

Результаты клинического исследования терапевтической эквивалентности препарата Севофлуран МС, жидкость для ингаляций, (АО «Медисорб», Россия), проводимое в параллельных группах у пациентов с плановой абдоминальной хирургической операцией

Резюме.

В статье рассматриваются результаты двойного слепого, рандомизированного исследования терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата Севофлуран МС, используемый для общей анестезии. *Целью* исследования было доказательство терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата Севофлуран МС в сравнении с оригинальным препаратом Севоран[®]. *Материалы и методы.* В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 40-70 лет, соответствующие критериям включения/невключения. В результате рандомизации (1:1) пациенты распределялись на две группы: пациенты первой группы получали Севофлуран МС, пациенты второй группы - получали Севоран[®] во время хирургической операции, по аналогичной схеме. Стандартные статистические расчеты были проведены отдельно для каждой группы терапии с указанием количества случаев, среднего, стандартного отклонения, минимального значения, медианы, квартилей, и максимального значения. *Результаты.* Сравнительное исследование подтвердило терапевтическую эквивалентность препаратов для ингаляционного наркоза Севофлуран МС, жидкость для ингаляций, (АО «Медисорб», Россия) и Севоран[®], жидкость для ингаляций, («Эбботт Лэбораториз Лимитед») у пациентов с плановой абдоминальной хирургической операцией. Применение препарата Севофлуран МС не выявило дополнительных проблем безопасности в сравнении с профилем оригинального препарата.

Ключевые слова: ингаляционная анестезия, севофлуран, клиническое исследование, терапевтическая эквивалентность.

Введение

Степень защиты организма от операционной травмы в настоящее время продолжает оставаться предметом дискуссий. Неполноценная анестезиологическая защита чревата тяжелыми осложнениями, предпосылки которых закладываются во время операции, однако подобные осложнения можно предотвратить, в том числе и рациональной анестезиологической защитой. В свою очередь, от метода обезболивания требуется обеспечение нейровегетативной защиты и аналгезии, не компрометирующих функции органов и систем.

Каждый метод обезболивания имеет свои плюсы и минусы. Выбор средств защиты пациента часто представляет нелегкую задачу. Это определяется спецификой оперативного вмешательства, особенностями пациента, а также предпочтениями анестезиолога. Выбор в пользу ингаляционного анестетика сегодня очевиден. Современные ингаляционные анестетики гораздо менее токсичны, чем их предшественники, и, в то же время, более эффективны и управляемы. Кроме того, использование современной наркозно - дыхательной аппаратуры позволяет значительно

сократить их интраоперационный расход, особенно при применении низкочастотного метода [1,2]. Севофлуран является современным и экономичным ингаляционным анестетиком, используется как для вводной, так и поддерживающей анестезии в педиатрической, гериатрической практике, в общей и специализированной хирургической помощи [3-9].

Действующие нормативные акты регламентируют проведение клинических исследований эффективности/безопасности воспроизведенных препаратов по заявленным показаниям для регистрации и последующего внедрения в клиническую практику.

В 2017- 2018 г.г. на территории РФ было проведено клиническое исследование терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата Севофлуран МС, которое являлось неотъемлемой частью регистрационного досье при выводе лекарственного препарата в обращение на фармацевтический рынок.

Целью исследования было - доказательство терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата Севофлуран МС при применении для общей ингаляционной анестезии во время хирургической операции, а также оценка взаимозаменяемости Севофлурана МС и Севорана.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе двух аккредитованных клинических центров РФ в городе Санкт-Петербурге и представляло собой двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование терапевтической эквивалентности в параллельных группах (III фаза). Основанием для проведения исследования являлось официальное разрешение на проведение клинического исследования уполномоченного регуляторного органа РФ, Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации и локальных этических комитетов.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 40 до 70 лет с плановой абдоминальной хирургической операцией, подписавшие и датировавшие письменную форму информированного согласия, соответствующие критериям включения (наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании; предполагаемая длительность хирургической операции не менее 45 минут; отсутствие противопоказаний для проведения эндотрахеального наркоза; наличие удовлетворительной функции почек и печени и др.) и критериям невключения (беременные женщины или женщины в период грудного вскармливания; гиперчувствительность к ингаляционным анестетикам или фентанилу; наличие злокачественной гипертермии у пациента или у родственников в анамнезе; бронхиальная астма, эпилепсия и др.) в исследование.

