



<sup>1</sup> ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздравсоцразвития России, кафедра нефрологии ФПДО

# К вопросу о безопасности назначения Экорала у пациентов после аллотрансплантации трупной почки

К.м.н. С.В. БАДАЕВА<sup>1</sup>, М.В. БАНДУРКО<sup>2</sup>, Е.В. КАЛЬЯНОВА<sup>2</sup>, Т.Р. ЖИЛИНСКАЯ<sup>3</sup>, Л.В. СИМОНЯН<sup>2</sup>, к.б.н. Н.Д. ФЕДОРОВА<sup>2</sup>, д.м.н., проф. Н.А. ТОМИЛИНА<sup>1\*</sup>

*В статье приведены результаты клинического исследования сравнительной биоэквивалентности оригинального (Неорал) и дженерического (Экорал) препаратов у пациентов с трансплантированной почкой. Было установлено, что препарат Экорал может считаться биоэквивалентным оригинальному циклоспоруину, поскольку соответствует предъявляемым параметрам безопасности для препаратов-дженериков с узким терапевтическим диапазоном.*

## Введение

Биологические эффекты циклоспорина и его селективное действие на Т-клетки и ингибирующее – на продукцию интерлейкина-2 были открыты J.F. Vogel и соавт. в 1970-е гг. [1]. В 1982 г. циклоспорин был введен в протокол иммуносупрессии при трансплантации органов у человека. С 1995 г. оригинальная форма выпуска циклоспорина – Сандимун на масляной основе – была

большой частью замещена микроэмульсией Неоралом, в связи с его более высокой в сравнении с Сандиммуном биодоступностью [2]. По истечении срока действия патента (20 лет) оригинального препарата любая фармацевтическая компания имеет право на воспроизведение дженерика циклоспорина. Так, на начало 2006 г. в Российской Федерации было зарегистрировано более шести аналогов циклоспорина отечест-

венных и зарубежных производителей. В тот период времени в нашей клинике проводились фармакокинетические исследования двух непатентованных аналогов циклоспорина [3].

Главным требованием к воспроизведенному (дженерическому) препарату является подтверждение его биоэквивалентности («фармакокинетической эквивалентности»), то есть препарат должен обладать сравнимой биодоступностью при исследовании в сходных экспериментальных условиях [4, 5]. О важности серьезного и всестороннего подхода к изучению эквивалентности дженериков циклоспорина свидетельствует тот факт, что дженерик циклоспорина Sang Cyu (SangStat Medical Corporation of Fremont, США) в виде раствора для приема внутрь, прошедший все испытания и зарегистрированный в США в 1997 г., позже был ото-

\* Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования лаборанту ГКБ № 52 И.А. Бухариной.



зван с рынка из-за недостаточной биоэквивалентности, так как дополнительные исследования показали, что его всасывание резко снижалось при одновременном приеме с яблочным соком [6].

Главная особенность клинического применения циклоспорина состоит в том, что он относится к группе препаратов «критичной дозы» (critical dose drug), что подразумевает узкий терапевтический диапазон препарата, когда терапевтическая концентрация близка к токсической [5]. Другими словами, недозирование влечет за собой недостаточный иммуносупрессивный эффект и, как следствие, отторжение трансплантата [3, 7], и наоборот, даже небольшое повышение концентрации препарата опасно из-за возможности возникновения нефротоксичности или другой нежелательной реакции [8, 9]. Именно поэтому для дженерических препаратов с узким терапевтическим диапазоном пределы соответствия оригинальному препарату сужены с 80–125% до 90–111% [5]. Так, средние значения и их 90%-ный доверительный интервал (ДИ) исследуемого препарата-дженерика должны соответствовать именно этим пределам соответствующих значений оригинального препарата. Только в этом случае испытуемый препарат циклоспорина может считаться биоэквивалентным оригинальному.

