

**Общероссийская общественная организация трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»**

**Лекарственный мониторинг
и взаимозаменяемость оригинальных
и генерических иммунодепрессантов
с узким терапевтическим индексом**

Национальные клинические рекомендации

2014 год

« Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом» Национальные клинические рекомендации

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по трансплантологии Минздрава России на заседании 30 мая 2014 года в составе:

Готье С.В.(Москва), Хомяков С.М. (Москва), Абызов И.Н. (Чебоксары), Барбараш Л.С. (Кемерово), Блувштейн Г.А. (Саратов), Быков А.Ю. (Новосибирск), Галеев Ш.Р. (Казань), Гранов Д.А. (Санкт-Петербург), Григоров Е.В. (Барнаул), Гринев К.М. (Ленинградская область), Езерский Д.В. (Хабаровск), Жеребцов Ф.К. (Санкт-Петербург), Загайнов В.Е. (Нижний Новгород), Зарипов Л.Р. (Ульяновск), Зеленин К.Н. (Архангельск), Климушева Н.Ф. (Екатеринбург), Колсанов А.В. (Самара), Корнилов Н.Е. (Иркутск), Курбангулов Э.Р. (Уфа), Медведев В.Л. (Краснодар), Мойсюк Я.Г. (Москва), Николаев Г.В. (Санкт-Петербург), Перепечай В.А. (Ростов-на-Дону), Петров В.С. (Якутск), Петрова Н.Ю. (Саратов), Перлин Д.В. (Волгоград), Пинчук А.В. (Москва), Платонов В.С. (Воронеж), Попцов В.Н. (Москва), Поршенников И.А. (Новосибирск), Резник О.Н. (Санкт-Петербург), Россоловский А.Н. (Саратов), Сальмайер А.А. (Кемерово), Сапожников А.Д. (Волгоград), Селютин А.А. (Оренбург), Семченко С.Б. (Омск), Серебряков И.Ю. (Екатеринбург), Солошенко А.В. (Белгород), Хубутя М.Ш. (Москва), Чернявский А.М. (Новосибирск)

Утверждены решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» 30 мая 2014 года

Состав Координационного Совета

Академик РАН, проф. Готье С.В. (Москва), проф. Мойсюк Я.Г. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Гранов Д.А. (Санкт-Петербург), академик РАН, проф. Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург), к.м.н. Минина М.Г. (Москва), Быков А.Ю. (Новосибирск), д.м.н. Валов А.Л. (Москва), проф. Ватазин А.В. (Москва), проф. Галеев Р.Х. (Казань), к.м.н. Жеребцов Ф.К. (Санкт-Петербург), д.м.н. Загайнов В.Е. (Нижний Новгород), к.м.н. Климушева Н.Ф. (Екатеринбург), проф. Колсанов А.В. (Самара), проф. Корнилов Н.Г. (Иркутск), проф. Перлин Д.В. (Волжский), к.м.н. Платонов В.С. (Воронеж), член-корр. РАМН, проф. Порханов В.А. (Краснодар), к.м.н. Сальмайер А.А. (Кемерово), проф. Семеновский М.Л. (Москва), к.м.н. Солошенко А.В. (Белгород), член-корр. РАМН, проф. Хубутя М.Ш. (Москва), проф. Чернявский А.М. (Новосибирск), проф. Шевченко О.П. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Шумаков Д.В. (Москва)

Оглавление

Уровни доказанности и степени рекомендаций.....	3
Уровни доказанности.....	3
Степени рекомендаций	3
Принципы лекарственного мониторинга иммуносупрессантов	4
Лекарственный мониторинг концентрации циклоспорина.....	4
Лекарственный мониторинг концентрации такролимуса.....	7
Лекарственный мониторинг концентрации микофенолатов.....	8
Лекарственный мониторинг концентрации ингибиторов пролиферативного сигнала (ингибиторов mTOR)	9
Использование воспроизведенных лекарственных средств в посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии	13
Литература	20

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ И СТЕПЕНИ ДОКАЗАННОСТИ

При создании данных клинических рекомендаций использовались приведенные ниже классификация рекомендаций и степени доказанности.

Классы рекомендаций

Класс I: По данным клинических исследований и/или по общему мнению данный метод лечения или вмешательство полезны и эффективны.

Класс II: Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности предлагаемого метода лечения или вмешательства

Класс IIa: Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства

Класс IIb: Польза/эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно

Класс III: По данным клинических исследований или общему мнению метод лечения или вмешательство бесполезны / неэффективны и в некоторых случаях могут быть вредны.

Степени доказанности

Степень А: доказательства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах.

Степень В: доказательства получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или крупных нерандомизированных исследованиях.

Степень С: в основе рекомендации лежит общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления аллоиммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов с другой. Эта задача в настоящее время решается за счет широкого использования комбинаций различных классов иммунодепрессантов, позволяющих потенцировать их иммуносупрессивное действие. Другой возможностью оптимизации иммуносупрессивной терапии является применение в клинической практике лекарственного мониторинга, позволяющего поддерживать концентрацию препаратов в рамках терапевтического диапазона. Особенно актуальна эта задача в отношении так называемых препаратов «критичной дозы», к которым относятся такие базовые иммунодепрессанты, как циклоспорин и такролимус. Препараты «критичной дозы» — это лекарственные средства, у которых небольшие изменения в режиме дозирования и/или концентрации в крови могут приводить к существенному снижению терапевтического эффекта (при уменьшении дозировки и/или концентрации) или развитию токсичности (при повышении дозировки и/или концентрации). Препараты «критичной дозы» помимо узкого терапевтического диапазона характеризуются следующими особенностями:

- ◆ высокая вариабельность фармакокинетики как у разных больных, так и у одного и того же больного;
- ◆ серьезные или угрожающие жизни последствия превышения или занижения дозы (стабильная и оптимальная концентрация препарата в крови является важнейшим условием длительной стабильной функции трансплантата).