Пациенты, соответствующие критериям отбора, были разделены на две группы методом централизованной блоковой рандомизации в соотношении 1:1. Половина пациентов получала Севофлуран МС, остальные пациенты получали Севоран[®] во время хирургической операции (рис. 1).

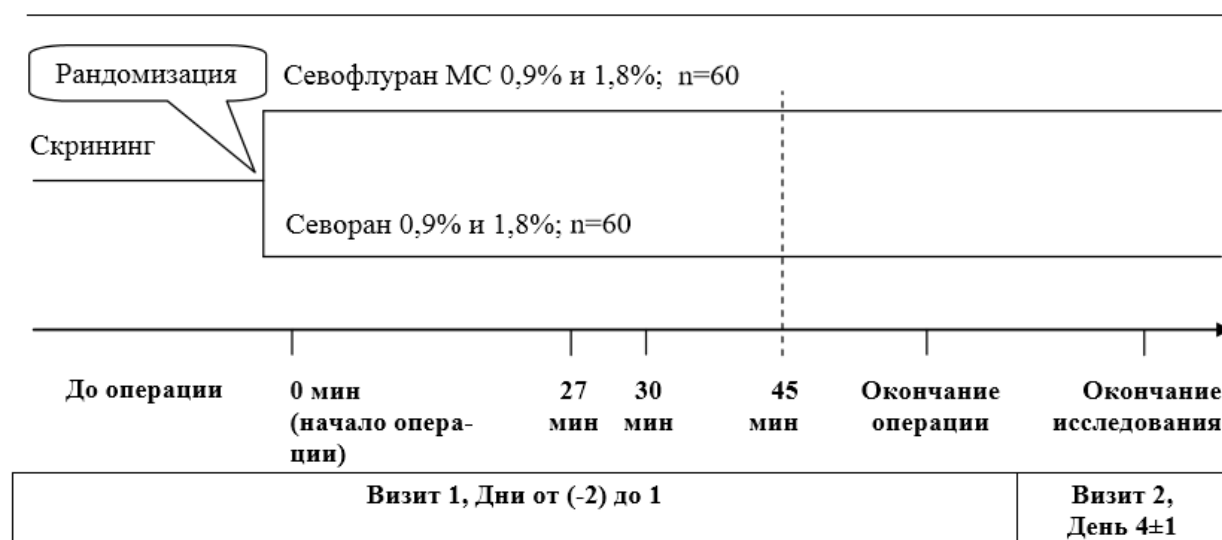


Рисунок 1 – Схема терапии пациентов исследуемыми препаратами

Примечание: общую анестезию проводили по стандартизированному протоколу до 45 минуты операции. Оценку первичной конечной точки проводили между 27 и 30 минутами операции.

Общую анестезию проводили по стандартизированному протоколу до 45-й минуты операции. Оценку первичной конечной точки осуществляли между 27-й и 30-й минутами операции. Первичную переменную эффективности оценивали во время первых 30 минут хирургической операции. Вторичные переменные эффективности оценивали в течение всего периода нахождения пациента в состоянии общей анестезии и при восстановлении сознания после анестезии. Безопасность применения препарата оценивали с момента начала его введения и до 4±1 дня исследования.

Пациенты были включены в исследование согласно критериям включения\невключения. Эффективность терапии оценивали у 120 пациентов, из которых 60-ти пациентам анестезия проводилась с использованием препарата Севофлуран МС (АО «Медисорб», Россия) и 60 пациентов получили анестезию с использованием препарата Севоран® («Эбботт Лэбораториз Лимитед», Великобритания) (рис. 2).