Существует и другая особенность циклоспорина – интер- и интраиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров, то есть различия в биодоступности возможны не только у разных больных, но даже у каждого отдельного пациента [10, 11]. Нами было проведено исследование с целью оценки биоэквивалентности дженерического препарата оригинальному у пациентов с трансплантацией почки, что позволило бы в дальнейшем судить о безопасности перевода пациентов с Неорала («Новартис Фарма») на Экорал («Айвэкс»). Для выполнения поставленной задачи мы провели мо-

ниторинг, основанный на определении уровня препарата в крови на протяжении 12 часов после его приема. Мы сравнили площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AreaUnderCurve, AUC), которая отражает общее количество поступившего в организм препарата, у одних и тех же пациентов при приеме Неорала и Экорала. Кроме того, оценивали наивысшие концентрации циклоспорина ( $C_{max}$ ) в момент времени  $T_{max}$ .

### Материалы и методы

Фармакокинетические исследования были проведены у 42 пациентов (в возрасте от 23 до 67 лет, средний возраст –  $51 \pm 9$  лет) с аллогенной трансплантацией трупной почкой (АТТП). Все пациенты наблюдаются в Московском городском нефрологическом центре. Срок трансплантации на момент обследования составлял от 1 года до 15 лет (средний срок после АТТП равен  $76 \pm 50$  мес.). Подавляющее большинство пациентов имело стабильно удовлетворительную функцию трансплантата. Только у 4 (9,5%) реципиентов наблюдалась дисфункция трансплантата, однако уровень креатинина у них был в пределах 150–190 мкмоль/л. Все пациенты исходно принимали Неорал. После проведения фармакокинетического исследования была произведена конверсия на Экорал с сохранением прежней дозы циклоспорина. Через 14 дней приема Экорала было повторено полное фармакокинетическое исследование, с определением концентрации натощак, затем через 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10 и 12 часов после приема циклоспорина *per os*. Наряду с этим повторно были определены азотемические показатели крови, уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего холестерина и сделан общий анализ крови. Трое пациентов досрочно прекратили исследование по причине развития нежелательного явления, о которых было сообщено в ФГУ «Научный центр

Главная особенность клинического применения циклоспорина состоит в том, что он относится к группе препаратов «критичной дозы». Это подразумевает узкий терапевтический диапазон препарата, когда терапевтическая концентрация близка к токсической.

экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора. Случаев обострений желудочно-кишечных заболеваний или диареи, которые могли бы изменить фармакокинетику циклоспорина, выявлено не было.

Концентрацию циклоспорина определяли иммуноферментным методом (DimensionRXL, Siemens). Для лабораторного обследования также был использован автоматический биохимический анализатор Hitachi-902 (Roche), а параметры общего анализа крови определяли на аппарате ABX Pentra XL 80 (Horiba medical). Расчет площади под фармакокинетической кривой (AUC) производился по правилу трапеции (AUC<sub>tr</sub>) и по формуле Gaspari [12]:

$$AUC (C_0 + Q + C_3) = 5,189 \times C_0 + 1,267 \times Q + 4,15 \times C_3 + 135,1.$$

Статистическая обработка материала была выполнена с использованием программы SPSS 11.5 для Windows. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся тест Колмогорова – Смирнова. Поскольку данный тест установил, что полученные данные подчиняются нормальному распределению, для сравнения соответствующих показателей мы применили t-тест для зависимых выборок. Метод описательной статистики включал вычисление средних величин со стандартными отклонениями. Результаты считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Первоначально мы сравнили площадь под фармакокинетической

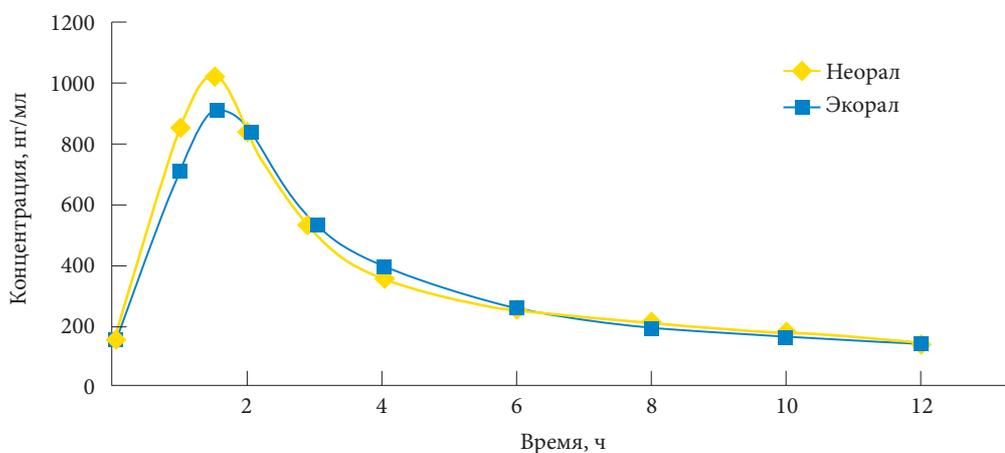


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили препаратов Неорал и Экорал