В связи с этим при назначении ингибиторов кальциневрина с целью коррекции дозы препаратов проводится терапевтический лекарственный мониторинг с определением концентрации действующего вещества в крови. Подобный мониторинг должен проводиться каждый раз при коррекции дозы этих препаратов, изменении схемы иммуносупрессивной терапии, а также назначении сопутствующих препаратов.

Лекарственный мониторинг концентрации циклоспорина

На сегодняшний день основы лекарственного мониторинга в наибольшей степени разработаны для циклоспорина. Как и в отношении любого другого препарата, показателем, объективно отражающим экспозицию циклоспорина, является площадь

под кривой «концентрация–время» Area Under Curve (AUC). Концентрация препарата определяется в течение 12 ч после его приема (до приема, через 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 10 ч после приема препарата, рис. 3.1).

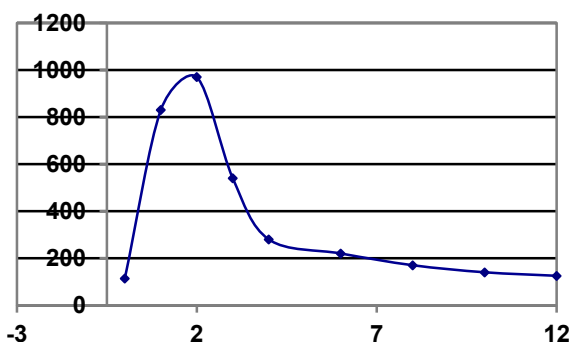


Рис. 3.1. Фармакокинетическая кривая для циклоспорина после однократного приема внутрь.

Однако мониторинг концентрации препарата по этому показателю невозможно в связи с трудоемкостью и дороговизной этого исследования. Традиционно для определения оптимальной дозы циклоспорина используется мониторинг, основанный на определении уровня препарата в крови через 12 ч после его последнего приема (C0). Этот подход оптимален у пациентов со стабильной функцией трансплантата в отдаленные сроки после трансплантации, получающих постоянную дозу определенного препарата циклоспорина. Однако в ряде случаев определения C0 как единственной характеристики фармакокинетической кривой для профилактики осложнений и побочных эффектов может быть недостаточно. Особенно важен адекватный мониторинг у пациентов в ранние сроки после трансплантации в случаях впервые возникшей либо прогрессирующей дисфункции трансплантата, а также в случаях перевода пациента с одной лекарственной формы препарата на другую.

У пациентов с острым отторжением трансплантата почки в ранние сроки при практически одинаковых значениях C0 экспозиция циклоспорина, как правило, ниже, чем у больных со стабильной его функцией. Более эффективным для профилактики острого отторжения, являющегося серьезной проблемой именно раннего послеоперационного периода, считается мониторинг концентрации препарата через 2 ч после приема (C2). Этот показатель более тесно коррелирует с AUC.

Что касается поздних сроков после пересадки солидных органов, когда мониторинг концентрации циклоспорина необходим для эффективной профилактики не только

поздних кризов отторжения, но и хронической циклоспориновой нефротоксичности, определение C₂ хотя и имеет некоторые преимущества перед определением минимальной концентрации препарата, но не позволяет избежать передозировки препарата когда максимальная (пиковая) концентрация достигается в более ранние либо более поздние сроки, нежели через 2 ч после приема. В связи с этим у пациентов в поздние сроки после трансплантации, особенно с прогрессирующей дисфункцией трансплантата, предпочтение должно отдаваться другим схемам мониторинга терапии циклоспорином, в частности, определению нескольких точек фармакокинетической кривой с последующим вычислением AUC по формуле. Преимуществом расчета AUC с использованием нескольких точек является значительно более тесная корреляция с измеренной AUC по сравнению с любым измерением в одной точке. Средними показателями AUC, обеспечивающими достаточную иммуносупрессию в поздние сроки после трансплантации, считаются 3500–4500 нг/мл в минуту. Среди различных формул, используемых для расчета AUC, оптимальной представляется формула, предложенная Gaspari с использованием 3 точек фармакокинетической кривой (C₀, C₁ и C₃). AUC (C₀+C₁+C₃) = 5,189×C₀ + 1,267×C₁ + 4,15×C₃ + 135,1

AUC, рассчитанная с использованием данной формулы, тесно коррелирует с расчетной площадью под кривой концентрация–время, при этом ее определение возможно в амбулаторных условиях. Однако в связи с трудоемкостью и высокой стоимостью его использование для рутинного мониторинга может быть затруднительным. В поздние сроки после трансплантации почки оптимальной является система мониторинга, при которой у каждого пациента в условиях стабильной иммуносупрессии 1 раз в год определяется AUC по 3 точкам с оценкой индивидуальных особенностей фармакокинетической кривой и последующим регулярным контролем по одной точке (C₀).

Достижение равновесной концентрации после коррекции дозы происходит через 2–4 дня. В раннем посттрансплантационном периоде мониторинг проводится 2–3 раза в неделю, а при поддерживающей терапии — 1–2 раза в месяц.

