

Ж.М. Кравчук<sup>1</sup>, І.Е. Кузнецов<sup>2</sup>, В. Кубеш<sup>3</sup>, Г.В. Цапко<sup>2</sup>, Н.М. Сотниченко<sup>1</sup>, А.М. Дорошенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

<sup>2</sup>ТОВ «КДЦ «Фармбіотест»

<sup>3</sup>ТОВ «Квінта-Аналітика», Чеська Республіка

## Біоеквівалентність лікарського засобу Превентор (розувастатин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, референтному лікарському засобу Крестор (розувастатин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, за результатами рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців

**Мета** — у порівняльному рандомізованому перехресному з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTTR) клінічному дослідженні за участю здорових добровольців довести біоеквівалентність тестового лікарського засобу Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), референтному лікарському засобу Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину, виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Велика Британія). **Об'єкт і методи дослідження.** Добровольці чоловічої та жіночої статі одноразово натще приймали тестовий та референтний лікарський засіб у дозі 20 мг розувастатину (80 мг розувастатину протягом усього дослідження). Зразки крові відбирали впродовж 72 год. Кількісне визначення розувастатину в плазмі крові добровольців проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. **Результати.** В аналіз фармакокінетичних показників включено дані 30 здорових добровольців. Середні значення  $C_{max}$  для тестового лікарського засобу Превентор та референтного лікарського засобу Крестор становили  $17,055 \pm 12,555$  і  $16,968 \pm 11,192$  нг/мл, а середні значення  $AUC_{0-t}$  —  $128,745 \pm 67,100$  і  $130,877 \pm 68,342$  нг · год/мл відповідно. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень  $C_{max}$  (91,19–105,53%) та  $AUC_{0-t}$  (93,67–104,79%) для лікарського засобу Превентор та Крестор відповідали попередньо встановленому критерію прийнятності (80,00–125,00%). Усього 6 побічних явищ виявили у 4 добровольців. Побічні явища мали маловірогідний чи сумнівний зв'язок із застосуванням досліджуваного лікарського засобу і розцінені як несерйозні. **Висновки.** Доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину, референтному лікарському засобу Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину. Обидва лікарські засоби характеризувалися хорошою переносимістю при одноразовому (у рамках кожного періоду) пероральному застосуванні натще.

**Ключові слова:** біоеквівалентність, розувастатин, таблетки, здорові добровольці, генерик, референтний лікарський засіб.

### Вступ

Зростання рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у крові є фактором ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), що пов'язано з їх визначальною роллю в розвитку й прогресуванні атеросклерозу (Roger V.L. et al., 2011; Morris P.B. et al., 2014). Тому в настановах із профілактики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) дотримання цільових значень рівня ліпідів крові, особливо ХС ЛПНЩ, ідентифіковано як ключовий підхід щодо зниження серцево-судинного ризику (Fedder D.O. et al., 2002; Grundy S. et al., 2002; Lewis S.J., 2011; Reiner Z. et al., 2011; Morris P.B. et al., 2014).

На сьогодні статини включено в терапію першої лінії для профілактики ССЗ (Jellinger P.S. et al., 2017). Статини блокують ранній етап біосинтезу холестерину в гепатоцитах, підвищують у цих клітинах експресію рецепторів до ЛПНЩ і внаслідок цього інтенсифікують захоплення печінкою цього класу атерогенних ліпопротеїнів з плазми крові (Endo A., 2010; McFarland A.J. et al., 2014).

Розувастатин — один із найбільш вивчених статинів, який застосовують у клінічній практиці вже понад 15 років. У дозах 5–40 мг/добу розувастатин знижує рівень ХС ЛПНЩ на 46–55%, що вище ніж для інших статинів в еквівалентній дозі. Більш висока фармакологічна активність розувастатину розглядається як певна перевага порівняно з іншими представниками цієї групи препаратів з огляду на достатньо низьку біодоступність статинів. Проміжок часу, впродовж якого концентрація розувастатину в плазмі крові знижується вдвічі (період напіввиведення —  $T_{1/2}$ ), становить 19 год, що дозволяє застосовувати цей лікарський засіб один раз на добу (Parra E. et al., 2019).

