ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ИМЕЕТ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ВЫБОР ПРЕПАРАТА?

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Достижение целевого уровня липидов у больных высокого сердечно-сосудистого риска: имеет ли значение выбор препарата?

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Рассматриваются основные показания к назначению статинов в кардиологии, принципы их назначения в свете существующих международных рекомендаций. Затрагивается проблема выбора препарата из группы статинов, в том числе проблема эквивалентности препаратов-дженериков оригинальным препаратам.

Ключевые слова: статины, дженерик, сердечно-сосудистый риск

РФК 2008;1:83-86

Achievement of lipid target plasma levels in patients of high cardiovascular risk: is medicine choice important?

S.Y. Martsevich, N.P. Kutishenko

State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Moscow

The main indications to statins and principles of statin usage on the basis of International Guidelines are discussed. Problem of statin choice and problem of equivalence of generic drugs to original drugs are studied.

Key words: statins, generic, cardiovascular risk

Rational Pharmacother. Card. 2008;1:83-86

Повышенный уровень холестерина является одним из главных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение уровня холестерина приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Более 20 лет назад в медицинской практике появились препараты, способные снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в крови, а именно – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы. Интересно, что их широкое клиническое применение началось задолго до того, как появились данные о способности этих препаратов не просто снижать уровень холестерина, но и существенно уменьшать риск ССО.

Роль статинов в снижении кардиоваскулярного риска

В последующие годы было проведено множество контролируемых рандомизированных исследований, показавших способность статинов снижать вероятность ССО и за счет этого продлевать жизнь больных [2]. В настоящее время статины являются безусловными лидерами среди гипوليлипидемических препаратов по значимости в борьбе с атеросклерозом и его осложнениями.

По данным некоторых исследований, способность статинов снижать риск осложнений ИБС не уступала, а то и превосходила эффективность коронарной ангиопластики [3]. Продemonстрирована способность статинов снижать вероятность ССО у лиц, еще не

имеющих признаков атеросклеротического поражения сосудов, но с высоким риском их возникновения [4]. Иными словами, статины могут использоваться и для первичной профилактики ССО, хотя их роль в этом качестве менее очевидна, чем при вторичной профилактике. В последние годы была продемонстрирована способность высоких доз статинов не просто тормозить процесс атеросклероза, но вызывать его обратное развитие. Правда, такое действие пока было продемонстрировано только для одного статина – розувастатина (исследование CORONA [5]). В настоящее время статины рекомендуют назначать практически во всех случаях, когда в основе заболевания лежит атеросклеротическое поражение сосудистого русла (например, при ИБС) вне зависимости от исходного уровня липидов крови [6, 7].

Проблема выбора между статинами

Группа статинов достаточно многочисленна. При назначении препаратов врачу приходится выбирать не только между представителями данного класса, но и между оригинальным и дженерическим препаратами, список которых не менее разнообразен (табл. 1).

В настоящее время в России и в большинстве стран Запада зарегистрировано 6 препаратов этой группы – ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин. В некоторых странах (например, в Японии) уже зарегистрирован и используется самый новый препарат из группы статинов – питавастатин.

Подробное обсуждение проблемы «класс-эффект»

Таблица 1. Зарегистрированные в РФ дженерики
симвастатина

Название дженерика и фирма-производитель	Наличие рандомизированных сравнительных клинических исследований с оригинальным препаратом (зокором), результат
Акталипид (ACTAVIS)	Нет
Атеростат (СТИ-Мед-Сорб ОАО)	Нет
Вазилип (KRKA)	Нет
Веро-симвастатин (Верофарм)	Нет
Зоватин (Eczacibasi Ilac Sanayi ve Ticaret A.S.)	Нет
Зорстат (PLIVA)	Нет
Левомир (Щелковский витаминный завод)	Нет
Симвагексал (HEXAL AG)	Да, +
Симвакард (ZENTIVA a.s.)	Нет
Симвакол (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd)	Нет
Симвалимит (Гриндекс АО)	Да, +
Симвастатин (ЗАО «ЗиО-Здоровье»)	Нет
Симвастатин (ЗАО «Северная звезда»)	Нет
Симвастатин (Кристалл ГосНИИ ФГУП)	Нет
Симвастатин-БЕРТЕ (ЗАО «Вертекс»)	Нет
Симвастол (GEDEON RICHTER)	Проводится в настоящее время
Симвор (RANBAXY)	Нет
Симгал (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd)	Да, +
Симло (IPCA LABORATORIES Ltd)	Да, ±
«+» - соответствие дженерика оригинальному препарату по степени влияния на уровень липидов. «±» - неполное соответствие дженерика оригинальному препарату по степени влияния на уровень липидов. Данные о рандомизированных исследованиях взяты из открытых публикаций [15, 16]; рандомизированное исследование зокора с симвагексалом проводилось в 2005 г. в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины и доступно в виде отчета. Данные о рандомизированном сравнительном исследовании зокора с симгалом представлялись в виде доклада на Международном конгрессе по артериальной гипертензии в Праге в 2002 г.	