Серьезной проблемой, осложняющей проведение лекарственного мониторинга, является все более широкое использование генерических препаратов циклоспорина. Поскольку препараты–генерики по фармакокинетическим свойствам не являются точной копией оригинального препарата, во всех случаях перевода пациента с оригинального препарата на генерик, либо с одного генерического препарата на другой

необходим тщательный мониторинг терапии с использованием полного либо укороченного фармакокинетического исследования и определением или расчетом AUC.

В случаях применения низких доз циклоспорина в комбинации с ингибиторами пролиферативного сигнала (эверолимус), оптимальным представляется контроль концентрации обоих препаратов.

Лекарственный мониторинг концентрации такролимуса

Другой препарат из группы ингибиторов кальциневрина — такролимус, имеет сходный механизм действия и так же как и циклоспорин относится к препаратам с узким терапевтическим окном. Согласно фармакокинетическим характеристикам такролимуса общая экспозиция действующего вещества рассматривается как ключевой параметр при титровании дозы. В то же время пиковая концентрация такролимуса в цельной крови, по-видимому, не играет ключевой роли в эффективности и безопасности терапии и, соответственно, в качестве суррогатного маркера AUC в клинической практике используется минимальная концентрация (C₀).

Такролимус по сравнению с циклоспорином характеризуется более лабильной фармакокинетикой (более значительной интра- и интериндивидуальной вариабельностью) и в отличие от циклоспорина имеет более сглаженную фармакокинетическую кривую. Именно поэтому при пероральном приеме минимальная концентрация (C₀) такролимуса отличается от пиковой (C_{max}) концентрации в среднем в 2 раза ($C_{max}/C_0 = 2$), тогда как фармакокинетическая кривая циклоспорина характеризуется соотношением C_{max}/C_0 , равным 6.

В рутинной практике мониторинг такролимуса осуществляется по C₀ через 12 ч (для стандартной формы) или 24 ч (для пролонгированной формы) после перорального приема препарата, то есть непосредственно перед приемом следующей дозы (обычно в течение 1 ч до приема очередной дозы). C₀ признается надежным маркером системной экспозиции такролимуса благодаря тесной корреляции с AUC.

Частота определений концентрации такролимуса в крови диктуется клинической необходимостью. Поскольку такролимус — это лекарственное средство с низким клиренсом, достижение равновесной концентрации после коррекции дозы происходит в среднем через 2–4 дня. В раннем посттрансплантационном периоде мониторинг

проводится 2–3 раза в неделю, а при поддерживающей терапии — 1–2 раза в месяц в течение первого года. Концентрацию такролимуса в крови необходимо контролировать при всяком изменении режима иммуносупрессивной терапии, после коррекции дозы, при назначении или отмене препаратов, влияющих на метаболизм и фармакокинетику такролимуса, а также при дисфункции трансплантата и при отторжении.

Глюкокортикоиды являются индукторами цитохрома CYP3A4, поэтому их назначение (например, при пульс-терапии) может сопровождаться ускорением метаболизма такролимуса и снижением его концентрации в крови. После отмены или снижения дозы глюкокортикоидов примерно у 60% пациентов наблюдается увеличение биодоступности такролимуса и повышение его концентрации в крови, соответственно, что иногда может сопровождаться острым нефротоксическим эффектом с ростом концентрации сывороточного креатинина, что может быть ошибочно интерпретировано как отторжение трансплантата почки. Поэтому при снижении дозы или отмене глюкокортикоидов рекомендуются внеочередные определения концентрации такролимуса и при значительном увеличении C₀ — снижение дозы препарата.

При переводе пациентов с препаратов такролимуса, требующих двукратного приема, на препарат пролонгированного действия, с однократным суточным приемом следует измерять минимальные уровни препарата как перед конверсией, так и в течение последующих 2 нед. Показано, что системная экспозиция (AUC_{0–24}) при приеме примерно на 10% ниже по сравнению с другими лекарственными формами.

Лекарственный мониторинг концентрации микофенолатов

Микофенолаты (микофенолата мофетил и микофеноловая кислота) традиционно используются в стандартной суточной дозе, составляющей 2 и 1,44 г, соответственно, что обеспечивает эквимолярную дозу действующего вещества. Это обусловлено тем, что в условиях трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии целевые значения экспозиции действующего вещества — микофеноловой кислоты — находятся в диапазоне от 30 до 60 мкг/мл в час, который при приеме стандартной дозы препарата достигается у подавляющего числа реципиентов. Если препараты микофеноловой кислоты являются базовыми иммунодепрессантами, то есть применяются в сочетании с минимальными дозами ингибиторов кальциневрина, либо в качестве монотерапии, целевые значения AUC превышают 60 мкг/мл в час, и для подбора адекватной дозы

микофенолатов без увеличения риска серьезных побочных эффектов рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга. Однако в рутинной клинической практике он не применяется.

Следует учитывать, что такролимус отличается от циклоспорина тем, что повышает экспозицию микофеноловой кислоты на 19%, если последняя оценивается по AUC, и на 100%, если определяется минимальный уровень микофеноловой кислоты. Эти различия обусловлены разным влиянием циклоспорина и такролимуса на метаболизм микофеноловой кислоты. Поэтому, если не планируется усиление иммуносупрессии, то при переводе пациента с циклоспорина на такролимус дозу микофенолатов рекомендуется снизить в 1,5–2 раза. По этим же соображениям в некоторых протоколах при использовании с такролимусом и глюкокортикоидами доза микофенолатов может быть снижена в 1,5–2 раза через 2–4 нед после трансплантации.

