

REZULTATELE PE TERMEN SCURT AL TRATAMENTULUI CU EQUORAL® LA PACIENȚII STABILI CU TRANSPLANT RENAL

SHORT TERM RESULTS OF THE EQUORAL® TREATMENT IN STABLE PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTATION

Igor Codreanu, Petru Cepoida, Adrian Tănase, Natalia Isac

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgică USMF "N. Testemițanu"

Summary

Second generation generic of Cyclosporine A, Equoral®, showed a significant interpatient variation of the active substance concentration in the stable patients with kidney transplant. In the same time its variation in each single patient was minimal. These data corresponds to the pharmaceutical profile as well as concentrations/ AUC in patients treated with original Cyclosporine A. We have registered no clinical or laboratory adverse effects of the evaluated medication.

Introducere

Transplantul renal reprezintă modalitatea de tratament al insuficienței renale cronice terminale, care asigură calitatea vieții net superioară metodelor artificiale de substituție a funcției renale și facilitează evident adoptarea socială a pacienților [1]. Transplantul renal asigură o supraviețuire mai mare a pacienților în comparație cu alte proceduri de substituție a funcției renale (hemodializă, dializă peritoneală) [3]. În același timp, peste 2-3 ani după intervenția chirurgicală costul deservirii unui pacient cu transplant renal funcțional este mai mic, în comparație cu costul tratamentului prin hemodializă sau dializa peritoneală [1, 2].

Obiectiv

Analiza rezultatelor pe termen scurt al tratamentului cu Equoral® la pacienții stabili cu transplant renal.

Material și metode

În cadrul studiului efectuat am examinat bioechivalența și eficacitatea clinică a preparatului generic Ciclosporina A (Equoral®) la 12 pacienți stabili cu transplantat renal într-un studiu monocentric deschis. Criteriile de includere: funcția stabilă a rinichiului transplantat mai mult de un an, lipsa complicațiilor imunosupresiei și exacerbărilor clinic semnificative ale maladiilor asociate. Equoral® a fost administrat pacienților în doză de 2,5 mg/kg/zi timp de 2 luni. Lunar au fost determinate concentrațiile (C_0 , C_2 și C_6), cu calcularea ulterioară a AUC prin metoda trapezoidală. Studiul statistic a fost efectuat prin intermediul metodei ANOVA și Spearman.

Rezultate

Valorile medii, precum și variațiile concentrației de Equoral® au corespuns Ciclosporinei A originale în studii similare. La începutul studiului concentrația C_0 (a jeun, înainte de administrarea preparatului de studiu) a fost de $115,73 \pm 52,44$ ng/ml, variațiile fiind de la 35,4 ng/ml până la 203,5 ng/ml; C_0 medie la distanță de o lună a fost de $139,0 \pm 78,8$ ng/ml cu variațiile de la 45,3 ng/ml până la 287,1 ng/ml; C_0 medie la distanță de două luni a fost $125,7 \pm 63,9$ ng/ml cu oscilații de la 42,6, până la 225,3

ng/ml. Valorile medii ale C_2 medie (concentrația substanței active în ser peste 2 ore după administrarea preparatului de studiu) a fost inițial $568,8 \pm 204,2$ ng/ml cu variații de la 253,8 ng/ml până la 876,5 ng/ml; concentrația C_2 medie la distanță de o lună după inițierea tratamentului a fost $541,9 \pm 247,4$ ng/ml cu variații de la 138,8 ng/ml până la 825,5 ng/ml și C_2 medie peste 2 luni a fost $528,7 \pm 189,1$ ng/ml cu oscilații de la 224,7 ng/ml până la 829,3 ng/ml. C_6 medie (concentrația substanței active în ser peste 6 ore după administrare a preparatului de studiu) a fost în debutul studiului $184,0 \pm 73,2$ ng/ml cu variații de la 65,4 ng/ml până la 304,9 ng/ml; C_6 medie peste o lună a fost $197,5 \pm 92,7$ ng/ml cu oscilațiile indicelui de la 79,9 ng/ml până la 364,3 ng/ml; C_6 medie peste 2 luni a fost $169,9 \pm 55,9$ ng/ml cu variațiile la diferiți pacienți de la 90,7 ng/ml până la 276,4 ng/ml (Tabelul 1, Figura 1). Analiza comparativă prin ANOVA a C_0 , C_2 și C_6 medii nu a demonstrat diferența statistic veridică a acestor parametri farmacocinetici la începutul tratamentului, precum și la distanță de o lună și 2 luni după inițierea lui ($p > 0,05$ pentru toți trei indici cercetați).