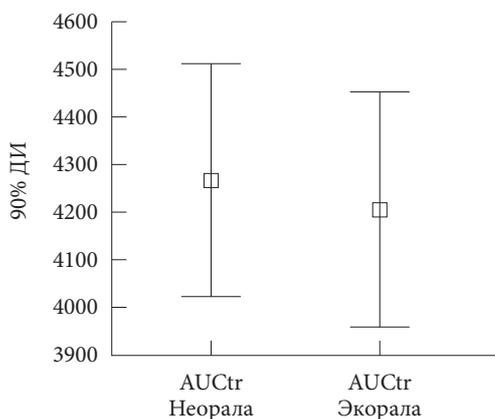


Рис. 2. Диаграмма средних значений и 90%-ных доверительных интервалов  $AUC_{tr}$  для Неорала и Экорала

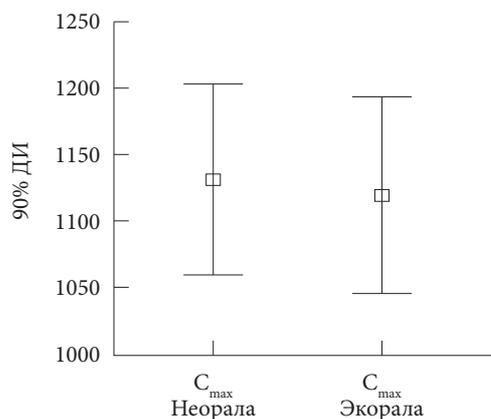


Рис. 3. Диаграмма средних значений  $C_{max}$  и 90%-ные доверительные интервалы для Неорала и Экорала

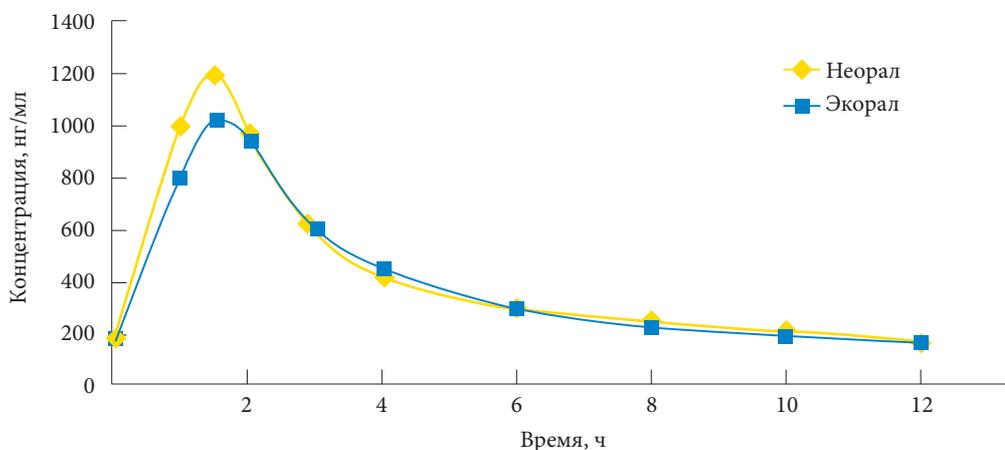


Рис. 4. Фармакокинетические кривые у пациентов, у которых  $C_{max}$  достигнута через 1,5 часа после приема препаратов

кривой для двух исследуемых препаратов (рис. 1). Было выявлено, что значения AUC, как вычисленные по правилу трапеции, так и по формуле Gaspari, не имеют статистически значимого различия (табл. 1). Так, площадь под фармакокинетической кривой для Экорала составляет  $4204 \pm 908$  и практически равна AUC Неорала  $4265 \pm 902$  при  $p=0,6$  (рис. 1). Профили абсорбции Экорала и Неорала (площадь под кривой «концентрация – время» в течение первых четырех часов) после приема препаратов также значимо не отличались и равнялись  $2556 \pm 596$  при приеме Неорала и  $2457 \pm 565$  при приеме Экорала. Эта разница оказалась несущественной, несмотря на то что Неорал является микроэмульсией а Экорал – микродисперсией и они имеют различный размер частиц лекарственного вещества.

