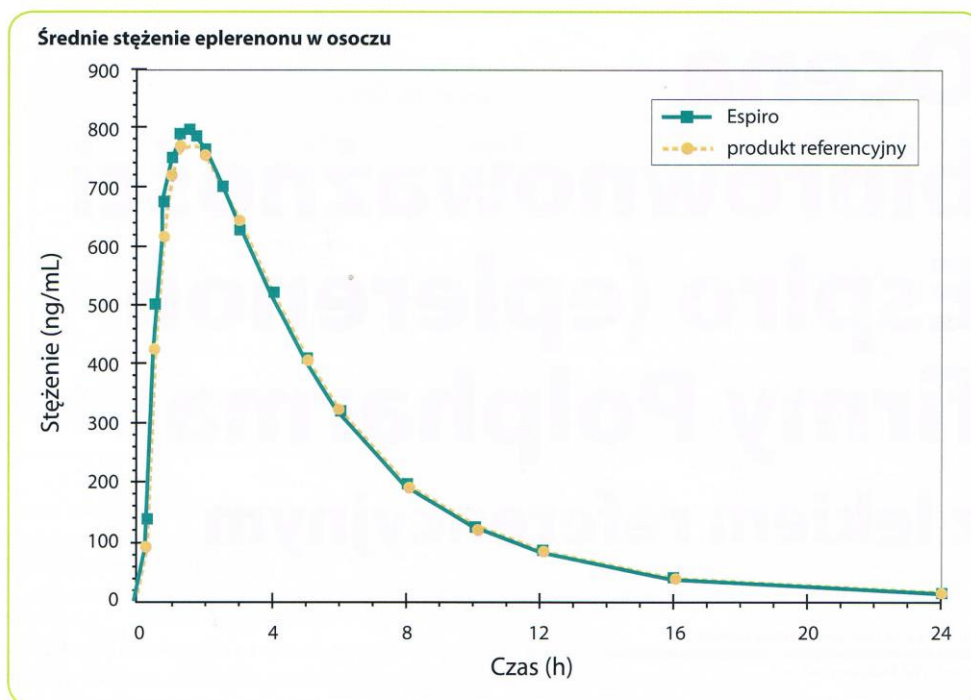


Ocena biorównoważności Espiro (eplerenon firmy Polpharma) z lekiem referencyjnym

prof. nadzw. dr hab. med. Marlena Broncel
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Jednym z największych osiągnięć kardiologii było wprowadzenie leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Początkowo najszersze zastosowanie w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych znalazły inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA). Krótko jednak po ich sukcesie przekonano się, że w trakcie długotrwałej terapii dochodzi do wzrostu poziomu aldosteronu – mineralokortykoidu zatrzymującego sód. Hormon ten jest odpowiedzialny również za zwiększoną syntezę kolagenu w ścianach naczyń, mięśniu sercowym, działa prozapalnie, powoduje przerost i przebudowę mięśnia sercowego oraz osłabia korzystne działanie IKA^[1,2]. Stało się to impulsem do dalszych badań w poszukiwaniu skutecznego i bezpiecznego antagonisty aldosteronu. Pierwszym, jaki się pojawił, był spironolakton – nieselektywny antagonistą receptora mineralokortykoidowego. Wyniki badania RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) opublikowane w 1999 r. w sposób jednoznaczny wykazały, iż zastosowanie spironolaktonu poprawia rokowanie w niewydolności serca, zmniejsza ryzyko zgonu o 30%^[3]. Niestety, u ok. 10% leczonych występowały dokuczliwe objawy niepożądane pod postacią ginekomastii, bolesności piersi, z powodu których większość mężczyzn przerywała terapię. Przełomem okazało się odkrycie selektywnego antagonisty receptora mineralokortykoidowego – eplerenonu^[4]. W porów-

naniu do spironolaktonu charakteryzuje się on ok. 1000 razy mniejszym powinowactwem do receptorów dla androgenów i 100 razy mniejszym powinowactwem do receptorów dla progesteronu. Taka wysoka selektywność eplerenonu sprawia, że przy przewlekłym stosowaniu częstość działań niepożądanych, tj. ginekomastia, zaburzenia potencji u mężczyzn, miesiączkowania u kobiet czy obniżenie libido, jest niewielka^[5]. Głównymi wskazaniami do stosowania eplerenonu są: pozawałowa niewydolność serca w klasach III i IV klasyfikacji NYHA oraz nadciśnienie tętnicze. W badaniu EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Trial*) stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości zgonów oraz hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca w grupie pacjentów leczonych eplerenonem^[6]. Najbardziej spektakularne wyniki obserwowano w populacji chorych z frakcją wyrzutową <30%. Przypuszcza się, iż przyczyną tych korzystnych skutków działania są plejotropowe właściwości eplerenonu. Lek ten hamuje proces włóknienia, stres oksydacyjny, zapalenie wewnątrz-naczyniowe, wykazuje działanie antyagregacyjne, poprawia funkcję śródbłonna, powodując w ten sposób regresję przebudowy mięśnia sercowego^[7,8]. Na uwagę również zasługują liczne wieloośrodkowe badania nad skutecznością eplerenonu w terapii nadciśnienia tętniczego^[9].