Незважаючи на те що в Україні ІХС займає провідне місце у структурі смертності населення, коли майже кожен 2-й українець (46%) помирає від ІХС, у нашій країні недостатньо уваги приділяють запобіганню несприятливих наслідків ССЗ (Теренда Н.О., 2015; Гандзюк А.В. та співавт., 2017).

Клінічні дані свідчать, що зростання рівня ХС ЛПНЩ на 10% супроводжується зростанням ризику розвитку ІХС на 20%, тому

статини, які є засобами, що ефективно знижують рівень ХС ЛПНЩ, мають ключову роль у веденні пацієнтів із коронарним атеросклерозом (Wood D. et al., 1998). Для підвищення доступності сучасних лікарських засобів з метою запобігання і лікування ССЗ ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» розроблено генеричний аналог оригінального лікарського засобу розувастатину — Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 та 20 мг розувастатину.

Відповідно до сучасних вимог щодо реєстрації лікарських засобів у країнах зі строгою регуляторною системою у сфері контролю над обігом лікарських засобів, до яких належить Україна, одним із ключових доказів ефективності та безпеки генеричного лікарського засобу в твердій лікарській формі (у тому числі таблетках) є підтвердження його біоеквівалентності оригінальному (референтному) лікарському засобу *in vivo* у клінічному дослідженні за участю здорових добровольців (МОЗ України, 2005; ЕМА, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Важливим практичним результатом підтвердження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу референтному лікарському засобу є можливість екстраполювати доведену за даними доклінічних і клінічних досліджень ефективність та безпеку референтного лікарського засобу на генеричний лікарський засіб. Відповідно, за умов доведення біоеквівалентності ефективність та безпека цих лікарських засобів по суті однакові.

Мета клінічного дослідження — довести біоеквівалентність лікарського засобу Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), референтному лікарському засобу Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину, виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Велика Британія), шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі натще здоровими добровольцями.

## Об'єкт і методи дослідження

Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності проведено відповідно до чинного законодавства України (Верховна Рада України, 1996; МОЗ України, 2005; 2009; СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008; СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008; СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016), міжнародних рекомендацій (OECD, 2004; WHO TRS № 937, 2006; ЕМА, 2010; 2015; 2016; European Commission, 2013; ICH, 2016) та етичних принципів Гельсінської декларації (Всемирная медицинская ассоциация, 1964). Спонсор дослідження — ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

## Досліджувані лікарські засоби

Для проведення дослідження тестовий (Т) лікарський засіб Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію), надано компанією ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Превентор виробляється відповідно до міжнародного стандарту Належної виробничої практики (GMP), і його зареєстровано для медичного застосування в Україні (Наказ МОЗ України від 05.07.2019 р. № 1554).

Як референтний (R) лікарський засіб у дослідженні використано Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію), виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Велика Британія).

Згідно з протоколом лікарські засоби приймали одноразово натще, після щонайменше 10-годинного голодування, у разовій дозі 20 мг розувастатину (1 таблетка).

## Суб'єкти дослідження

Клінічна частина дослідження проведена в ТОВ «КДЦ «Фармбіотест» (Україна). Для участі в дослідженні запросили 42 добро-

вольці чоловічої та жіночої статі віком 18–55 років. Після надання інформованої згоди на участь у дослідженні та перевірки на відповідність критеріям включення/виключення 30 здорових добровольців продовжили участь у дослідженні. У ході випробування режим харчування та фізичної активності добровольців було стандартизовано.

## Дизайн дослідження

Дизайн дослідження — порівняльне рандомізоване перехресне з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTRT) з осліпленням аналітичного етапу клінічне дослідження. Схематично дизайн дослідження представлено на рис. 1.