Для оценки биоэквивалентности, помимо анализа графиков фармакокинетических кривых препаратов циклоспорина, нам необходимо было сравнить 90%-ные доверительные интервалы найденных средних значений AUC. Для Неорала 90%-ный ДИ находился в пределах 4021–4508, а для Экорала этот интервал был 3958–4450. На приведенной диаграмме (рис. 2) видно, что 90%-ный доверительный интервал для среднего значения AUC препарата Экорал находится внутри пределов биоэквивалентности Неоралу (долженствующий уровень составляет от 3838 до 4734), то есть соответствует допустимому пределу в 90–111% для препаратов с узким терапевтическим окном. Следующим этапом оценки биоэквивалентности Экорала Неоралу является анализ средних значений  $C_{max}$  в период времени  $T_{max}$ . В обоих случаях концентрация циклоспорина оказалась максимальной спустя полтора часа после приема, при этом концентрация циклоспорина после приема Неорала была несколько выше аналогичного показателя при приеме Экорала. Однако эти различия (значения concentra-



ции  $1036 \pm 309$  нг/мл при приеме Неорала и  $931 \pm 322$  нг/мл при приеме Экорала) не достигали достоверной значимости ( $p = 0,06$ ). Именно поэтому очень важно было оценить пиковые концентрации ( $C_{max}$ ) обоих препаратов.

При оценке средних значений  $C_{max}$  и их 90%-ных доверительных интервалов мы получили следующие значения:  $C_{max}$  для Неорала составила  $1135 \pm 254$  нг/мл (90% ДИ 1066–1203), а для Экорала –  $1110 \pm 278$  нг/мл (90% ДИ 1035–1185).

Доказательство биоэквивалентности возможно в случае, если показатели 90%-ного доверительного интервала для  $C_{max}$  Экорала находятся в пределах 1021–1260 нг/мл. На рисунке 3 видно, что 90%-ный доверительный интервал для среднего значения  $C_{max}$  препарата Экорал находится внутри указанных пределов биоэквивалентности.

Для сравнения абсорбции препаратов мы выделили группу пациентов ( $n = 18$ ) из общего числа обследованных с  $C_{max}$  в точке  $T_{1,5}$  при приеме Неорала и сравнили их фармакокинетические кривые после приема Экорала (рис. 4). Выбор именно этой точки фармакокинетической кривой не был случайным: максимальная разница концентраций циклоспорина наблюдалась именно спустя полтора часа после приема Неорала и Экорала (табл. 2). Почти у половины пациентов (44%) сместилось время максимального всасывания препарата, что объясняется интраиндивидуальной вариабельностью циклоспорина.

К четвертому часу после приема Неорала концентрация циклоспорина в крови у этой группы больных снизилась на 73% и составила  $322 \pm 107$  нг/мл, а после приема Экорала концентрация изменилась на 58% и составила  $412 \pm 234$  нг/мл. Статистически значимые различия при проведении t-теста не получены ( $p = 0,08$ ). Зато статистически значимые различия в величине концентрации показаны в точке  $C_3$ , когда концентрации составляли

Таблица 1. Значения основных фармакокинетических параметров препаратов Неорал и Экорал

Препарат	AUCtr	AUC по Gaspari	AUC 0–4
Неорал (n = 39)	4265 ± 902	4159 ± 913	2556 ± 596
Экорал (n = 39)	4204 ± 908	4093 ± 818	2457 ± 565
p	0,6	0,6	0,3

AUCtr – расчетная площадь под фармакокинетической кривой (AUC) по правилу трапеции.  
AUC по Gaspari – расчетная площадь под фармакокинетической кривой (AUC) по формуле Gaspari.  
AUC 0–4 – профиль абсорбции.