Рисунок 2 – Диаграмма распределения пациентов

Настоящее исследование было запланировано и проведено с двойным заслеплением. На протяжении всего аналитического периода ни исследователи, ни пациенты не знали, какой именно препарат был применен. Продолжительность введения тестируемого препарата и препарата сравнения соответствовала длительности оперативного вмешательства. Минимальная продолжительность периода терапии была равна 45 минутам, во время которых пациенты получали севофлуран в описанной протоколом концентрации (таб. 1).

Таблица 1 - Концентрация севофлурана в выдыхаемом воздухе в отчетных точках

Период операции	Концентрация севофлурана в выдыхаемом воздухе на конце спокойного выдоха
В течение первых 30 минут операции до окончания регистрации значений BIS для оценки первичной конечной точки	0,9%
С 30 по 45 минуту операции до того, как будет зарегистрировано значение BIS на 45 минуте операции	1,8%
После регистрации значения BIS на 45 минуте операции	На усмотрение врача-исследователя

Премедикацию и общую анестезию пациентов во время первых 45 минут хирургической операции проводили в соответствии со стандартизированным протоколом. Пациенту вводились следующие препараты до и во время хирургической операций: атропин внутримышечно до общей анестезии, фентанил непосредственно перед началом хирургической операции и в виде постоянной внутривенной инфузии; для миорелаксации был использован рокурония бромид; для поддержания систолического артериального давления (САД) выше 60 мм рт. ст. применялся фенилэфрин в виде внутривенной инфузии до достижения необходимого САД; искусственная вентиляция легких поддерживалась таким образом, чтобы парциальное давления диоксида углерода на конце спокойного выдоха было в диапазоне от 35 до 40 мм рт. ст.; температуру тела пациента контролировали и поддерживали в состоянии нормотермии посредством измерения температуры в подмышечной впадине. Общую анестезию поддерживали с использованием смеси закиси азота с кислородом и фентанила. Концентрацию севофлурана в выдыхаемом воздухе контролировали монитором концентрации общих анестетиков в выдыхаемом воздухе и поддерживали на уровне в соответствии с приведенными в таблице 1 данными.

Протоколом клинического исследования был запрещен прием во время исследования любых препаратов или веществ, содержащих: антипсихотические средства; транквилизаторы и снотворные средства за исключением дифенгидрамина вечером накануне операции; антидепрессанты; противоэпилептические средства; бета-блокаторы.

Анализ первичной конечной точки для оценки эффективности севофлурана в настоящем исследовании проводился при концентрации севофлурана в выдыхаемом воздухе на конце спокойного выдоха равной 0,9% [10,11]. Использование фентанила в качестве одного из препаратов для проведения общей анестезии позволяло предотвратить парадоксальное снижение BIS при промывании брюшной полости. Первичная конечная точка была использована для демонстрации эквивалентной эффективности исследуемого препарата Севофлуран МС по сравнению с препаратом сравнения при проведении хирургического наркоза с границами эквивалентной эффективности равными -5 и 5.

Вторичными конечными точками оценки эффективности были: разница между исходным значением BIS (до оперативного вмешательства) и средним значением BIS, регистрируемым по 6 временным точкам измерения с 27 по 30 минуту хирургической операции при концентрации севофлурана равной 0,9% в выдыхаемом воздухе на конце спокойного выдоха.

Для регистрации и анализа *параметров эффективности* использовались методы: мониторинг электроэнцефалография (ЭЭГ), регистрация времени восстановления сознания, регистрация максимальной концентрации севофлурана, использованной после 45 минуты операции, регистрация отклонений от стандартизированного протокола терапии во время хирургической операции.

Параметры безопасности:

Оценка нежелательных явлений (НЯ) проводилась на протяжении всего исследования с момента подписания информированного согласия и до завершения исследования пациентом. Частота, тяжесть и другие параметры оценки местных и системных НЯ и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) регистрировались детально на основании опроса пациента на каждом визите, а также по результатам лабораторных и инструментальных исследований. Наличие нежелательных явлений оценивалось по жалобам пациентов, по данным физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, заключениям врачей узких специалистов.