Після проходження скринінгу та рандомізації у I період дослідження кожен здоровий доброволець натще одноразово прийняв 1 таблетку лікарського засобу Превентор (тестовий лікарський засіб «Т») або 1 таблетку лікарського засобу Крестор (референтний лікарський засіб «R»). Після періоду «відмивання» кожен доброволець, який у I період отримав лікарський засіб «Т», у II період прийняв 1 таблетку лікарського засобу «R», а кожен доброволець, який у I період отримав лікарський засіб «R», у II період — 1 таблетку лікарського засобу «Т». У III і IV періоди кожний доброволець відповідно до протоколу отримував той самий лікарський засіб, що й у I і II періоди відповідно (див. рис. 1).

Таким чином, упродовж усього дослідження сумарно за 4 періоди кожний доброволець прийняв 80 мг (4 таблетки) розувастатину. Загальна тривалість дослідження для кожного добровольця не перевищувала 61 день, включаючи скринінг, I період дослідження, період «відмивання», II період дослідження, період «відмивання», III період дослідження, період «відмивання», IV період дослідження та заключний візит.

## Аналітична частина дослідження

Для того щоб оцінити фармакокінетичні параметри, у кожного здорового добровольця у рамках кожного періоду випробування відібрано 21 пробу крові впродовж 72 год.

Аналітичну частину дослідження та статистичну обробку фармакокінетичних даних проведено в біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (QUINTA-ANALITICA s.r.o., Прага, Чеська Республіка). Діяльність цієї лабораторії здійснюється згідно з вимогами Належної лабораторної практики (GLP), що підтверджує сертифікат, виданий чеським регуляторним органом (SUKL). Кількісне визначення розувастатину в плазмі крові кожного здорового добровольця проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням. При цьому нижня межа кількісного визначення розувастатину в зразках плазми крові становила 0,050 нг/мл. Метод валідовано згідно з міжнародними та українськими рекомендаціями (Жукова Н.А. і соавт., 2013; ЕМА, 2015).

## Статистичний аналіз

У ході статистичного аналізу фармакокінетичних даних побудовано індивідуальні графіки залежності концентрації розувастатину від часу у вихідних і логарифмічно перетворених одиницях. На основі отриманих експериментальних даних визначено такі параметри фармакокінетики (ФК): максимальну концентрацію ( $C_{max}$ ) розувастатину, час досягнення максимальної концентрації ( $T_{max}$ ), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається ( $AUC_{0-t}$ ), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до нескінченності ( $AUC_{0-\infty}$ ), константу швидкості елімінації ( $K_{el}$ ) та  $T_{1/2}$ . Для показників  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  виконано багаточинний дисперсійний аналіз, що ґрунтувався на змішаній моделі.

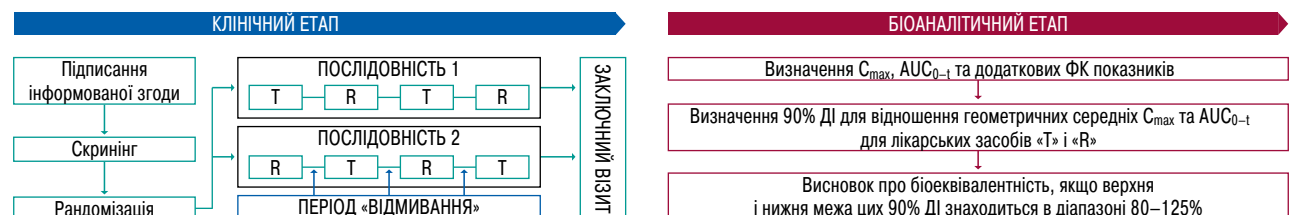


Рис. 1. Дизайн дослідження з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Превентор референтному лікарському засобу Крестор Тут і далі: ДІ — довірчий інтервал; Т — тестовий лікарський засіб Превентор; R — референтний лікарський засіб Крестор.

Для оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, референтному лікарському засобу Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розраховано 90% ДІ відношення геометричних середніх значень показників  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ . Лікарські засоби вважали біоеквівалентними, якщо верхня і нижня межі зазначених ДІ знаходилися в діапазоні 80,00–125,00% (EMA, 2010; СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018).