Лекарственный мониторинг концентрации ингибиторов пролиферативного сигнала (ингибиторов mTOR)

Подбор дозы ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус) должен быть основан на более чем однократном измерении базальной концентрации, определяемой утром до приема очередной дозы (C₀), выполненном не ранее, чем через 5 суток после последнего изменения дозы (табл. 3.1). В клинической практике для определения концентрации ингибиторов mTOR-киназы в цельной крови используют как хроматографические, так и иммуноферментные методы. Результаты этих методов не взаимозаменяемы.

Мониторинг C₀ сиролимуса рекомендуется, по крайней мере, в течение 3–4 дней после назначения ударной дозы. Для того чтобы минимизировать колебания концентрации сиролимуса, его следует принимать через 4 ч после приема циклоспорина. У большинства пациентов, получавших 2 мг сиролимуса через 4 ч после циклоспорина, C₀ сиролимуса в цельной крови соответствуют заданному интервалу от 4 до 12 нг/мл (хроматографический метод).

Таблица 3.1. Приблизительные целевые концентрации ингибиторов mTOR–киназы при применении их в составе иммуносупрессивных протоколов у реципиентов трансплантатов почки или сердца (хроматографический метод)

Препарат	Концентрация, нг/мл	Состояния, требующие снижения дозы	Состояния, требующие повышения дозы
Сиролимус	4–12	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Печеночная недостаточность ◆ Одновременный прием ингибиторов CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Одновременный прием индукторов CYP3A4 ◆ Резкое снижение дозы или отмена ингибитора кальциневрина
Эверолимус	3–8		

Концентрацию ингибиторов mTOR–киназы в цельной крови необходимо контролировать особенно тщательно у следующих групп пациентов:

- ◆ у пациентов с нарушением функции печени;
- ◆ в период одновременного назначения индукторов или ингибиторов системы цитохрома CYP3A4, а также после окончания их приема;
- ◆ в случае резкого снижения дозы или отмены циклоспорина, поскольку для этих групп пациентов с наибольшей вероятностью потребуются модификация дозы.

При наличии признаков печеночной недостаточности требуется коррекция поддерживающей дозы. Так, у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд–Пью класс А или В) дозу эверолимуса следует уменьшить приблизительно в 2 раза по сравнению со средней дозой в тех случаях, когда имеется сочетание двух показателей из перечисленных ниже: билирубин >34 мкмоль/л (>2 мг/дл), альбумин <35 г/л (<3,5 г/дл), МНО >1,3 (продлонгация протромбинового времени >4 сек). Дальнейшее титрование дозы проводят, основываясь на данных терапевтического мониторинга.

Особенно важно контролировать концентрации препаратов в крови при переходе на другую лекарственную форму. Так, концентрации эверолимуса при применении диспергируемых таблеток могут быть несколько ниже, чем при применении обычных таблеток. Аналогично, пациенты могут быть переведены на таблетки сиролимуса после лечения раствором для приема внутрь на основе точного пересчета количества

препарата. После перевода пациента на другую лекарственную форму или другой режим дозирования рекомендуется измерять C_0 сиролимуса в течение 1–2 нед.

Рекомендации	Класс рекомендаций, степень доказанности
Иммуносупрессивная терапия на основе ингибиторов кальцинейрина может проводиться только при возможности проведения адекватного лекарственного мониторинга	Класс 1 Степень А
В ранние сроки после операции предпочтительно определение как C_0 , так и C_2 для циклоспорина и C_0 для такролимуса.	Класс 2a Степень В
<p>Для эффективной профилактики острого и хронического отторжения, а также хронической циклоспориновой нефротоксичности у пациентов, получающих ИСТ на основе циклоспорина, необходимо проведение 4-часового фармакокинетического исследования с определением нескольких точек фармакокинетической кривой и вычислением AUC по формуле в следующих случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • При прогрессирующей дисфункции трансплантата • При выявлении отторжения (острого либо хронического) или нефротоксичности ингибиторов кальциневрина по данным биопсии. • При использовании препаратов влияющих на метаболизм и фармакокинетику препарата, например индукторов CYP3A4 	Класс 2a Степень В/С

<ul style="list-style-type: none"> • При замене препарата на аналог с другим торговым наименованием 	
<p>Если при проведении 4-часового мониторинга концентрации пиковая концентрация циклоспорина не была достигнута необходимо проведение полного фармакокинетического исследования</p>	<p>Класс 2а Степень С</p>
<p>При выявлении неправильной формы фармакокинетической кривой и/или невозможности достижения целевой концентрации циклоспорина при повышении дозы с учетом токсичности показан перевод пациента на оригинальный препарат либо на другой ингибитор кальциневрина.</p>	<p>Класс 2а Степень С</p>
<p>Целевые значения AUC для поздних сроков после трансплантации почки соответствуют 3500–4500 нг/мл/мин, при трансплантации других органов – меньше</p>	<p>Степень С</p>
<p>У пациентов со стабильной функцией трансплантата в поздние сроки после трансплантации оптимальной представляется система мониторинга, при которой у каждого пациента в условиях стабильной иммуносупрессии один раз в год определяется AUC по 3 точкам с оценкой индивидуальных особенностей фармакокинетической кривой и последующим регулярным контролем по одной точке (C₀).</p>	<p>Класс 2а Степень С</p>
<p>Лекарственный мониторинг микофенолатов проводится в случаях, когда препараты микофеноловой кислоты являются базовыми иммунодепрессантами, то есть применяются в сочетании с минимальными дозами ингибиторов кальциневрина, либо в качестве монотерапии.</p>	<p>Класс 2а Степень В</p>

<p>В случаях применения низких доз ингибитора кальциневрина циклоспорина в комбинации с ингибиторами пролиферативного сигнала, рекомендуется контролировать концентрации обоих препаратов.</p>	<p>Класс 1 Степень В</p>
--	------------------------------

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Реципиентов донорских органов нуждаются в пожизненной иммуносупрессивной терапии. Режим терапии подбирается строго индивидуально в зависимости от особенностей донорского органа, клинического состояния больного и переносимости лекарственных препаратов.

