метаболита не выявил случаев высокой вариабельности.

В случае проведения анализа данных нескольких исследований биоэквивалентности для расчетов размера выборки рекомендуется использовать верхнюю границу доверительного интервала усредненного значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (“пулированного” значения CV_{intra}).

Результаты оценки взвешенного среднего значения CV_{intra} 27 исследований по исходному соединению показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 0,327 (верхняя граница доверительного интервала 0,334) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 0,157 (верхняя граница доверительного интервала 0,160). Для активного метаболита лозартана соответствующие значения были 0,179 (верхняя граница доверительного интервала 0,182) и 0,135 (верхняя граница доверительного интервала 0,138).

Таким образом, можно судить о том, что исходное соединение во многих исследованиях демонстрировало высокую вариабельность C_{max} (среднее взвешенное значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности всех исследований составило 0,33 (33 %)).

Таблица 1
Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности лозартана

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	24	6,63	7,39
2	24	6,46	7,28
3	40	18,39	46,41
4	18	9,29	33,67
5	18	8,80	10,16
6	24	27,38	47,87
7	26	26,65	37,67
8	44	13,18	31,07
9	72	16,00	40,28
10	30	14,25	28,11
11	18	9,09	33,67
12	56	20,19	35,37
13	36	16,85	41,42
14	24	12,62	23,07
15	48	13,14	40,44
16	24	5,46	7,02
17	18	10,38	19,51
18	24	20,56	23,38
19	24	8,41	6,84
20	18	8,46	8,59
21	24	7,20	23,03
22	24	22,84	28,26
23	54	12,87	41,80
24	18	18,20	39,65
25	24	11,15	22,71
26	24	18,34	36,22
27	24	18,84	25,43

Здесь и в табл. 2 – 7: AUC_{0-t} — площадь под кривой “концентрация — время” в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} — максимальная концентрация в крови; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Таблица 2
Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности активного метаболита лозартана

№	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	—	—
2	—	—
3	14,16	14,63
4	19,37	33,00
5	9,46	11,22
6	—	—
7	19,41	21,33
8	9,23	14,83
9	9,21	16,42
10	14,51	11,96
11	9,08	16,51
12	—	—
13	17,54	20,95
14	11,11	12,35
15	7,93	13,42
16	—	—
17	—	—
18	15,98	24,62
19	18,02	8,75
20	5,77	17,55
21	6,98	17,15
22	21,43	27,18
23	—	—
24	—	—
25	10,08	15,79
26	16,71	21,55
27	16,90	18,45

“—” В указанных исследованиях оценивалось только исходное соединение.

Таблица 3
Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности валсартана

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	18	24,09	12,79
2	70	27,22	32,61
3	39	27,62	35,65
4	56	33,43	38,41
5	53	33,47	36,04
6	38	23,78	24,65
7	44	37,28	31,51
8	36	30,51	44,09
9	40	5,44	8,07
10	40	9,19	7,54
11	18	18,52	24,01
12	24	30,06	30,54
13	40	29,67	34,60
14	28	28,42	33,02
15	34	30,53	28,83
16	34	30,66	33,86
17	44	26,13	30,73
18	45	32,88	35,79

Вариабельность активного метаболита лозартана значительно меньше, однако, согласно актуальным требованиям, подтверждение биоэквивалентности следует проводить по исходному соединению. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 33 %.

Валсартан. В табл. 3 приведены данные оценки внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} валсартана. Показано, что в 12 исследованиях была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} , т.е. частота выявления высокой вариабельности валсартана составила 67 %.

Результаты “пулирования” данных 18 исследований валсартана показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 0,314 (верхняя граница доверительного интервала 0,320) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 0,282 (верхняя граница доверительного интервала 0,288), что говорит в пользу высокой внутрииндивидуальной вариабельности

Таблица 4
Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности кандесартана

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	40	15,83	24,91
2	35	13,20	16,98
3	18	9,91	7,92
4	30	16,51	15,85
5	24	15,76	23,14
6	18	12,59	18,45
7	24	21,42	22,87
8	24	19,16	25,37
9	18	4,85	7,24
10	37	19,43	30,14

Таблица 5
Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности телмисартана

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	85	21,94	43,27
2	36	21,86	32,72
3	40	27,79	33,67
4	59	25,24	48,35
5	60	35,29	49,45
6	50	14,78	34,12
7	40	37,28	31,51

ности валсартана. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 32 %.

Кандесартан. Данные о внутрииндивидуальной вариабельности кандесартана представлены в табл. 4. Высокое значение внутрииндивидуальной вариабельности было выявлено только в 1 исследовании.

