

Изучение клинической биоэквивалентности препарата Натива у пациентов с центральной формой несахарного диабета

Пигарова Е.А.*, Дзеранова Л.К.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – акад. РАН И.И. Дедов)

Целью данного исследования явилась оценка терапевтической эквивалентности препарата Натива.

Материалы и методы. В исследование включены 15 пациентов (9 женщин и 6 мужчин) с центральной формой несахарного диабета (ЦНД), компенсированных на фоне терапии таблетированным препаратом Минирин (диурез до 3000 мл). Средний возраст пациентов составил 44 ± 8 лет. В течение 3 дней на фоне лечения Минирином фиксировалось самочувствие пациентов и оценивались клинические проявления ЦНД. На 4-й день производилась замена лечения ЦНД на препарат Натива в эквивалентной дозе, с дальнейшей коррекцией при необходимости. С 4-го по 6-й день лечения препаратом Натива проводилась оценка тех же параметров, что и на исходной терапии.

Результаты. На фоне смены лечения у подавляющего большинства пациентов коррекции дозы не потребовалось, а при необходимости коррекция дозы была небольшой и составляла порядка 20% от исходной. Средние дозы Минирин и Нативы у пациентов не различались, $0,43 \pm 0,26$ vs. $0,45 \pm 0,32$ ($p > 0,05$).

Выводы. Препарат Натива характеризуется терапевтической эквивалентностью препарату Минирин у пациентов с ЦНД.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, лечение, десмопрессин, дженерики.

The study of clinical bioequivalence drug Nativ (generic desmopressin acetate tablets) in patients with central diabetes insipidus

Pigarova E.A.*, Dzeranova L.K.

Endocrinology Research Centre; Dmitrya Ulyanova St., 11, Moscow, Russia, 117036

The aim of this study was to evaluate the therapeutic equivalence of the drug Nativ (desmopressin acetate).

Materials and methods. The study included 15 patients (9 women and 6 men) with central diabetes insipidus (CDI), compensated by therapy with a tablet formulation Minirin (diuresis up to 3000 ml). The average age of the patients was 44 ± 8 years. For 3 days during treatment Minirin we evaluated the clinical manifestations of the CDI. On the fourth day, Minirin was replaced by Nativ in the equivalent dose, with further correction when necessary. From the 4th to the 6th day of treatment with Nativ we assessed the same parameters as on the initial therapy.

Results. The vast majority of patients did not require dose adjustment and, if necessary, dose adjustment was small and accounted for about 20% of the original dose. Average dose did not differ in patients receiving Minirin or Nativ, 0.43 ± 0.26 vs. 0.45 ± 0.32 ($p > 0.05$).

Conclusions. Nativ is characterized by therapeutic equivalence to Minirin in patients with a central form of diabetes insipidus.

Keywords: central diabetes insipidus, treatment, desmopressin, generics.

*Автор для переписки/Correspondence author — kpigarova@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2016146-48

Введение

Десмопрессин, являющийся синтетическим аналогом антидиуретического гормона, или вазопрессина, является основным средством лечения центрального несахарного диабета (ЦНД) [1]. Он отличается от эндогенного гормона только двумя структурными изменениями, которые сделали его более селективным в отношении антидиуретического действия и свели к минимуму сосудосуживающие влияния [2].

Десмопрессин применяется в различных фармацевтических формах: таблетках обычных, таблетках подъязычных, назальном спрее, инъекциях. При этом, ввиду того, что сама молекула этого синтетического

гормона представляет собой маленький белок, длиной только 9 аминокислотных остатков, форма выпуска препарата и путь его применения существенно влияют на такие его фармакологические параметры, как биодоступность, фармакокинетика, фармакодинамика и в конечном итоге на эффективность лечения [3, 4, 5].