Иммунодепрессанты «критичной дозы»

Ряд иммунодепрессантов, применяемых в трансплантологии, представляют собой жизненно важные препараты «критичной дозы». Например, циклоспорин и такролимус относятся к ингибиторам кальциневрина, обладают узким терапевтическим индексом и являются базовыми компонентами схем иммуносупрессивной терапии. Дозы препаратов циклоспорина и такролимуса подбираются с помощью определения концентрации действующего вещества в крови. К препаратам «критичной дозы» также относят сиролимус, эверолимус, микофенолата мофетил, микофенолат натрия.

Воспроизведенные лекарственные средства и биоэквивалентность

С целью повышения ценовой доступности лекарств на рынках многих стран, включая Россию, появляются воспроизведенные лекарственные средства (генерики).

Регистрация генериков осуществляется на основании подтверждения так называемой фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) и фармацевтической эквивалентности (доза, лекарственная форма) генерика оригинальному препарату в исследованиях с участием здоровых добровольцев.

Два лекарственных средства считаются биоэквивалентными, если показатели их биологической доступности после приема равных доз находятся в предустановленных пределах. Цель установления биоэквивалентности состоит в том, чтобы показать эквивалентность фармакокинетических свойств оригинального препарата и его

генерика, что позволяет экстраполировать клинические данные, полученные при применении оригинального препарата, на генерик. Два лекарственных препарата, содержащих одно и то же действующее вещество, считаются биоэквивалентными, если их биодоступность (по скорости и количеству всасывания) после приема в эквивалентных дозах находится в пределах заранее принятых лимитов. Эти лимиты устанавливаются с целью обеспечения гарантии сопоставимости клинических результатов, т.е. схожей эффективности и безопасности.

В соответствии с принятыми в Российской Федерации нормами для определения биоэквивалентности испытуемых препаратов используются такие фармакокинетические параметры, как AUC и C_{max}. Два препарата считаются биоэквивалентными, если 90% доверительные интервалы отношения средних значений этих параметров для тестируемого и референсного препаратов находятся в пределах 80–125%. Однако для лекарственных средств с узким терапевтическим индексом рекомендуются более жесткие лимиты оценки биоэквивалентности (доверительный интервал сужается до 90–111%). В недавно обновленном руководстве ЕМЕА (European Medicines Agency) сказано, что «в некоторых условиях необходимо определять и фиксировать дополнительные фармакокинетические параметры». К этим параметрам, кроме AUC и C_{max}, относятся константа скорости реакции, T_{1/2} и T_{Cmax}. Последний параметр имеет особое значение для иммунодепрессантов с учетом использования C₂ как суррогатного маркера C_{max}, а также стратегии использования ограниченного количества проб для прогнозирования экспозиции препарата.

Проблемы взаимной замены оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств в посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии

Существует предположение о том, что у одного и того же пациента схожие кривые концентрация–время обеспечивают схожие концентрации лекарственного средства в зоне действия, что, в свою очередь, дает схожий эффект и, таким образом, терапевтическая эквивалентность предполагается на основании доказанной биоэквивалентности.

Тем не менее, в реальной клинической практике на терапевтическую эффективность иммунодепрессанта могут оказывать влияние и другие факторы, которые не оцениваются при установлении биоэквивалентности. К таким факторам относятся особенности фармакокинетики препаратов у пациентов, перенесших разные типы трансплантации, взаимодействия между лекарственными препаратами, влияние

сроков после трансплантации (стабильные пациенты или пациенты с недавно перенесенной трансплантацией), сопутствующие заболевания, особенности генетики и метаболизма, а также гематокрит и уровень белков крови. Исследования биоэквивалентности в основном проводят с участием здоровых добровольцев, не принимающих другие лекарственные средства и имеющих нормальную функцию почек, печени и сердца. При переносе результатов таких исследований на пациентов с пересаженными органами следует учитывать эти ограничения. Особое значение придается лекарственной форме (форме доставки) препарата, которая во многом определяет стабильность и предсказуемость фармакокинетической кривой.

Другим важнейшим фактором, оказывающим влияние на эффективность лекарственного мониторинга в целом, является взаимосвязь между мониторируемым показателем (например, C_0) и системной экспозицией (AUC) для тестируемого препарата. Ценность применения данного показателя для терапевтического лекарственного мониторинга базируется на его корреляции с AUC, которая была доказана для оригинального препарата и не может быть механически экстраполирована на его генерики, поскольку соотношение между AUC и C_0 является специфичным для каждого препарата. Поэтому с практической точки зрения биоэквивалентность оригинальных и генерических иммунодепрессантов не может быть принята за терапевтическую эквивалентность.