Статистичну обробку фармакокінетичних даних виконано за допомогою програмного забезпечення «WinNonlin Professional» («Pharsight Corporation», США), «SAS®» («SAS Institute Inc.», США) і «Microsoft Excel 2007» («Microsoft Corporation», США).

### Оцінка переносимості та безпеки

Переносимість досліджуваних лікарських засобів оцінювали на основі даних, отриманих шляхом реєстрації побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ), та результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстежень.

### Результати та їх обговорення

Дослідження розпочато після затвердження Міністерством охорони здоров'я України (наказ МОЗ України від 08.08.2018 р. № 1465) та схвалення Комісії з питань етики при ТОВ «КДЦ «Фармбіотест».

До скринінгу 42 добровольці підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. За результатами скринінгу 30 здорових добровольців відповідали всім критеріям включення/невключення (середній вік ( $M \pm SD$ ) — 29,30±6,65 року). Повністю завершили дослідження 29 здорових добровольців, один відмовився від участі в дослідженні під час IV періоду (після відбору 18 проб крові з 21). Розподіл добровольців у ході дослідження представлено на рис. 2.

### Оцінка біоеквівалентності

До аналізу фармакокінетики включено дані 30 добровольців. За результатами визначення індивідуальних концентрацій розувастатину в плазмі крові добровольців після прийому тестового і референтного лікарського засобу у всіх чотирьох періодах дослідження отримано такі усереднені криві залежності «концентрація — час» (рис. 3).

На базі індивідуальних концентрацій розувастатину в плазмі крові добровольців розраховано основні фармакокінетичні параметри та другорядні параметри, які додатково підтверджують біоеквівалентність лікарського засобу (табл. 1).

Розраховані межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх значень  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  для лікарських засобів Превентор та Крестор становили 91,19–105,53% та 93,67–104,79% відповідно. Отже, отримані числові значення задовольняють критерій біоеквівалентності (80,00–125,00%) для  $AUC_{0-t}$  та  $C_{max}$  для розувастатину (табл. 2). Межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх  $AUC_{0-\infty}$  для досліджуваних лікарських засобів (92,18–103,78%) також відповідають критерію прийнятності щодо біоеквівалентності.

Отже, ґрунтуючись на результатах аналізу  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  розувастатину, можна зробити висновок, що генеричний лікарський засіб Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

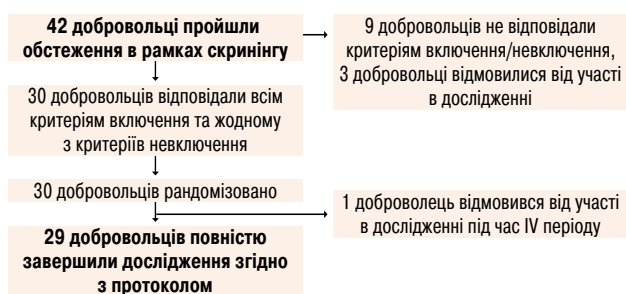


Рис. 2. Розподіл добровольців у дослідженні з доведення біоеквівалентності лікарського засобу Превентор референтному лікарському засобу Крестор

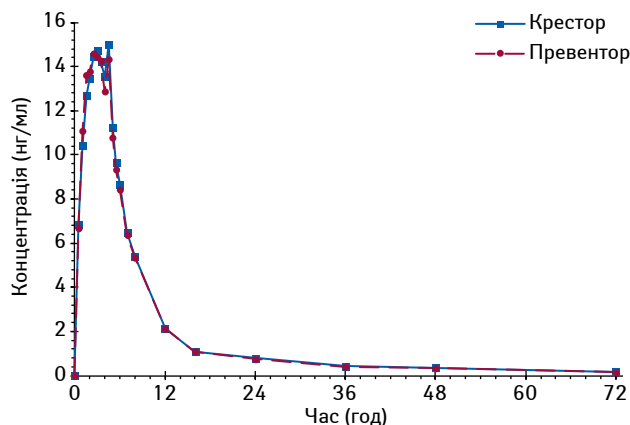


Рис. 3. Усереднені криві залежності «концентрація — час» для генеричного лікарського засобу Превентор та референтного лікарського засобу Крестор у кожній точці забору зразків крові (n=60)

розувастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину, виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Велика Британія).