Для проверки соответствия препаратов-дженериков исходному препарату обычно проводится исследование биоэквивалентности, основанное на соответствии границы параметрического двустороннего 90%-ного доверительного интервала для отношения среднегеометрических значений показателя AUC и C_{max}/AUC , для изучаемого препарата и препарата сравнения

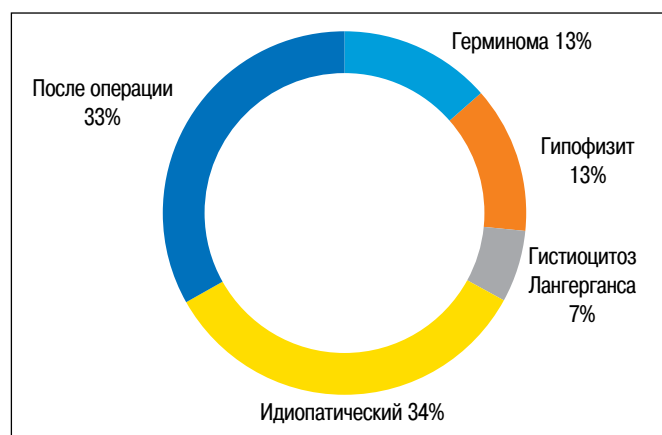


Рис. 1. Причины развития ЦНД у пациентов, включенных в исследование.

они находятся в пределах 80–125%; а показатели $C_{\max}$ — в пределах 70–143% [6]. При этом терапевтическая биоэквивалентность, как правило, не оценивается [7], что затрудняет работу клиницистов.

Цель

Целью данного исследования явилась оценка терапевтической эквивалентности препарата Натива.

Материалы и методы

В исследование включены 15 пациентов (9 женщин и 6 мужчин) с ЦНД, компенсированных на фоне терапии таблетированным препаратом Минирин (диурез до 3000 мл). Средний возраст пациентов составил 44 ± 8 лет.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст до 14 лет, беременность или лактация, гипонатриемия менее 130 ммоль/л, прием мочегонных препаратов, активная мочевиная инфекция, некомпенсированный гипотиреоз или гипокортицизм, а также наличие других состояний/заболеваний, которые могли бы препятствовать выполнению всех процедур протокола исследования. Этиология ЦНД включенных в исследование пациентов представлена на рисунке 1.

Дизайн исследования: в течение 3 дней на фоне лечения Минирин (десмопрессин таблетки) фиксировалось самочувствие пациентов и оценивались клинические проявления ЦНД. На 3-й день подробно оценивались объем выпитой и выделенной жидкости, показатели натрия, калия и хлоридов крови (биохимический анализатор Abbott Architectci4000 plus, стандартные наборы), общий анализ мочи (Urisys 1100 и коммерческие тест-полоски Roche Diagnostics), проводилась оценка компенсации ЦНД по специализированной шкале [4] и качества жизни. На 4-й день производилась замена лечения ЦНД на препарат Натива (десмопрессин таблетки) в эквивалентной дозе, с дальнейшей коррекцией при необходимости. С 4-го по 6-й день лечения препаратом Натива, так же как и на исходной терапии, подробно оценивались объем выпитой и выделенной жидкости, показатели натрия, калия и хлоридов крови, общий анализ мочи, проводилась оценка компенсации ЦНД по специализированной шкале и качества жизни. Качество жизни больных ЦНД определялось посредством визуальной

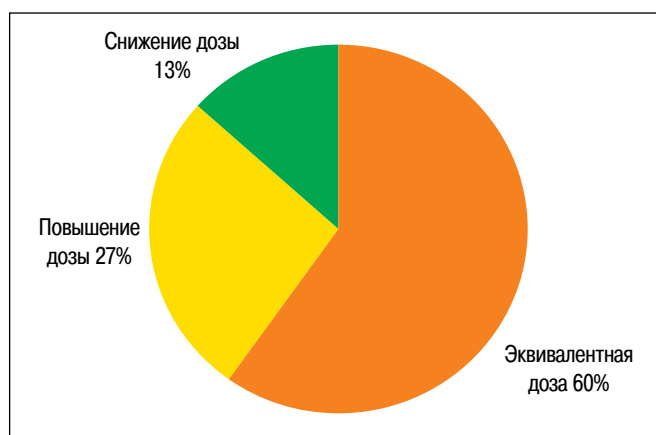


Рис. 2. Распределение пациентов по необходимости коррекции исходной дозы десмопрессина.

аналоговой шкалы от 0 до 100%, где 0% расценивалось как «самое худшее качество жизни, которое можно себе представить», а 100% расценивалось как «самое лучшее качество жизни, которое можно себе представить». Пациенты делали отметку на шкале в различные дни и не видели своих предыдущих ответов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, version 10.0, USA). Количественные данные приведены в виде средних значений, медианы, стандартного отклонения, а также минимального и максимального значения показателя. Для оценки значимых различий между параметрами применялся U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Все пациенты закончили исследование по протоколу. Нежелательных явлений не было. На фоне смены лечения у подавляющего большинства пациентов коррекции дозы не потребовалось, а при необходимости коррекция дозы была небольшой и составляла порядка 20% от исходной — рис. 2. Индивидуальные изменения дозы десмопрессина представлены на рисунке 3. При этом средние дозы различных препаратов десмопрессина у пациентов не различались, $0,43 \pm 0,26$ vs. $0,45 \pm 0,32$ ($p > 0,05$).