Новые генерические препараты, проходящие регистрацию, должны продемонстрировать биоэквивалентность только оригинальному препарату, но не остальным зарегистрированным генерикам. Хотя в повседневной практике генерические препараты считаются взаимозаменяемыми, несложно предположить, что отклонение средних показателей AUC и C_{max} после замены одного генерического препарата на другой может оказаться выше максимально допустимого и привести к существенному изменению терапевтического эффекта. Последовательный перевод пациентов на различные генерики, отличающиеся друг от друга названием и внешним видом лекарственной формы может привести к недоразумениям и ошибкам со стороны пациента, которые в свою очередь чреватые не только серьезными клиническими последствиями, но и потенциальным отрицательным влиянием на приверженность к лечению.

Таким образом, признание препаратов «критичной дозы» и, в частности, препаратов циклоспорина и препаратов такролимуса терапевтически эквивалентными и возможными для взаимной замены на основании установленной

биоэквивалентности и фармацевтической эквивалентности оригинальному препарату, влечет за собой **клинический риск** неблагоприятных последствий.

Риск неблагоприятных последствий возрастает при

- 1) необоснованной, случайной и без врачебного контроля взаимной замене в аптеке одного иммунодепрессанта «критичной дозы» на другой с тем же действующим веществом,
- 2) смешении препаратов с одним действующим веществом, но разных производителей, в одной суточной дозе.

Условия для бесконтрольной замены и смешения препаратов разных производителей в одной суточной дозе возникают при закупке и/или выдаче препаратов такролимуса по международному непатентованному наименованию. Обеспечить адекватный врачебный контроль при регулярных повторных заменах препарата в аптеках с подбором новых доз и определением концентрации такролимуса в крови – сложное и затратное мероприятие. Как показывает российский и зарубежный опыт, это сопряжено с неизбежными ошибками и осложнениями.

Клинический опыт, подтверждающий наличие рисков для здоровья больных

Замена препарата «критичной дозы» на биоэквивалентный ему препарат нередко сопровождается изменением концентраций действующего вещества в крови. Это требует врачебного контроля концентрации препарата в крови и повторного подбора дозы, что делает невозможным осуществление простой замены одного препарата такролимуса на другой. Например, в рандомизированном исследовании Qazi YA и соавторов приняли участие 82 больных с пересаженной почкой и стабильной функцией трансплантата. Путем рандомизации 8:1 больные были распределены на 2 группы. Пациенты одной группы были переведены на биоэквивалентный препарат (циклоsporин), а другой группы продолжили терапию препаратом Неорал (циклоsporин). Примерно 20% пациентов, переведенных на биоэквивалентный препарат, потребовалась коррекция дозы препарата для возвращения концентрации циклоспорина к целевым значениям. Авторы пришли к заключению, что, несмотря на одинаковое действующее вещество и подтвержденную биоэквивалентность, при переводе с одного препарата циклоспорина на другой необходимо тщательное врачебное наблюдение и терапевтический лекарственный мониторинг.

В исследовании Mompert J.D. и соавторов 43 из 103 пациентов нуждались в изменении дозы после замены оригинального препарата такролимуса (Програф) на воспроизведенное лекарственное средство (у 51,2% пациентов потребовалось увеличение, а у 48,8% пациентов – снижение дозы генерика). McDevitt–Potter L. и соавторы также отметили, что после перевода на генерик около 21% пациентов нуждались в титровании (подборе) дозы. Таким образом, замена на альтернативный препарат с тем же международным непатентованным наименованием требует мониторинга фармакокинетики и, при необходимости, повторного подбора дозы препарата.

Согласно опыту Abdulnour H. и соавторов, у одного из 4 детей, переведенных на генерик такролимуса без врачебного контроля, развилось отторжение трансплантата.

Препараты такролимуса и препараты циклоспорина также различаются лекарственной формой. Например, такролимус выпускается в форме капсул для приема 2 раза в сутки и в форме капсул пролонгированного действия для приема 1 раз в сутки. Циклоспорин также представлен в форме, содержащей микроэмульсионный прекоцентрат, и в стандартной форме. Согласно инструкции по медицинскому применению указанные препараты не обладают фармацевтической эквивалентностью и не подлежат замене между собой без врачебного и лабораторного контроля.

В условиях централизованной закупки лекарственных средств и выдачи по международному непатентованному наименованию сложно избежать выдачи одному пациенту препаратов разных производителей. Например, такролимус в форме капсул должен назначаться 2 раза в день в равных (или различающихся не более чем на 0,5 мг) дозах. Если суточную дозу такролимуса, равную, к примеру, 9,5 мг, необходимо принять 2 раза в день, то больному утром назначается 1 капсула 5,0 мг, а вечером – 4 капсулы 1,0 мг и 1 капсула 0,5 мг. При больному выдаются упаковки капсул 5,0 мг – одного производителя, капсул 1,0 мг – второго, а капсул по 0,5 мг – третьего, в связи с отсутствием всех дозировок такролимуса одного производителя. Учитывая наличие особенностей фармакокинетики каждого из препаратов, эффективность и безопасность лечения при одновременном приеме разных препаратов такролимуса становятся непредсказуемыми.

Перевод пациентов с трансплантированными органами, получающими пожизненную иммуносупрессивную терапию, на генерики может значительно снизить затраты на лекарственные препараты. Однако при оценке экономии на стоимости лекарственного средства необходимо учитывать общую стоимость лечения пациента,

например, необходимость более частого лекарственного мониторинга, затраты на коррекцию токсических эффектов или криза отторжения трансплантата, вызванного заменой препарата.