### Аналіз переносимості та безпеки

До аналізу переносимості та безпеки включено дані всіх добровольців, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу (n=30). Після прийому здоровими добровольцями досліджуваних лікарських засобів у разовій дозі 20 мг розувастатину зареєстровано 6 випадків ПЯ у 4 добровольців: запаморочення (2 випадки), слабкість (2 випадки), біль у животі (1 випадок) та підшкірний крововилив (1 випадок). Ці ПЯ мали маловірогідний чи сумнівний зв'язок із прийомом досліджуваного лікарського засобу і розцінені як несерйозні, легкого ступеня тяжкості й не вимагали лікування.

За результатами клініко-лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі), фізикального обстеження з визначенням основних вітальних показників (артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла)

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри для розувастатину у здорових добровольців після одноразового прийому генеричного лікарського засобу Превентор та референтного лікарського засобу Крестор (n=60)

Лікарський засіб	$C_{max}$ , нг/мл ( $M \pm SD$ )	$T_{max}$ , год (Me (min–max))	$AUC_{0-t}$ , нг·год/мл ( $M \pm SD$ )	$AUC_{0-\infty}$ , нг·год/мл ( $M \pm SD$ )	$K_{el}$ , год <sup>-1</sup> ( $M \pm SD$ )	$T_{1/2}$ , год (Me (min–max))
Превентор	17,055±12,555	4,50 (0,50–6,00)	128,745±67,100	133,773±67,238	0,03843±0,01469	19,34 (7,74–66,21)
Крестор	16,968±11,192	3,50 (1,00–4,50)	130,877±68,342	138,548±71,774	0,03986±0,02391	18,98 (4,64–151,44)

M – середнє значення; SD – стандартне відхилення; Me – медіана; min – мінімальне значення; max – максимальне значення.

Таблиця 2. Оцінка 90% ДІ для відмінностей між генеричним лікарським засобом Превентор та референтним лікарським засобом Крестор

Параметр	Геометричне середнє, LSM			Нижня межа 90% ДІ	Відношення T/R (%)	Верхня межа 90% ДІ	Висновок про біоеквівалентність
	n	T	R				
$AUC_{0-t}$ , нг·год/мл	60	114,951	116,027	93,67	99,07	104,79	ТАК
$C_{max}$ , нг/мл	60	13,974	14,245	91,19	98,10	105,53	ТАК

n – кількість спостережень, включена в аналіз; LSM – метод найменших квадратів.



та електрокардіографії у добровольців не виявлено клінічно значущих відхилень впродовж дослідження.

Отже, аналіз результатів обстеження 30 здорових добровольців свідчить про порівнянню переносимість та безпеку після одноразового прийому лікарського засобу Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), і Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину, виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Велика Британія).

## Висновки

1. За результатами проведеного з дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження за участю здорових добровольців доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Превентор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію), виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», референтному лікарському засобу Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію), виробництва «АстраЗенека ЮК Лімітед» (Велика Британія).

2. За даними клінічного випробування обидва лікарські засоби характеризувалися подібним профілем переносимості та безпеки за умов одноразового прийому здоровими добровольцями натще.

**Спонсор дослідження ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» висловлює подяку співробітникам ТОВ «КДЦ «Фармбіотест» (Україна) та біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (Чеська Республіка) за проведення дослідження та обробку його результатів**

## Список використаної літератури

**Верховна Рада України** (1996) Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби» (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>).

**Всемирная медицинская ассоциация** (1964) Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы для медицинских исследований с привлечением человека в качестве субъекта испытания (с изменениями).

**Гандзюк В.А., Дячук Д.Д., Кондратюк Н.Ю.** (2017) Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект). Вісн. пробл. біол. мед., 2: 319–323.