Uzyskano porównywalny wpływ eplerenonu i amlodypiny na obniżenie zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego, przy czym antagonistą receptora dla aldosteronu w większym stopniu redukuje mikroalbuminurię^[10, 11]. Warto podkreślić, że siła hipotensyjnego działania eplerenonu nie zależy od wyjściowej aktywności reninowej osocza^[12]. Podobnie jak spironolakton może być wykorzystany w przełamaniu nieskutecznej wielolekowej terapii nadciśnienia tętniczego.

Jeszcze do niedawna głównym ograniczeniem stosowania eplerenonu w Polsce była jego wysoka cena. Sytuacja diametralnie się zmieniła po wygaśnięciu patentu leku oryginalnego i pojawieniu się na rynku preparatów odtwórczych. Przed lekarzem pojawił się jednak dylemat, który z preparatów wybrać i czy można w sposób dowolny zamieniać preparat referencyjny eplerenonu na jego tańszy odpowiednik.

Decyzja zamiany powinna być podjęta nie tylko w oparciu o koszty leczenia, ale gruntowną analizę właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych substancji czynnej oraz czynników istotnych dla działania leku, takich jak: wiek, czynność wątroby, nerek, serca, interakcje lekowe.

Zgodnie z wytycznymi urzędów rejestracyjnych zarówno w USA (*FDA – Food Drug Administration*), jak i w Europie (*EMA*

– *European Medicines Agency*) przy zamianie leku referencyjnego na odtwórczy należy brać pod uwagę badanie biorównoważności. Podstawą koncepcji tego badania jest założenie, że po osiągnięciu zasadniczo podobnego stężenia substancji czynnej w krążeniu efekt terapeutyczny leku generycznego będzie podobny do referencyjnego. Równoważność biologiczną określa się na podstawie krzywych zależności stężenia leku w osoczu od czasu uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki leku będącym na czczo ochotnikom, w badaniu z randomizacją prowadzonym w układzie naprzemiennym. Najczęściej dla leków o liniowej farmakokinetyce porównuje się dwa podstawowe parametry dostępności biologicznej: *AUC (area under the curve)* – wielkość powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie; maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}). Zgodnie z wymogami 90% przedział ufności dla stosunku ocenianych parametrów farmakokinetycznych musi mieścić się w zakresie 80-125%^[13].

Nie można pominąć faktu, że niejednokrotnie charakterystyka farmakokinetyczna populacji, w której stosuje się lek, jest inna od tej, u której wykonano badanie biorównoważności^[14]. Nie bez znaczenia mogą być także różnice w efekcie terapeutycznym leku referencyjnego i generycznego związane z metabolizmem przy udziale izoenzymów cytochromu P450, szczególnie gdy



w wyniku tych przemian pojawiają się aktywne metabolity bądź lek jest zarówno substratem, jak inhibitorem bądź induktorem izoenzymów. Wyniki należy interpretować bardzo ostrożnie, jeżeli mamy do czynienia z lekiem o nieliniowej farmakokinytyce, bardzo wąskim przedziale terapeutycznym, skrajnie lipofilnym, o wysokim powinowactwie do białek nośnikowych, długim okresie półtrwania, bardzo dużej objętości dystrybucji, o modyfikowanym procesie uwalniania, wchłanianie którego zależy od obecności pokarmu¹⁴. Dla tego typu leków niewielkie zmiany stężenia substancji czynnej we krwi mogą istotnie wpływać na skuteczność leczenia lub występowanie działań niepożądanych. Wówczas badanie biorównoważności przeprowadzone na grupie zdrowych ochotników po podaniu jednorazowej dawki może być niewystarczające i zastosowanie leku generycznego u chorych może przynieść niespodziewane skutki kliniczne¹⁴. Właściwości farmakokinetyczne eplerenonu mają charakter liniowy w przedziale dawek 10-100 mg, co oznacza, że wraz ze wzrostem dawki leku proporcjonalnie zwiększa się jego stężenie we krwi⁷. Pokarm nie wpływa na biodostępność eplerenonu, z białkami osocza wiąże się w 50%. Metabolizowany jest w wątrobie przy udziale układu cytochromu P-450 CYP3A4 do nieaktywnych metabolitów, przy czym nie jest ani inhibitorem, ani in-