Международные и локальные клинические рекомендации

Осознавая важность проблемы, эксперты Европейского трансплантологического общества (ESOT) в 2011 году опубликовали Рекомендации по замене иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом, включая такролимус, на генерики. Похожие рекомендации разработаны Канадским трансплантологическим обществом, а также Трансплантологическим обществом Испании.

Фармаконадзор и пути решения проблемы

В Великобритании, из-за выписки или выдачи препаратов по международному непатентованному наименованию в последние несколько лет были зарегистрированы сообщения об ошибках и осложнениях, связанных с заменой препаратов циклоспорина, а также препаратов такролимуса без врачебного контроля. Неконтролируемые замены одних препаратов такролимуса, на другие препараты такролимуса приводили к токсичности препаратов или отторжению трансплантата.

Столкнувшись с осложнениями, связанными с заменой препаратов такролимуса или препаратов циклоспорина в рамках одного международного непатентованного наименования, государственные регуляторные органы некоторых стран приняли на национальном уровне надлежащие меры.

Агентство по регулированию обращения лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Великобритании (MHRA) информационными письмами оповестило медицинских работников о необходимости выписки препаратов такролимуса и циклоспорина только по торговому наименованию.

Согласно директиве Медицинского агентства Дании, препараты циклоспорина и препараты такролимуса не подлежат взаимной замене в рамках одного действующего вещества.

Основываясь на Рекомендациях ESOT, а также на имеющейся в настоящее время информации, при обращении препаратов с узким терапевтическим индексом рекомендуется руководствоваться следующими правилами.

Рекомендации	Класс рекомендаций, степень доказанности
Перевод пациентов с оригинального препарата на генерик, а также с одного генерика на другой должен инициироваться только трансплантологом или врачом, занимающимся проведением иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации.	Класс I Степень A
При переводе пациента на генерический препарат необходимо добиться, чтобы концентрация действующего вещества находилась в рамках целевого терапевтического диапазона. Для этого требуется более частый лекарственный мониторинг в том числе с проведением укороченного либо полного фармакокинетического исследования.	Класс I Степень A
Повторные переводы пациента на другие генерики того же действующего вещества не рекомендуются. Во избежание повторной замены одного генерика на другой при назначении и выписке генериков следует употреблять торговое название.	Класс III Степень B
Генерики иммунодепрессантов с неподтвержденной клинической эффективностью и безопасностью применять не рекомендуется.	Класс III Степень B
Недопустимо одновременное использование пациентом различных препаратов с одним и тем же действующим веществом.	Класс III Степень C

Литература

1. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С. В. Готье. – М. – Тверь: ООО «ИздательствоТриада», 2011. – 382 с.
2. Данович Габриэль М. Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я. Г. Мойсюка. – М: ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 848 с.
3. Мойсюк Я. Г., Столяревич Е. С., Томилина Н. А. Болезнь почечного трансплантата / Нефрология: национальное руководство // под ред. Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 588 с. (Серия «Национальные руководства»).
4. Столяревич Е.С. «Сандиммун–Неорал и генерические препараты циклоспорина; проблема взаимозаменяемости» // Нефрология и диализ. – 2006. – том. 8, №2. – с. 141–147
5. Столяревич Е.С, Суханов А.В., ..Багдасарян А.Р., Томилина Н.А. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоспорина в поздние сроки после аллотрансплантации почки. // Нефрология и диализ. – 2004. – том. 6, №2. – с. 145 – 154
6. Kidney transplantation: principles and practice. 6th ed. / Ed. by Sir Peter J. Morris T. and Stuart J. Knechtle // Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008
7. Kable, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M., Lucan, G. Nicita, C. Susal Трансплантация почки: Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов, 2010 / Перевод с англ под ред. Д.В. Перлина. – М.: АБВ–Пресс, 2010. 2010. – 100 с.
8. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 3: p. S1–155
9. Belitsky P, Dunn S, Johnston A. et al. Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporin therapy in transplant recipients // Clin Pharmacokinet.– 2000.–Vol.39.– p.117–25.
10. Cantarovich M.,Besner J–G., Barkun J.S. et al. Two–hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. // Clin Transplant.– 1998.– Vol.12.–pp 243–249
11. Citterio F., Scata M.C., Borzi M.T. et al. C2 Single–Point sampling to evaluate Cyclosporine exposure in long–term renal transplant recipients // Transplant. Proc.–2001.– Vol.33.–p.3133–3136
12. Einecke G., Mai I., Diekmann F. et al. Optimizing Neoral therapeutic drug monitoring with cyclosporine trough (Co) and C2 concentrations in stable renal allograft recipients // Transplant. Proc.–2001.– №.33. –P.3102–3103
13. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B. et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study // Am J Transplant. –2007. –№3. –P.560–570
14. Gaspari F, Anedda MF, Signorini O. et al Prediction of cyclosporine area under the curve using a three–point sampling strategy after Neoral administration. // J Am Soc Nephrol – 1997.– V8(4)–pp.647–52.
15. Gaspari F, Perico N, Signorini O et al. Abbreviated kinetic profiles in area–under–the–curve monitoring of cyclosporine therapy. Technical note. //

Kidney Int.–1998.V.54(6).–pp.2146–50.