Таблица 2. Динамика концентрации циклоспорина при исследовании Неорала и Экорала с указанием коэффициента достоверности различий

Препарат	Концентрация препаратов в указанных временных точках									
	C <sub>0</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1,5</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>12</sub>
Неорал	144	854	1036	839	515	359	245	188	171	142
Экорал	148	718	931	856	537	398	258	190	160	140
p	0,5	0,09	0,06	0,7	0,4	0,2	0,4	0,8	0,3	0,7

Таблица 3. Средние показатели концентрации циклоспорина в группе пациентов, у которых  $C_{max}$  достигнута через полтора часа после приема препаратов

Препарат	Концентрация препаратов в указанных временных точках				
	C <sub>1,5</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>
Неорал (n = 18)	1174 ± 348	814 ± 285	473 ± 152	322 ± 107	227 ± 827
Экорал (n = 18)	977 ± 372	873 ± 340	568 ± 204	412 ± 234	261 ± 132
p	0,02	0,35	0,014	0,08	0,16

$473 \pm 152$  нг/мл при приеме Неорала и  $568 \pm 204$  нг/мл при приеме Экорала ( $p = 0,014$ ). К 6-му часу концентрации сравнялись и существенно не отличались вплоть до 12-часовой точки (рис. 3). AUC при приеме Неорала была равна  $4133 \pm 776$ , а при приеме Экорала –  $4289 \pm 1019$  ( $p = 0,46$ ).

При оценке дженериков также анализируется коэффициент всасываемости (соотношение  $C_{max}/AUCtr$ ), который характеризует скорость всасывания препарата. При приеме Неорала он составил  $0,27 \pm 0,05$ , а при приеме Экорала –  $0,26 \pm 0,04$ . Проведенный t-тест для сравнения этих показателей значимого различия в коэффициентах не установил ( $p = 0,6$ ).

У всех пациентов показатели общего и биохимического анализов крови в конце исследования также, как и в начале исследования,

оставались в пределах нормы. Средний уровень креатинина составлял  $114 \pm 26$  мкмоль/л, мочевины –  $10,8 \pm 3,5$  ммоль/л, АЛТ –  $24 \pm 15$  Ед, АСТ –  $22 \pm 9$  Ед, общий холестерин –  $5 \pm 1,1$  ммоль/л, гемоглобин –  $128 \pm 16,7$  г/л, уровень лейкоцитов –  $7,5 \pm 2,3 \times 10^9/л$ .

### Обсуждение полученных результатов

Принципиальным вопросом при оценке биоэквивалентности препаратов является определение площади под фармакокинетической кривой, которая отражает общее количество поступившего в организм вещества и его максимальной сывороточной концентрации  $C_{max}$ . Полученные нами средние значения и 90%-ные доверительные интервалы AUCtr и  $C_{max}$  испытуемого препарата Экорал подтверждают его биоэк-



вивалентность Неоралу. При этом Экорал соответствует предъявляемым параметрам безопасности для препаратов-дженериков с узким терапевтическим диапазоном. Показатель  $T_{max}$  в обоих случаях находился в полуторачасовой точке.

В то же время мы получили данные, которые свидетельствуют о некотором различии в абсорбции препарата, хотя их коэффициенты всасываемости и не различались. Результаты анализа в группе пациентов с пиковой концентрацией в полуторачасовой точке все же свидетельствуют о разном профиле абсорбции.

После того как фирма «Новартис Фарма» создала микроэмуль-

Полученные нами средние значения и 90%-ные доверительные интервалы  $AUC_{tr}$  и  $C_{max}$  испытуемого препарата Экорал подтверждают его биоэквивалентность Неоралу, при этом Экорал соответствует предъявляемым параметрам безопасности для препаратов-дженериков с узким терапевтическим диапазоном.

сию Сандиммун Неорал, размер частиц действующего вещества в лекарственном препарате стал рассматриваться как важнейший фактор, влияющий на биодоступность циклоспорина [11]. Для оценки влияния размера частиц на биодоступность было проведено сравнение средней площади под кривой «концентрация – время» у лекарственных средств, имеющих разницу только в размерах частиц [13]. Выяснилось, что биодоступность лекарственных форм, имеющих максимальный и минимальный размер частиц, не имела статистически значимых различий. По мнению исследователей, причиной высокой биодоступности некоторых лекарственных форм, образующих крупные частицы в растворе, являются адгезивные свойства таких частиц, которые способны обеспечивать большую эффективную контактную поверхность на эпителиальном слое. Вполне вероятно, что диспергированные частицы Экорала способны оставаться в контакте со стенкой желудочно-кишечного тракта дольше благодаря их биоадгезивности.