**Жукова Н.А., Либина В.В., Кудрис И.В., Падалко Н.Н.** (2013) Валидация биоаналитического метода. Метод. рекоменд. ГЭЦ МЗ Украины, Киев, 35 с.

**МОЗ України** (2005) Наказ від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>).

**МОЗ України** (2009) Наказ від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>).

**СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008** (2009) Лікарські засоби. Належна лабораторна практика: Настанова. Київ, 48 с.

**СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008** (2009) Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова. Київ, 48 с.

**СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016** (2017) Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності: Настанова. Затверджено наказом МОЗ України від 12.01.2017 р. № 22.

**СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018** (2018) Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності: Настанова. Затверджено наказом МОЗ України від 02.11.2018 р. № 2014.

**Теренда Н.О.** (2015) Смертність від серцево-судинних захворювань як державна проблема. Вісн. наук. дослідж., 4: 11–13.

**EMA** (2010) Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)).

**EMA** (2015) Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/192217/2009 Rev. 1 Corr 2 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)).

**EMA** (2016) Guideline for good clinical practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/199 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf)).

**Endo A.** (2010) A historical perspective on the discovery of statins. Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci., 86(5): 484–493.

**European Commission** (2013) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations

and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use ([http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ctqa\\_v11.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ctqa_v11.pdf), [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012\\_07/summary/2012\\_07\\_summary\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/summary/2012_07_summary_en.pdf)).

**Fedder D.O., Koro C.E., L'Italiani G.J.** (2002) New National Cholesterol Education Program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy: projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. Circulation, 105(2): 152–156.

**Grundy S., Becker D., Luther C.** (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Natl. Heart Lung Blood Inst., 106: 3143.

**ICH** (2016) Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2) ([https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf)).

**Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D. et al.** (2017) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr. Pract., 23(Suppl. 2): 1–87.

**Lewis S.J.** (2011) Lipid-lowering therapy: who can benefit? Vasc. Health Risk Manag., 7: 525–534.

**McFarland A.J., Anoopkumar-Dukie S., Arora D.S. et al.** (2014) Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. Int. J. Mol. Sci., 15(11): 20607–20637.

**Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K. et al.** (2014) Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. J. Am. Coll. Cardiol., 64(2): 196–206.

**OECD** (2004) The OECD principles of good laboratory practice (GLP).

**Pappa E., Rizos C.V., Filippatos T.D., Elisaf M.S.** (2019) Emerging fixed-dose combination treatments for hyperlipidemia. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 24(4): 315–322.

**Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al.** (2011) ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J., 32(14): 1769–1818.

**Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al.** (2011) Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 123(4): e18–e209.

**WHO TRS № 937** (2006) Additional guidance for organization performing *in vivo* bioequivalence studies. Annex 9.

**Wood D., De Backer G., Faergeman O. et al.** (1998) Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Atherosclerosis, 140: 199–270.

## Біоеквівалентність лікарського засобу Превентор (розувастатин), таблетки, покриті плівковою оболонкою, лікарському засобу Крестор (розувастатин), таблетки, покриті плівковою оболонкою, по результатам рандомізованого перекрестного клінічного дослідження у здорових добровольців

**Ж.Н. Кравчук, И.Э. Кузнецов, В. Кубеш, Г.В. Цапко, Н.Н. Сотниченко, А.М. Дорошенко**

**Резюме.** *Цель* — в сравнительном рандомизированном перекрестном с четырьмя периодами и двумя последовательностями (по схеме TRTR/RTTR) клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев доказать биоэквивалентность тестового лекарственного средства Превентор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг розувастатина, производства ЧАО «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), референтному лекарственному средству Крестор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг розувастатина, производства «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобританія). *Объект и методы исследования.* Добровольцы мужского и женского пола однократно натощак принимали тестовое и референтное лекарственное средство в дозе 20 мг розувастатина (80 мг розувастатина на протяжении всего исследования). Пробы крови отбирали в течение 72 ч. Количественное определение розувастатина в плазме крови добровольцев проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. *Результаты.* В анализ фармакокинетических показателей включены данные 30 здоровых добровольцев. Средние значения  $C_{max}$  для тестового лекарственного средства