При оценке электролитов крови, показателей клинического анализа мочи и качества жизни, уровня

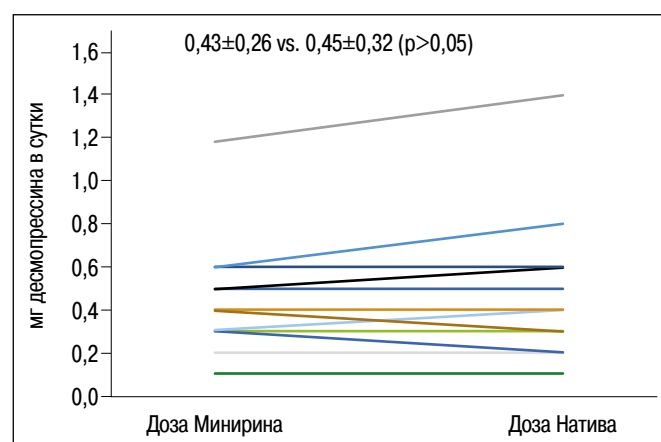


Рис. 3. Индивидуальные изменения дозы десмопрессина у пациентов исследования.

компенсации ЦНД, определяемого по выраженности различных проявлений заболевания, различий не обнаружено. Также не выявлено статистически значимых различий между препаратами лечения в отношении суточных объемов выпитой и выделенной жидкости ($p > 0,05$ для всех).

Таким образом, препарат Натива характеризуется терапевтической эквивалентностью препарату Минирин

у пациентов с центральной формой несахарного диабета.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – №. 4. – С. 48-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. Obesity and metabolism. 2014;11(4):48-55. (In Russ.)] doi: 10.14341/omet201448-55
2. Ebell MH, Radke T, Gardner J. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Desmopressin for Nocturia in Adults. The Journal of Urology. 2014;192(3):829-35. doi:10.1016/j.juro.2014.03.095
3. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Индивидуализация терапии центрального несахарного диабета: клинический случай применения препарата «Пресайнекс» // Ожирение и метаболизм. – 2010. – №. 3. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. Individualizatsiya terapii tsentral'nogo nesakharnogo diabeta: klinicheskiy sluchay primeneniya preparata «Presayneks». Obesity and metabolism. 2010;7(3):39-41. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-4983
4. Дедов И.И., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом: фармакоэкономические аспекты // Лечащий врач. – 2010. – Т. 9. – С. 2-5. [Dedov II, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Otkrytoe
- prospektivnoe klinicheskoe issledovanie po otsenke effektivnosti i bezopasnosti primeneniya desmopressina v forme nazal'nogo spreya u patsientov s tsentral'nyim nesakharnym diabetom. Lechashchiy vrach. 2010; 9:108. (In Russ.)]
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения пресайнекса у пациента с центральным несахарным диабетом вследствие гистиоцитоза Лангерганса // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №. 46. – С. 60-65. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Klinicheskiy sluchay primeneniya Presayneksa u patsienta s tsentral'nyim nesakharnym diabetom vsledstvie gistotsitoza Langergansa. Effektivnaya farmakoterapiya. 2011;(46): 60-65. (In Russ.)]
6. Соколов А., Кулес В., Бунятян Н., и др. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. // Врач. – 2015. – №. 10. – С. 32-35. [Sokolov A, Kukes V, Bunyatyan N et al. Terapevticheskaya ekvivalentnost', bioekvivalentnost' i vzaimozamenyaemost' lekarstvennykh sredstv. Vrach. 2015;(10):32-35. (In Russ.)]
7. Толпыгина С.Н. Джинерическая замена: проблема выбора // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – №. 3. – С. 87-93. [Tolpygina SN. Dzhenericheskaya zamena: problema vybora. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009; 8(3): 87-93. (In Russ.)]

Пигарова Екатерина Александровна

к.м.н., ст. науч. сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна

д.м.н., вед. науч. сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: dzeranovalk@yandex.ru