### Заключение

Согласно полученным нами результатам, препарат Экорал можно признать биоэквивалентным Неоралу, поскольку он обеспечивает аналогичную биодоступность циклоспорина. Конверсия на Экорал у обследованных нами пациентов с трансплантированной почкой проводилась с большой осторожностью. Следует подчеркнуть важность контроля концентрации циклоспорина после перевода больного на дженери-

ческий препарат. Трансплантолог должен проинформировать больного о необходимости контроля концентрации циклоспорина, креатинина крови и уровня артериального давления после такого перехода. Пациент обязательно должен знать о том, что запрещается смешивать различные лекарственные формы.

На сегодняшний день имеется недостаточно исследований, посвященных изучению результатов лечения дженерическими препаратами у отдельных групп больных. Так, при переходе с Неорала на дженерик Генграф было выявлено клинически значимое изменение в фармакокинетике сиролимуса у пациентов, принимающих комбинацию препаратов Генграф и сиролимус. На фоне приема этого дженерика циклоспорина площадь под фармакокинетической кривой сиролимуса была значимо ниже, чем на фоне приема Неорала [14]. Этот пример свидетельствует о важности момента перехода с оригинального препарата на непатентованные аналоги и необходимости пристального наблюдения за больным в каждом индивидуальном случае.

Увеличение числа пациентов после аллогенной трансплантации почки, связанное с улучшением показателей выживаемости трансплантата, ведет к росту затрат здравоохранения, поэтому вполне прогнозируемо появление все большего числа дженерических иммуносупрессивных препаратов. Несомненно, важнейшим вопросом при их выборе и оценке должны оставаться критерии безопасности для пациентов. 🌐

Литература  
→ С. 72

# NB

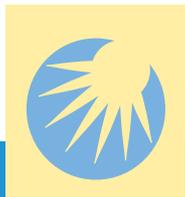
### Показания к применению препарата Экорал®

*Показания, связанные с трансплантацией:*

- трансплантация солидных органов (профилактика отторжения трансплантата после аллогенной трансплантации почки, печени, сердца, комбинированного препарата «сердце – легкие», легкого или поджелудочной железы);
- лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших другие иммунодепрессанты;
- трансплантация костного мозга (профилактика отторжения трансплантата после трансплантации костного мозга);
- профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина».

*Показания, не связанные с трансплантацией:*

- эндогенный увеит (активный, угрожающий зрению увеит среднего и заднего отдела глаза неинфекционной этиологии, если обычная терапия безуспешна или приводит к тяжелым побочным реакциям);
- увеит Бехчета с рецидивирующими приступами воспаления, затрагивающего сетчатку;
- нефротический синдром (стероидзависимая и стероидрезистентная формы в стадии ремиссии);
- ревматоидный артрит (тяжелые формы);
- псориаз (тяжелые формы, когда требуется системная терапия).