Превентор и референтного лекарственного средства Крестор составили 17,055±12,555 и 16,968±11,192 нг/мл, а средние значения  $AUC_{0-1}$  — 128,745±67,100 и 130,877±68,342 нг·ч/мл соответственно. Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних значений  $C_{max}$  (91,19–105,53%) и  $AUC_{0-1}$  (93,67–104,79%) для лекарственного средства Превентор и Крестор соответствовали предварительно установленному критерию биоэквивалентности (80,00–125,00%). Всего 6 побочных явлений отмечены у 4 добровольцев. Побочные явления имели маловероятную или сомнительную связь с приемом исследуемого лекарственного средства и расценены как несерьезные. **Выводы.** Доказана биоэквивалентность генерического лекарственного средства Превентор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг розувастатина, референтному лекарственному средству Крестор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг розувастатина. Оба лекарственных средства характеризовались хорошей переносимостью при однократном (в рамках каждого периода) пероральном применении натощак.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность, розувастатин, таблетки, здоровые добровольцы, генерик, референтное лекарственное средство.

## Bioequivalence of the medicinal product Preventor (rosuvastatin), film-coated tablets, to the reference medicinal product Crestor® (rosuvastatin), film-coated tablets, in a randomized crossover clinical trial in healthy volunteers

Zh.M. Kravchuk, I.E. Kuznetsov, V. Kubeš,  
G.V. Tsapko, N.M. Sotnychenko, A.M. Doroshenko

**Summary.** *The aim is to prove the bioequivalence of the test medicinal product Preventor, 20 mg rosuvastatin film-coated tablets, manufactured by PrJSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa» (Ukraine) and the reference me-*

*dicinal product Crestor®, 20 mg rosuvastatin film-coated tablets, manufactured by «AstraZeneca UK Limited» (United Kingdom) in a comparative randomized four-period two-sequence (TRTR/RTRT) crossover clinical trial in healthy volunteers. **Materials and methods.** Male and female volunteers took in the fasting condition a single 20 mg rosuvastatin dose of the test or reference medicinal product (80 mg of rosuvastatin during the whole study). Blood samples were taken within 72 hours. Quantitative determination of rosuvastatin in blood plasma of the volunteers was performed using high-performance liquid chromatography with tandem mass selective detection. **Results.** Data from 30 healthy volunteers were included in the analysis of pharmacokinetics. For Preventor and Crestor®, mean rosuvastatin  $C_{max}$  values were 17.055±12.555 and 16.968±11.192 ng/mL, respectively, and corresponding mean  $AUC_{0-1}$  values were 128.745±67.100 and 130.877±68.342 ng·h/mL, respectively. The ranges of 90% confidence intervals of geometric mean ratio for  $C_{max}$  (91.19–105.53%) and  $AUC_{0-1}$  (93.67–104.79%) for Preventor and Crestor® meet prespecified acceptance criteria (80.00–125.00%). Six adverse events were reported in 4 volunteers. Adverse events were unlikely or doubtly related to study treatment and were considered to be non-serious. **Conclusions.** The bioequivalence of generic medicinal product Preventor, 20 mg rosuvastatin film-coated tablets, and the reference medicinal product Crestor®, 20 mg rosuvastatin film-coated tablets, was proven. Both drugs were well-tolerated following a single dose (within each period) oral administration in the fasting state.*

**Key words:** bioequivalence, rosuvastatin, tablets, healthy volunteers, generic, reference drug.

### Адреса для листування:

Андрій Михайлович Дорошенко  
02093, Київ, вул. Бориспільська, 13  
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»  
E-mail: a.doroshenko@darnitsa.ua

Держано 05.08.2019

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Аортокоронарне шунтування та каротидна ендартеректомія: чи є перевага одночасного виконання

#### Актуальність

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — одне з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи з найчастішою причиною смертності серед населення розвинених країн. За прогнозами частка ІХС у структурі захворюваності та смертності серед населення розвинених країн зберігатиме таку тенденцію до 2030 р. Інсульт визнаний другою найпоширенішою причиною смерті в усьому світі після ІХС. При цьому стеноз внутрішньої сонної артерії визнано причиною розвитку ішемічного інсульту у 8% хворих. Супутній гемодинамічно значимий стеноз коронарних артерій при цьому виявляють у ≥75% хворих, які мають стеноз каротидного басейну. Каротидний стеноз, особливо у осіб похилого віку, значно ускладнює проведення та планування хірургічного лікування ІХС.