Determinarea AUC este considerată metoda cea mai precisă de determinare a bioechivalenței deoarece acest indice reflectă expunerea țesuturilor față de medicamentul testat pe parcursul unei perioade de timp, de obicei unei zi (24 de ore). Valorile medii ale AUC (suprafața sub curbă) timp de 24 de ore au fost la fel. AUC la începutul tratamentului a fost $3089,2 \pm 1087,1$ ng x oră/ ml ($M \pm SD$) cu variațiile de la 1229,7 ng x oră/ ml până la 4616,0 ng x oră/ ml (Tabelul 1, Figura 2)

Tabelul 1

Variabilitatea concentrațiilor și AUC a preparatului medicamentos Equoral® la pacienții stabili cu transplant renal

Concentrația, ore	1 st test		2 nd test		3 rd test	
	M±SD	min-max	M±SD	min-max	M±SD	min-max
	Concentrația, ng/ml		Concentrația, ng/ml		Concentrația, ng/ml	
C ₀	115,73±52,44	35,4 – 203,5	138,94±78,78	45,31 – 287,12	125,73±63,54	42,6 – 225,3
C ₂	568,84±204,16	253,77 – 876,54	541,94±247,43	138,84 – 825,53	528,65±189,12	224,67 – 829,34
C ₆	183,96±73,17	65,4 – 304,9	197,45±92,65	79,87 – 364,26	169,86±55,86	90,7 – 276,4
	AUC, ng x oră/ ml		AUC, ng x oră/ ml		AUC, ng x oră/ ml	
AUC	3089,19 ± 1087,12	1229,71 – 4615,96	3168,84 ± 1394,49	1021,35 – 5319,87	2950,95 ± 716,15	1976,70 – 4222,00

Notă: C₀ – concentrația a jeun (înainte de administrare a preparatului medicamentos), C₂ – concentrația timp de 2 ore după administrarea preparatului medicamentos; C₆ – concentrația timp de 6 ore după administrarea preparatului medicamentos; AUC – „aria under the curve” (suprafața sub curbă).

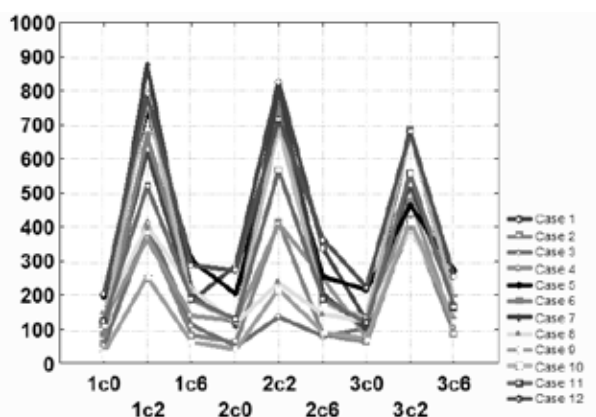


Figura 1. Modificările concentrației de Equoral®: inițial, peste o lună și peste 2 luni de tratament

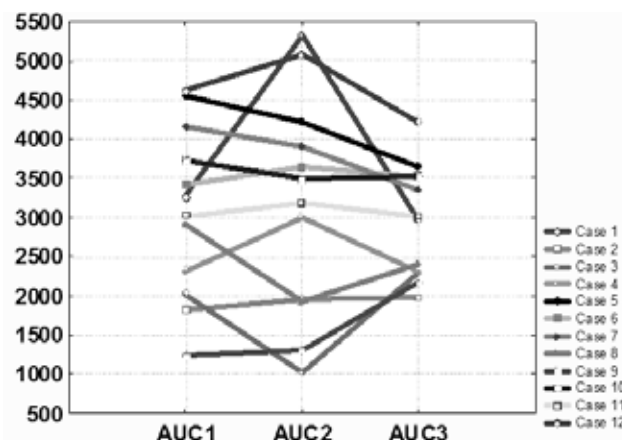


Figura 2. Modificările AUC de Equoral®: inițial, peste o lună și peste 2 luni de tratament