Результаты “пулирования” данных 10 исследований кандесартана показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 0,230 (верхняя граница доверительного интервала 0,238) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 0,164 (верхняя граница доверительного интервала 0,170). Таким образом, можно судить о том, что препараты кандесартана демонстрируют невысокую внутрииндивидуальную вариабельность. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 24 %.

Телмисартан. Телмисартан продемонстрировал высокую внутрииндивидуальную вариабельность C_{max} в каждом из 7 исследований, т.е. со 100 % частотой. Данные внутрииндивидуальной вариабельности представлены в табл. 5.

Результаты “пулирования” данных 7 исследований телмисартана показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 0,435 (верхняя граница доверительного интервала 0,448) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 0,263 (верхняя граница доверительного интервала 0,271), что говорит о высокой внутрииндивидуальной вариабельности телмисартана. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 45 %.

Ирбесартан. Ирбесартан не продемонстрировал высокую внутрииндивидуальную вариабельность ни в одном из проанализированных исследований (табл. 6).

Таблица 6
Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности ирбесартана

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	27	17,80	20,20
2	32	20,66	24,67
3	18	11,73	25,12
4	22	23,17	15,38
5	24	11,98	15,56

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности олмесартана

Источник	Количество субъектов	$CV_{\text{intra}} AUC_{0-t}$, %	$CV_{\text{intra}} C_{\text{max}}$, %
Фармакокинетика и биоэквивалентность двух препаратов олмесартана 20 мг [12]	39	15,17	15,24
Публичный отчет голландского регулятора с оценкой исследования биоэквивалентности олмесартана NL/H/3128/001 – 003/DC [13]	39	19,00	25,00
Фармакокинетические характеристики и биоэквивалентность олмесартана медоксомила/гидрохлоротиазида у здоровых корейских добровольцев [14]	40	14,90	19,62
Публичный отчет датского регулятора с оценкой исследования биоэквивалентности олмесартана DK/H/2520/001 – 003/DC [15]	30	10,89	13,14
Публичный отчет испанского регулятора с оценкой исследования биоэквивалентности олмесартана ES/H/0322/001 – 004/DC [16]	36	16,44	18,81

Результаты “пулирования” данных 5 исследований ирбесартана показали, что значение $CV_{\text{pooled}} C_{\text{max}}$ составило 0,207 (верхняя граница доверительного интервала 0,217) и $CV_{\text{pooled}} AUC_{0-t}$ составило 0,180 (верхняя граница доверительного интервала 0,189), что говорит о невысокой внутрииндивидуальной вариабельности. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 22 %.

Олмесартан. В ретроспективный анализ вошли данные 2 исследований воспроизведённых препаратов олмесартана медоксомила. Количество субъектов в исследованиях составило 24 в одном и 20 в другом случаях. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для C_{max} были равны 8,83 и 14,38 %, для AUC_{0-t} — 6,91 и 11,96 %. Данные литературы исследований биоэквивалентности препаратов, содержащих олмесартана медоксомил, подтверждают наши предположения о невысокой вариабельности препаратов олмесартана (табл. 7).

“Пулирование” объединенных данных результатов 2 исследований, поступивших в ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава РФ, и 5 исследований по данным литературы олмесартана медоксомила продемонстрировали, что значение $CV_{\text{pooled}} C_{\text{max}}$ составило 0,178 (верхняя граница доверительного интервала 0,185) и $CV_{\text{pooled}} AUC_{0-t}$ составило 0,147 (верхняя граница доверительного интервала 0,152). Таким образом, препараты олмесартана медоксомила можно считать невысоковариабельными, для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 19 %.

Среди антагонистов рецепторов ангиотензина II имеются препараты, демонстрирующие высокую внутрииндивидуальную вариабельность параметров C_{max} и AUC_{0-t} . Ретроспективный анализ результатов исследований биоэквивалентности показал, что к высоковариабельным препаратам могут быть отнесены препараты лозартана, валсартана и телмисартана. Лозартан и валсартан в исследованиях биоэквивалентности показали “умеренную” высокую вариабельность, значения пулированного коэффициента вариабельности составляет 32 – 33 %. Вариабельность телмисартана была значительно выше — значение пулированного ко-

эффициента вариабельности 45 %. В соответствии с полученными результатами для лозартана, валсартана и телмисартана следует планировать исследования биоэквивалентности с повторным дизайном и возможностью масштабирования границ по наиболее вариабельному параметру C_{max} , согласно пункту 2.10 Национального стандарта ГОСТ Р 57679–2017 “Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов” и пунктам 105 – 110 “Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза” [6 – 7]. В противном случае необходимо включать в исследования с простым перекрестным дизайном в 2 периодах порядка 44 – 46 субъектов для лозартана и валсартана. В исследования телмисартана необходимо будет включить около 82 субъектов. Граница признания биоэквивалентности в таком случае для C_{max} и AUC_{0-t} должна быть 80,00 – 125,00 %.