duktorem izoenzymu¹⁵. Dodatkowo nie wpływa na aktywność glikoproteiny P – transportera białkowego odpowiedzialnego za eliminację ksenobiotyków w wątrobie, nerkach, jelicie. Wymienione właściwości farmakokinetyczne eplerenonu sprawiają, że stosowanie leku wiąże się z mniejszym ryzykiem interakcji z innymi lekami oraz bezpiecznym stosowaniem u chorych z licznymi chorobami współistniejącymi. Okres półtrwania eplerenonu jest krótki i wynosi 4-6 h¹⁶. Eplerenon jest bezpieczną substancją czynną, należy do preparatów o szerokim indeksie terapeutycznym. Stąd też prawidłowo przeprowadzone badania biorównoważności jest wystarczające, aby na podstawie jego wyników móc wnioskować o zamienności badanych preparatów.

W celu określenia biorównoważności eplerenonu (Espiro – tabletki powlekane – 50 mg firmy Polpharma) z odpowiednim lekiem innowacyjnym – Inspra 50 mg, tabletki powlekane firmy Pfizer – wykonano wymagane badania farmakokinetyczne, zgodnie z zasadami GCP (*Good Clinical Practice*), metodą krzyżowej, randomizowanej, laboratoryjnie zaślepionej, otwartej próby po podaniu tabletki powlekanej leku referencyjnego/odtwórczego u 29 ochotników. ...)

W tabeli umieszczono porównanie parametrów farmakokinetycznych substancji czynnej eplerenonu. Nie wykazano staty-

Tabela

Parametr	Średnia geometryczna		Iloraz T/R (%)	90% CI przedział ufności
	Produkt referencyjny R	Produkt testowany T		
C _{max} (ng/mL)	830,3	872,3	105,06	100,63-109,67
AUC _(0-∞) (hxng/mL)	4402,3	4395,4	99,85	95,06-104,87
AUC _(0-t) (hxng/mL)	4294,5	4289,4	99,88	95,14-104,85

C_{max} (ng/mL) – stężenie maksymalne

AUC (hxng/mL) – pole pod krzywą zależności stężenia leku (C) od czasu (t)

stycznie znamiennej różnic w żadnym z ocenianych parametrów pomiędzy lekiem referencyjnym (R) a testowanym (T). Przy zachowanym 90% przedziale ufności średnia wartość C_{max} leku badanego w porównaniu z referencyjnym wyniosła 105,06%, AUC_(0-∞) – 99,85%, AUC_(0-t) – 99,88%. Linie zależności zmian stężenia od czasu dla badanej substancji czynnej w preparacie odtwórczym pokrywały się z niewielkimi, nieistotnymi statystycznie odstępstwami z krzywymi dla leku referencyjnego (patrz: wykres).

W oparciu o właściwości farmakokinetyczne i wyniki powyższego badania równoważności biologicznej można wnioskować, że preparat eplerenonu Espiro można bezpiecznie stosować zamiast leku referencyjnego. Takie wyniki gwarantują, że zamiana leku referencyjnego na odtwórczy nie spowoduje nasilenia działań niepożądanych i nie zmniejszy skuteczności terapii.

Piśmiennictwo

1. Rocha R., Funder J.W. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 970: 89–100.
2. Struthers A.D. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. *Heart* 2004; 90:1229–1234.
3. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
4. Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 217: 27–31.
5. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin. Cardiol.* 2008; 31: 153–158.
6. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
7. McMahon E.G. Eplerenone, a new selective aldosterone blocker. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 1065–1075.
8. Brown N.J. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107: 2512–2518.
9. Weinberger M.H., Roniker B., Krause S.L., Weiss R.J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 709–716.
10. White W.B., Duprez D., St. Hilaire R. i wsp. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026.
11. Epstein M., Williams G.H., Weinberger M. i wsp. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 940–951.
12. Williams G.H., Buyess E., Kolloch R.E. i wsp. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 990–996.
13. Chojnowska-Jezierska J. Leki generyczne – podstawowe wiadomości praktyczne. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2003; 14: 27–31.
14. Wornó J. Leki oryginalne i generyczne w farmakoterapii czyli dlaczego potrzebna jest indywidualizacja farmakoterapii? *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010; 4:241-247.
15. Cook C.S., Berry L.M., Kim D.H. i wsp. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30: 1344–1351.
16. Kapłon-Cieślicka A., Filipiak K.J. Eplerenon – co wiadomo o tym leku na początku 2009? *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6:26-36.