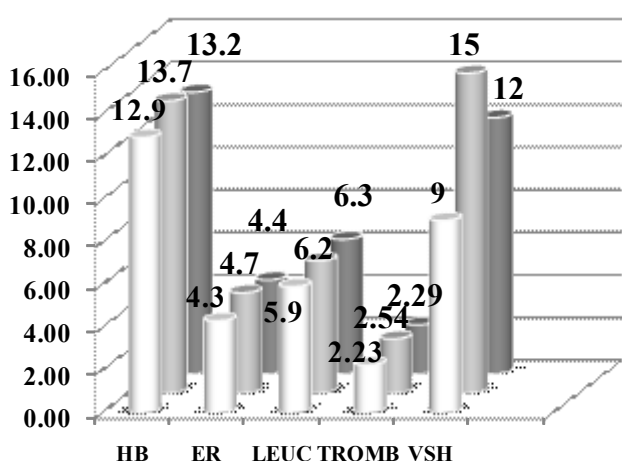


Figura 3. Modificările indicilor clinici la pacienții stabili cu transplant renal sub tratament cu Equoral®

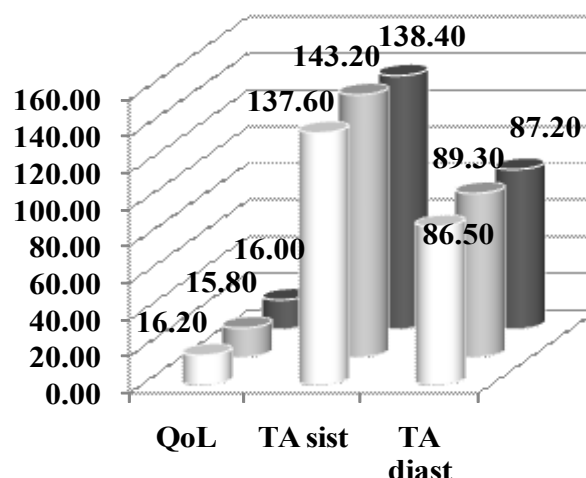


Figura 4. Modificările indicilor hematologici la pacienții stabili cu transplant renal sub tratament cu Equoral®

Peste o lună de tratament valorile medii ale AUC au fost 3168,8±1394,5 ng x oră/ ml (M±SD) cu variațiile de la 1021,4 ng x oră/ml până la 5319,9 ng x oră/ml. Valorile medii ale AUC la 12 pacienți investigați la distanță de 2 luni după inițierea tratamentului cu Equoral® au fost 2951,0±716,2 ng x oră/ml cu variațiile de la 1976,7 ng x oră/ml până la 4222,0 ng x oră/

ml. Compararea valorilor medii ale AUC în toate 3 puncte temporale de măsurare prin metoda ANOVA a demonstrat lipsa diferenței statistice (p>0,05). Analiza corelațională prin metoda Spearman a demonstrat că AUC corelează cu C₂ cu veridicitate statistică înaltă (p<0,001).