16. Helderman J. H, Kang N, Legorreta A.P and Chen J.Y. Healthcare Costs in Renal Transplant Recipients Using Branded versus Generic Cyclosporin. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8 (1): 61–68
17. Johnston A, Belitsky P, Frey U. Potential clinical implication of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine (Neoral) in transplant recipients. *European Journal of clinical pharmacology*; 60(6):389–95
18. Kahan BD, Welsh M, Rutzky I. P Challenges in Cyclosporine therapy: The role of therapeutic monitoring by area under the curve monitoring. *Ther Drug Monit* 1995;17:621–624
19. Kahan BD, Welsh M Urbauer D.L Low Intraindividual Variability of Cyclosporin A Exposure Reduces Chronic Rejection Incidence and Health Care Costs *Am Soc Nephrol* 11:1122–1131, 2000
20. Kuypers DR, Ekberg H, Grinyó J. et al. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporin in renal transplant recipients // *Clin Pharmacokinet.* –2009. –№5. –P. 329–341.
21. Leone J, Vitko S, Whelchel J, et al. Excellent graft function in de novo kidney transplant recipients treated with Certican, Simulect and reduced Neoral exposure: 24 month results // *Am. J. Transplant.* –2005. –№5(Suppl 11). –P.1010.
22. Marsh CL. Abbreviated pharmacokinetic profiles in area–under–the–curve monitoring of cyclosporine therapy in de novo renal transplant patients treated with Sandimmune or Neoral. Neoral study group.// *Ther Drug Monit.*– 1999.– Vol.21(1).–pp 27–34.
23. Masri M.A., Barbari A., Stephan A. Pharmacokinetics in stable renal transplant patients: effect of formulation sandimmun versus consupren versus neural. *Transplant Proc* 1996;28:1318–1320
24. Meyer M.M., Munar M., Udeaja J. et al. Efficacy of area under the curve cyclosporine monitoring in renal transplantation. // *J Am Soc Nephrol* – 1993 .– V4–pp.1306–1315.
25. Morris R.G., Russ G.R., Cervelli M.J. et al. Comparison of trough, 2–hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporin (Neoral) at day 7 post–renal transplantation and incidence of rejection in the first month. // *Ther Drug Monit.*– 2002.–Vol24.–pp. 479–86.
26. Noble S., Markham A. Cyclosporin: a review of its pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of microemulsion–based formulation (Neoral). *Drugs*,1995;50:924–941
27. Pascual J, Boletis I, B., Campistol J.M. et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions // *Transplantation Reviews.* –2006. –№ 20. –P. 1–18.
28. Pascual J. Concentration–controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors // *Transplantation.* –2005. –№9 (Suppl). –P.76–79
29. Pollard S, Nashan B., Johnston A A Pharmacokinetic and clinical review of the

potential clinical impact of using different formulations of Cyclosporin A. *Clinical Therapeutics* (2003)Vol.25; 6: 1654–1664

30. Qazi YA, Forrest A, Tornatore K, Venuto RC. The clinical impact of 1:1 conversion from Neoral to a generic cyclosporine (Gengraf) in renal transplant recipients with stable graft function. *Clin Transplant* 2006; 20: 313–317.
31. Sánchez–Fructuoso AI, de la Higuera MA, Giorgi M et al. Inadequate mycophenolic acid exposure and acute rejection in kidney transplantation // *Transplant Proc.* –2009. –№41(6). –P.2104–2105
32. Vitko S, Tedesco H, Eris J, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6–month safety and efficacy results of two randomized studies // *Am J Transplant.* – 2004. –№ 4. –P. 626–629.
33. Инструкция по медицинскому применению препаратов циклоспорина и такролимуса
34. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: Методические указания. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». – М., 2008.
35. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant.* 2011 Sep;11(9):1861–7.
36. McDevitt–Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation.* 2011 Sep 27;92(6):653–7.
37. Abdunour HA, Araya CE, Dharnidharka VR. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatr Transplant.* 2010 Dec;14(8):1007–11. (Abstract)
38. van Gelder T. et al. European society for organ transplantation advisory committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int.* 2011 Dec;24(12):1135–41.
39. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJ, Dipchand AI, Heywood NM, Keough–Ryan TM, Keown PA, Levy GA, Lien DC, Wichart JR, Cantarovich M. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation.* 2012 Apr 15;93(7):657–65.
40. Immunosoppressori Generici. CONSIDERAZIONI DALLA SIN PIEMONTE E VALLE D'AOSTA. CONSENSUS STATEMENT ON GENERIC SUBSTITUTION FOR IMMUNOSUPPRESSANTS WITH A NARROW THERAPEUTIC INDEX. <http://www.nephromeet.com/web/procedure/protocollo.cfm?List=WsIdEvento,WsIdRisposta,WsRelease&c1=SinSpace&c2=13&c3=1>
41. MHRA and CHM. Tacrolimus (Advagraf and Prograf): risk of serious medication errors. *Drug Safety. Update. Volume 2, Issue 6 January 2009. Pages 4–5.* <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON088145>
MHRA and CHM. Oral tacrolimus products: measures to reduce risk of medication errors. *Drug Safety. Update. Volume 3, Issue 10 May 2010. Pages 5–7.*

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085144>

42. MHRA and CHM. Oral tacrolimus products: prescribe and dispense by brand name only, to minimise the risk of inadvertent switching between products, which has been associated with reports of toxicity and graft rejection. Drug Safety. Update. Volume 5, Issue 11 June 2012. A1.
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON155756>
43. Letter to healthcare professionals on updated advice for oral tacrolimus products.
<https://www.cas.dh.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=101781>
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con152759.pdf>
44. Ciclosporin: must be prescribed and dispensed by brand name. Drug Safety Update. Volume 3, Issue 5 Dec 2009. Page 2.
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087726>
45. Generic substitution terminated for oral medicines containing cyclosporine or tacrolimus.
<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral--tacrolimus>