Препараты кандесартана, ирбесартана и олмесартана медоксомила не продемонстрировали высокую внутрииндивидуальную вариабельность в исследованиях биоэквивалентности. Соответственно, их исследования следует планировать согласно общим подходам к проведению исследований биоэквивалентности.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР ААА-А18-118021590049-0).

ЛИТЕРАТУРА

1. Chung, J. Oh, S. H. Lee, et al., *Transl. Clin. Pharmacol.*, **26**(1), 06 – 09 (2018).
2. V. Dragojevic-Simic, A. Kovacevic, N. Rancic, et al., *Clin Ther.*, **39**(8), e15 (2017). [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30345-4/pdf](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30345-4/pdf).
3. Q. Kang and C. I. Vahl, *Pharm. Stat.*, **16**, 361 – 377 (2017).
4. L. Tothfalusi, L. Endrenyi, and A. G. Arieta, *Clin. Pharmacokin.*, **48**, 725 – 743 (2009).
5. Д. П. Ромодановский, Т. В. Еременкова, М. А. Драницына и др., *Ведомости НЦЭСМП*, **4**, 5 – 10 (2015).
6. ГОСТ Р 57679-2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов, Введ. 2017-09-19, Стандартинформ, Москва (2017).

7. Решение Совета евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 “Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза”; [internet]; [cited 2019 Apr 04]; Available from: <https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria30062015att.pdf>
8. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, Т. 1, Гриф и К, Москва (2013), сс. 174 – 215.
9. D. Labes and H. Schütz, *Pharm. Res.*, **33**, 2805 (2016).
10. B. M. Davit, D. P. Conner, B. Fabian-Fritsch, et al., *AAPS J.*, № 10, 148 – 156 (2008).
11. B. M. Davit, M. L. Chen, D. P. Conner, et al., *AAPS J.*, **14**(4), 915 – 924 (2014).
12. J. Lee, A. Kim, K. S. Yu, et al., *Transl. Clin. Pharmacol.*, **23**(2), 49 – 53 (2015).
13. *Public Assessment Report Olmesartan medoxomil Glenmark 10 mg, 20 mg and 40 mg film-coated tablets (olmesartan medoxomil) NL/H/3128/001-003/DC*; [internet]; [cited 2019 Apr 04]. Available from: <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h115135.pdf>.
14. C. Jin, J. Y. Jeon, Y. J. Im, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **52**(1), 64 – 72 (2014); <https://doi.org/10.5414/CP201991>.
15. *Public Assessment Report Olmesartan medoxomil “Krka” 10 mg, 20 mg and 40 mg film-coated tablets (olmesartan medoxomil) DK/H/2520/001-003/DC*; [internet]; [cited 2019 Apr 04]. Available from: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK H 2520 002 PARSummary.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK%20H%202520%20002%20PARSummary.pdf).
16. *Public Assessment Report Olmesartan / Hydrochlorothiazide Alter 20 mg / 12.5 mg, 20 mg / 25 mg, 40 mg / 12.5 mg, 40 mg / 25 mg (olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide) ES/H/0322/001-004/DC*; [internet]; [cited 2019 Apr 04]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/80738/IPE80738.pdf>.

Поступила 30.04.19

FEATURES OF INVESTIGATION PLANNING AND BIOEQUIVALENCE EVALUATION OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS

D. P. Romodanovskii^{1*}, D. V. Goryachev¹, A. L. Khokhlov², and A. N. Miroshnikov²

¹ Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, 150000 Russia.

* e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

This article presents the results of a retrospective analysis of bioequivalence of generic drugs based on angiotensin II receptor antagonists. It is established that losartan, valsartan and telmisartan can be attributed to highly variable drugs in terms of a pharmacokinetic parameter such as the maximum plasma concentration. Candesartan, irbesartan and olmesartan preparations do not demonstrate high intra-individual variability in bioequivalence studies. The current regulatory recommendations and approaches to the study of bioequivalence of highly variable drugs are described, and recommendations are formulated regarding the design and evaluation of the results of angiotensin II receptor antagonist studies.

Keywords: investigation planning; bioequivalence; intra-individual variability; angiotensin II receptor antagonists.