# Литература

- droxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. № 6. P. 1283–1288.
15. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация // *Нефрология и диализ.* 2009. № 4. С. 276–292.
  16. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Формы ренальной остеодисстрофии // *Клиническая нефрология.* 2011. № 3. С. 43–52.
  17. Шило В.Ю. Селективная активация VDR – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции // *Клиническая нефрология.* 2012. № 2. С. 32–40.
  18. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 5. P. 1174–1181.
  19. Lindberg J., Martin K.J., Gonzalez E.A. et al. A long-term multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease // *Clin. Nephrol.* 2001. Vol. 56. № 4. P. 315–323.
  20. Волгина Г.В., Балкарова О.В., Штандель В.С., Ловчинский Е.В. Кальцимитетики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза // *Лечащий врач.* 2011. № 3. С. 1–4.
  21. Егшатын Л., Рожинская Л.Я., Кузнецов И. и др. Цинакалцет при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов, находящихся на гемодиализе // *Врач.* 2011. № 6. С. 66–70.
  22. Молчанова М.С., Петросян Э.К., Панкратенко Т.Е. и др. Опыт применения цинакалцета у детей с хронической болезнью почек V стадии // *Клиническая нефрология.* 2011. № 4. С. 45–49.
  23. Block G.A., Marin K.J., de Francisco A.L. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 15. P. 1516–1525.
  24. Ichii M., Ishimura E., Okuno S. et al. Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. № 3. P. 195–202.
  25. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 3. P. 982–989.
  26. Хорошилов С.Е., Никитин А.В., Очеченко Т.Ю. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалцета // *Лечащий врач.* 2010. № 1. С. 2–7.
  27. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized double-blind multicenter study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 3. P. 800–807.
  28. Moe S.M., Cunningham J., Bommer J. et al. Long term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 10. P. 2186–2193.
  2. Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers // *Transpl. Int.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 371–378.
  3. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян А.Р. и др. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоsporина в поздние сроки после аллотрансплантации почки // *Нефрология и диализ.* 2004. Т. 6. № 2. С. 145–154.
  4. Бондарева И.Б., Герасимов В.Б., Дрожжин А.П. и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 // *Клиническая фармакокинетика.* 2005. № 1 (2). С. 2–14.
  5. Draft guideline on the investigation of bioequivalence / London: European Medicines Agency, 2008 // [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
  6. Neumann M.E. Sangstat recalls SangCya. New-found study shows biocompatibility problems with Neoral // *Nephrol. News Issues.* 2000. Vol. 14. № 9. P. 54.
  7. Citterio F., Scatà 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. № 7–8. P. 3133–3136.
  8. Dantal J., Hourmant M., Cantarovich D. et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens // *Lancet.* 1998. Vol. 351. № 9103. P. 623–628.
  9. Pascual M., Curtis J., Delmonico F.L. et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. № 9. P. 1501–1505.
  10. Dunn C.J., Wagstaff A.J., Perry C.M. et al. Cyclosporin: An updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation // *Drugs.* 2001. Vol. 61. № 13. P. 1957–2016.
  11. Kahan B.D. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // *Transplantation.* 1985. Vol. 40. № 5. P. 457–476.
  12. Gaspari F., Anedda M.F., 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. Vol. 8. № 4. P. 647–652.
  13. Wenger M.R. Structure of cyclosporine and its metabolites // *Transplant. Proc.* 1990. Vol. 22. № 3. P. 1104–1108.
  14. Kovarik J.M., Noe A., Wang Y. et al. Differentiation of innovator versus generic cyclosporine via a drug interaction on sirolimus // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 62. № 5. P. 361–366.

**Н.А. ТОМИЛИНА, Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ**  
**К проблеме взаимозаменяемости иммунодепрессантов**  
**с узким терапевтическим индексом**

**С.В. БАДАЕВА, М.В. БАНДУРКО, Е.В. КАЛЬЯНОВА,**  
**Т.Р. ЖИЛИНСКАЯ, Л.В. СИМОНЯН, Н.Д. ФЕДОРОВА,**  
**Н.А. ТОМИЛИНА**  
**К вопросу о безопасности назначения Экорала**  
**у пациентов после аллотрансплантации трупной почки**

1. Borel J.F., Feurer C. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocyte agent // *Agents Actions.* 1976. Vol. 6. № 4. P. 468–475.

1. Van Gelder T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs // *Transpl. Int.* 2011. Vol. 24. № 12. P. 1135–1141.
2. Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J. et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective // *Transplantation.* 2012. Vol. 93. № 7. P. 657–665.
3. Segoloni G.P., Stratta P. Immunosoppressori Generici. Considerazioni dalla sin piemonte e valle d'aosta. Consensus statement on generic substitution for immunosuppressants with a narrow therapeutic index // [www.nephromeet.com/web/procedure/protocollo.cfm?List=WsIdEvento,WsIdRisposta,WsRelease&c1=SinSpace&c2=13&c3=1](http://www.nephromeet.com/web/procedure/protocollo.cfm?List=WsIdEvento,WsIdRisposta,WsRelease&c1=SinSpace&c2=13&c3=1).