З часу одномоментного застосування хірургічного втручання на сонних та коронарних судинах у 1970 р. для усунення стенозичного звуження така тактика і досі викликає суперечливі погляди. Однією із причин стриманого ставлення до одномоментного втручання є високий ризик розвитку післяопераційного інсульту у пацієнтів похилого віку. Деякою мірою його зниження можна очікувати при запровадженні малоінвазивних технологій, таких як каротидне стентування. Однак масштабних досліджень у цьому напрямку поки що недостатньо.

Мета проведеної роботи — дослідити, чи впливає вік на результат лікування при одномоментному оперативному втручанні на каротидному та коронарному басейнах. Дослідження проведене під керівництвом Салехі Равеш (Mona Salehi Ravesh), кафедра радіології та нейрорадіології, Університетська лікарня Шлезвіг-Гольштейн Кампус Кіль, Кіль, Німеччина. Результати опубліковано у виданні «Journal of Cardiothoracic Surgery» («Журнал кардіоторакальної хірургії») у 2019 р.

#### Матеріал, методи та результати

У обстеження залучено 186 хворих, яким впродовж 2005–2017 рр. проведено одномоментне аортокоронарне шунтування та

каротидну ендартеректомію. Пацієнтів ретроспективно розподілили на дві групи за віком: >70 років (група похилого віку: n=97; 76,1±3,9 року) та пацієнти ≤70 років (молодша група: n=89; 63,2±4,8 року). При визначенні хірургічного ризику незалежно від методу його оцінки він був однозначно вищим у групі похилого віку: за шкалою EuroSCORE II (The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (4,4% проти 2,5%; p<0,001) та шкалою STS (The Society of Thoracic Surgeons) (1,6% проти 0,7%; p<0,001).

За іншими показниками статистично доведеної відмінності між двома групами, які б суттєво впливали на ризик розвитку несприятливих подій в доопераційний чи інтраопераційний періоди, не виявлено. Однак частота розвитку ниркової дисфункції, що потребувала проведення діалізу, виявилася вищою у групі похилого віку: 14,4% проти 3,4% (p=0,009) відповідно. У цій же групі також частіше виникала потреба для формування трахеостомії — 16,5% проти 2,2% (p=0,001); повторної інтубації — 18,6% проти 7,9% (p=0,033) та відзначено збільшену втрату крові по дренажах — 800 мл проти 600 мл (p=0,035). Неврологічні ускладнення та 30-денна смертність були зіставними у групах, при цьому довготривала виживаність була задовільною для обох груп. Однак при аналізі 5-річної виживаності вона виявилася кращою серед осіб молодшої групи спостереження: 85% проти 63% (p=0,003) відповідно. Серед незалежних чинників, які спричиняли розвиток несприятливих подій і суттєво підвищували госпітальну летальність у групах незалежно від віку, були хронічна обструктивна хвороба легень та серцеві порушення ритму.

#### Висновок

Одномоментну комбіновану ендартеректомію під час проведення аортокоронарного шунтування можна успішно виконувати у пацієнтів похилого віку без ризику розвитку негативних наслідків.

**Ravesh M.S., Rusch R., Friedrich C. et al.** (2019) Impact of patients' age on short and longterm outcome after carotid endarterectomy and simultaneous coronary artery bypass grafting. J. Cardiothor. Surg., 14: 109 (<https://doi.org/10.1186/s13019-019-0928-5>).

Олександр Осадчий