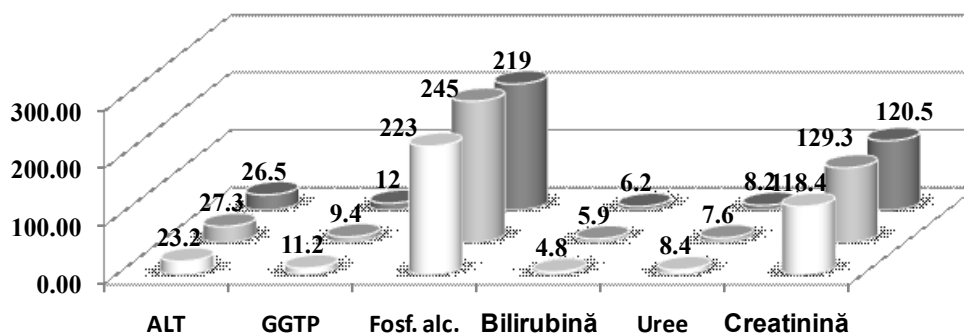


Figura 5. Modificările indicilor biochimici la pacienții stabili cu transplant renal sub tratament cu Equoral®

Pe parcursul tratamentului calitatea vieții pacienților stabili cu transplant renal, care a fost evaluată prin intermediul chestionarului vizual COOP-WONKA nu s-a schimbat semnificativ: valorile medii au fost 16,20 → 15,80 → 16,00 puncte ($p > 0,05$). Lipsa modificărilor statistic veridice a fost înregistrată și pentru tensiunea arterială (TA) sistolică și diastolică ($p > 0,05$) (Figura 3). Valorile tensionale puțin crescute, caracteristice pentru o parte din pacienți sunt frecvent întâlnite la pacienții cu nefropatii cronice, inclusiv bolnavii cu transplant renal.

Hemoleucograma la fel nu a demonstrat devieri semnificative de la normă sau față de valorile inițiale a parametrilor studiați (Figura 4). Sindromul anemic moderat, depistat la 3 din 12 pacienți, corelează cu reducerea funcției renale și carențele alimentare, cauzate de tratamentul imunosupresiv. Leucocitoza sau leucopenia, trombocitoza sau trombocitopenia nu au fost depistate la pacienții înrolați în studiu. Creșterea ocazională a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH) a fost asociată cu infecțiile acute respiratorii intercurrente. Examenul clinic și paraclinic efectuat nu a depistat devieri semnificative în comparație cu valorile inițiale ale parametrilor testați.

Mediile tuturor indicilor biochimici studiați (Figura 5) (ALT – alaninaminotransferazei, GGTP – γ -transpeptidazei, fosfatazei alcaline, bilirubinei totale, ureei și creatininei) s-au

păstrat neschimbate pe parcursul tratamentului, ceea ce a fost demonstrat prin intermediul testului ANOVA ($p > 0,05$ pentru toți parametri cercetați). Valorile ALT, bilirubinei totale și GGTP au fost normale la toți pacienții pe parcursul întregii perioade de studiu. Activitatea fosfatazei alcaline, concentrația ureei și creatininei au fost la limita superioară a normei sau puțin supranivelau valorile normale, ceea ce este caracteristic pentru pacienții cu boala cronică de rinichi stadiul III (insuficiența renală cronică ușoară) aflați sub tratamentul imunosupresiv cronic. În timpul studiului nu au fost înregistrate înrăutățirea susținută sau semnificativă a parametrilor biochimici studiați nici la un pacient.

Concluzii

Genericul Ciclosporinei A din generația a doua, Equoral[®], a demonstrat o varietate semnificativă a concentrației serice a substanței active la diferiți pacienți stabili cu transplant renal. În același timp, varietatea concentrației preparatului Equoral[®] la unul și același pacient a fost minimă. Aceste date corespund profilului farmaceutic, precum și concentrațiilor/AUC Ciclosporinei A originale. În cadrul studiului efectuat monitorizarea pacienților nu a înregistrat efecte adverse clinice și de laborator al preparatului medicamentos generic evaluat.

Bibliografie

1. EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINES FOR RENAL TRANSPLANTATION (PART 1) // Nephrology, Dialysis and Transplantation (2000), vol. 15, supl.;
2. TĂNASE A., CEPOIDA P., Insuficiența renală, "Tipografia-Sirius" SRL, Chișinău, 2009, pp.299-308, pp. 331-332.
3. WOLFF R., ASHBY V., MILFORD E. ET AL., Comparison of mortality in patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant // New England Journal of Medicine, 1999; 341, 1725-30.