Окончательная обработка данных проводилась в популяции пациентов, которым было начато введение исследуемого препарата, и для которых была зарегистрирована информация об эффективности терапии. Проводился отдельный анализ данных всех пациентов, закончивших исследование по протоколу. Выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определялся результатами критерия Шапиро-Уилка. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Значения p были представлены в отчете с точностью до сотых в случае, если их величина была выше 0,05 и с точностью до тысячных при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно результатам проведенного клинического исследования, значения первичной конечной точки, составив 50,7 и 51,32, были сопоставимы в условиях применения препаратов Севофлуран МС и Севоран[®] соответственно. Нижняя граница одностороннего 95% ДИ для разницы средних значений BIS₂₇₋₃₀, составив -3,11, оказалась больше границы эквивалентности -5. Верхняя граница одностороннего 95% ДИ для разницы средних значений BIS₂₇₋₃₀ достигла 1,88, что меньше границы эквивалентности 5.

Сравнительный анализ вторичных параметров эффективности в группах пациентов, выявил следующие закономерности:

1. Разница между исходным значением BIS и BIS₂₇₋₃₀ при концентрации севофлурана равной 0,9% в выдыхаемом воздухе, достигнув 46,89 на фоне применения воспроизведенного препарата Севофлуран МС, соответствовала значениям, зарегистрированным при проведении наркоза с препаратом сравнения (46,04, $p=0,28$).

2. Разница между BIS₂₇₋₃₀ при концентрации севофлурана равной 0,9% в выдыхаемом воздухе и BIS на 45 минуте при концентрации севофлурана равной 1,8% в выдыхаемом воздухе продемонстрировала сопоставимую активность воспроизведенного препарата Севофлуран МС и препарата сравнения ($p=0,52$).

3. Различия между значениями BIS до оперативного вмешательства и при концентрациях севофлурана 0,9% и 1,8% в динамике в сравниваемых группах Севофлуран МС/ Севоран[®] зарегистрированы не были ни в одной из оцениваемых временных точек. Мониторинг глубины наркоза и седации отразил последовательное достижение целевого уровня общей анестезии, равного 41,05 и 40,75 ($p=0,82$) на 45-й минуте операции при ингаляции соответственно воспроизведенного препарата Севофлуран МС и препарата сравнения Севоран[®] в концентрации севофлурана 1,8%.

Анализ использованных концентраций сравниваемых анестетиков не обнаружил статистически значимых различий:

- Концентрация севофлурана во время индукции наркоза воспроизведенным анестетиком Севофлуран МС была идентична препарату сравнения ($p=0,33$).
- Концентрация севофлурана во вдыхаемом воздухе при начале поддерживающей анестезии не имела статистически значимых межгрупповых различий при применении сравниваемых ингаляционных анестетиков ($p=0,84$).
- Концентрация севофлурана во вдыхаемом воздухе при изменении концентрации севофлурана на 1,8% в выдыхаемом воздухе была сопоставима при проведении наркоза с использованием препаратов Севофлуран МС/ Севоран[®] ($p=0,89$).
- Время восстановления сознания, составив в среднем 10 минут в обеих группах пациентов, продемонстрировало эффективность воспроизведенного препарата Севофлуран МС ($p=0,24$).
- Максимальная концентрация севофлурана, использованная после 45 мин исследования, составив соответственно 1,39% и 1,41% при проведении наркоза препаратами Севофлуран МС/ Севоран[®], не обнаружила статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,68$), подтвердив гипотезу об эффективности воспроизведенного препарата Севофлуран МС.
- Количество отклонений от стандартизированного протокола терапии во время оценочного периода для оценки первичной переменной. В популяции PP отклонений от стандартизированного протокола терапии с 27-й до 30-ю минуты исследования зарегистрировано не было.

Приведенные в таблице 2 результаты статистического анализа разницы между BIS₂₇₋₃₀ при концентрации севофлурана, равной 0,9% в выдыхаемом воздухе, и BIS на 45 минуте при концентрации севофлурана, равной 1,8% в выдыхаемом воздухе отражают равнозначную глубину наркоза в сравниваемых группах пациентов и, соответственно, сопоставимую активность воспроизведенного препарата Севофлуран МС и сравниваемого ингаляционного средства для наркоза ($p=0,52$).

Таблица 2 - Оценка разницы между BIS₂₇₋₃₀ при концентрации севофлурана равной 0,9% в выдыхаемом воздухе и BIS на 45 минуте при концентрации севофлурана равной 1,8% в выдыхаемом воздухе

Группа	Параметр	BIS ₂₇₋₃₀ – BIS ₄₅	
Севофлуран n=59 (49,2%)	МС	N	59
		M	9,65
		SD	6
		95% ДИ	8,12-11,18
		Min	-7,83
		Max	25,33
		Me	9,5
		IQR	6,75-12,08
Севоран [®] n=61 (50,8%)		N	61
		M	10,56
		SD	6,96
		95% ДИ	8,81-12,31
		Min	-5,83
		Max	34,17
		Me	10
		IQR	6,67-14,17
Критерий		Манна-Уитни	
P (между группами)		0,52	

Мониторинг глубины наркоза и седации отразил последовательное достижение целевого уровня общей анестезии, равного 41,05 и 40,75 ($p=0,82$), при ингаляции воспроизведенного препарата Севофлуран МС и сравниваемого средства для наркоза, соответственно. Результаты межгруппового сравнения демонстрируют равнозначную динамику BIS-индекса во всех оцениваемых временных промежутках.

Результаты проведенного сравнительного исследования показали, что скорость выхода из наркоза при использовании воспроизведенного препарата Севофлуран МС и оригинального средства для наркоза Севоран[®] была сопоставима. Среднее время восстановления сознания составляло 10 минут в обеих группах пациентов ($p=0,24$).

При проведении наркоза с применением воспроизведенного препарата Севофлуран МС и препаратом сравнения Севоран[®] максимальная концентрация севофлурана, использованная после 45-й минуты операции, составив соответственно 1,39% и 1,41%, не обнаружила статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,68$) (Таблица 2).

Безопасность

В структуре нежелательных явлений, ассоциированных с исследуемыми препаратами Севофлуран МС/Севоран[®], были зарегистрированы следующие: НЯ (приведены термины уровня Preferred Term по словарю MedDRA версии 21.0): «Wound complication» (52,5%), «Procedural pain» (40%), «Asthenia» (10%), «Body temperature increased» (8,3%), «Suture related complication» (7,5%), «Bradycardia» (1,7%), «Nausea» (1,7%), «Hyperthermia» (0,8%) и «Cough» (0,8%).

Связь НЯ с назначенными ингаляционными анестетиками была оценена как сомнительная для 147 эпизодов из 149 выявленных случаев. В структуре нежелательных явлений было зарегистрировано два эпизода «Bradycardia» легкой степени тяжести с

вероятной (Группа I, пациент R053) и возможной (Группа II, пациент R036) связью с препаратами Севофлуран МС/Севоран[®] соответственно.

Все зарегистрированные в ходе настоящего клинического исследования нежелательные явления характеризовались легкой степенью тяжести за исключением одного эпизода: «Asthenia» средней степени тяжести была выявлена у одного пациента, получавшего наркоз анестетиком Севоран[®]. Связь «Asthenia» средней степени тяжести с препаратом Севоран[®] была оценена как сомнительная.

Частота распределения всех проанализированных нежелательных явлений в пределах сравниваемых групп Севофлуран МС/Севоран[®] была равнозначной. Доля уникальных НЯ в сравниваемых группах была сопоставимой.

На протяжении всего периода исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления (СНЯ) или летального исхода. Ни один пациент был выведен из исследования по причинам безопасности.

При исследовании показателей общего и биохимического анализов крови были выявлены клинически не значимые колебания отдельных параметров, ожидаемые у пациентов в послеоперационном периоде. Статистический анализ показателей лабораторного исследования крови не зарегистрировал отклонений средних значений от границ нормы ни в одной из анализируемых групп пациентов Севофлуран МС/Севоран[®]. Описанные колебания актуальных показателей общего и биохимического анализов крови не сопровождалась межгрупповыми различиями Севофлуран МС/Севоран[®].

Выводы:

В результате анализа первичного критерия эффективности в популяции РР была подтверждена гипотеза о терапевтической эквивалентности применения для ингаляционной анестезии воспроизведенного препарата Севофлуран МС.

Сравнительный анализ вторичных параметров эффективности показал равнозначный наркотический профиль сравниваемых ингаляционных анестетиков и хорошую управляемость наркозом, что свидетельствует об идентичной эффективности воспроизведенного препарата Севофлуран МС по отношению к препарату сравнения.

По результатам оценки критериев безопасности можно сделать заключение о хорошей переносимости препарата Севофлуран МС и равнозначном профиле безопасности сравниваемых ингаляционных анестетиков.

Таким образом, результаты, полученные в ходе «Двойного слепого, рандомизированного исследования терапевтической эквивалентности препарата Севофлуран МС, жидкость для ингаляций, (АО «Медисорб», Россия) в сравнении с препаратом Севоран[®], жидкость для ингаляций, («Эбботт Лэбораториз Лимитед», Великобритания) в параллельных группах у пациентов с плановой абдоминальной хирургической операцией», проведенного на базе двух клинических центров Российской Федерации свидетельствуют об эффективности и безопасности средства для ингаляционного наркоза Севофлуран МС, жидкость для ингаляций, (АО «Медисорб», Россия).

Список литературы:

1. Габитов, М.В. Опыт применения ингаляционной низкопоточной анестезии севофлураном в абдоминальной хирургии / М.В. Габитов, В.Н. Шадрина// Клиническая анестезиология и реаниматология.-2008.-№ 4.-С.2-5.
2. Елизаров, А.Ю. Исследование стабильности севофлурана во время низкопоточной анестезии / А.Ю. Елизаров, Т.Д. Ершов, А.И. Левшанков// Анест. и реаниматол. - 2011.- № 2.- С.8-9.
3. Кожевников, В.А. Применение севофлурана при кардиохирургических и эндоваскулярных операциях у детей / А.В. Кожевников, Кузнецов Р.В., Ковш Д.Н. и др.// Анестезиология и реаниматология-2006.-№ 5.-С.15-19.
4. Марочков, А.В. Опыт применения севофлурана и галотана при общей анестезии у детей / А.В. Марочков, А.Н. Шамшур, А.Л. Липницкий// Анестезиология и реаниматология-2010.-№ 1.-С.10-13.
5. Миронов, П.И. Анестезиологическое обеспечение кохлеарной имплантации у детей / П.И. Миронов, А.В. Сергеев// Анестезиология и реаниматология.-2012.-№ 1.-С.18-20.
6. Миронов, П.И. Особенности выбора анестетика при хирургической коррекции тяжелых форм сколиоза у детей /П.И. Миронов, А.В. Фархшатов, О.Г. Евграфов// Вестник анестезиологии и реаниматологии.- 2011.-№ 3.-С.8-11.
7. Осипова, Н.А. Анестезиологическое обеспечение гериатрических пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в онкохирургии. Севофлуран как компонент мультимодальной общей анестезии / Н.А. Осипова, В.Э. Хороненко, М.М.Шеметова // Клиническая геронтология.-2009.-№ 4.-С.39-50.
8. Перов, О.И. Особенности центральной гемодинамики у пациентов пожилого возраста при общей анестезии севофлураном / О.И. Перов, О.И. Бугровская, Ю.А. Городовикова и др.// Общая реаниматология.-2011.-№ 3.-С.19-22.
9. Салтанов, А.И. Оценка анестезиологического обеспечения лапароскопических вмешательств в детской онкохирургии / А.И. Салтанов, Матинян Н.В., Рябов А.Б. и др.// Анестезиология и реаниматология-2012.-№ 1.-С.4-9.
10. Севоран® Инструкция по применению лекарственного препарата, доступно по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=85097&t=
11. ULTANE® (sevoflurane) volatile liquid for inhalation, Label 11 March 2014, available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020478s025s0261bl.pdf