статинов выходит за рамки этой публикации. В научной литературе эта проблема обсуждается очень остро. Безусловно, определенные качественные различия между препаратами группы статинов имеются. Это ясно хотя бы из опыта использования в клинике цериастатина, применение которого было приостановлено из-за более частых побочных эффектов.

С позиций доказательной медицины, прямых свидетельств о преимуществах одного статина перед другим не существует. Крупные сравнительные исследования разных препаратов этой группы если и проводились (например, в исследованиях PROVE IT-TIMI 22, IDEAL), то препараты ставились в заведомо неравные условия, поскольку их назначали в неэквивалентных дозах [8, 9]. Смысл этих исследований заключался в доказательстве более существенного снижения риска ССО при агрессивной терапии статинами, чем при терапии стандартными дозами этих препаратов, и это действительно было доказано.

Проблема выбора препарата из группы статинов решается не столь однозначно, как, например, проблема выбора бета-блокатора или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), для которых известны преимущества одних препаратов перед другими (во всяком случае, для определенных категорий больных). Так, рекомендации Европейского общества кардиологов допускают использование при сердечной недостаточности только 4-х из более чем 15-ти существующих бета-блокаторов. Подобно этому, для лечения сердечной недостаточности могут использоваться далеко не все ИАПФ.

Что же касается статинов, то ни одни из известных нам международных и национальных рекомендаций не отдают явного предпочтения тому или иному конкретному препарату этой группы, настаивая лишь на необходимости существенного снижения уровня холестерина ЛНП и контроле за безопасностью терапии. Успех терапии статинами в этих рекомендациях однозначно связывают с достижением так называемого целевого уровня холестерина ЛНП. Для больных с высоким риском ССО таким целевым уровнем холестерина ЛНП является уровень ниже 2,5 ммоль/л (Рекомендации Европейского общества кардиологов) [7] или даже ниже 2,0 ммоль/л (Рекомендации Американской кардиологической ассоциации) [6]. Результаты последних исследований достаточно убедительно доказывают необходимость снижения уровня холестерина ЛНП у больных с очень высоким риском ССО до 1,8 и менее ммоль/л. Именно при таком уровне холестерина ЛНП, по-видимому, возможно не просто замедление роста атеросклеротической бляшки, но и ее регресс [5].

Если принять на веру, что между разными статинами нет принципиальных качественных различий, то наличие между ними количественных различий очевидно. Поэтому достижение целевых цифр холестерина ЛНП, особенно у больных с высоким риском ССО, может обеспечить не любой препарат этой группы, особенно при использовании недостаточных доз. В тех случаях, когда назначенный препарат не дает желаемого эффекта, для достижения целевого уровня холестерина ЛНП рекомендуют разные подходы.

1. Использовать те же препараты, но в максимально разрешенных дозах (например, симвастатин в дозе 80 мг).
2. Использовать статины с более выраженным гиполипидемическим действием (аторвастатин, розувастатин), а при отсутствии достаточного эффекта – увеличивать и их дозу до максимально возможной (аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг).
3. Комбинировать статины в обычных дозах с гиполипидемическими препаратами других групп, в первую очередь – блокаторами обратного всасывания холестерина в тонкой кишке (эзетимиб). Можно также комбинировать статины с препаратами никоти-

новой кислоты (хотя в настоящее время в России нет ни одного препарата никотиновой кислоты пролонгированного действия) или с фибратами (при использовании этой комбинации достаточно высок риск побочных эффектов, поэтому ее надо назначать с осторожностью). При использовании любого из этих препаратов врач сталкивается с проблемой стоимости лечения. В связи с этим нельзя не упомянуть о проблеме использования скопированных препаратов (дженериков).

Дженерик или оригинальный препарат?

Под дженериком понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. его копию), содержащий то же действующее вещество, что и оригинальный препарат [10]. Иногда под дженериком понимают препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью оригинальный с оригинальным [11]. Однако на практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается не очень часто. Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату используют данные фармацевтической эквивалентности (как правило, изучают лишь некоторые ее показатели), а также данные фармакокинетической эквивалентности.

Существует несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия [10, 12].

Количество дженериков статинов в России растет стремительно (лишь розувастатин пока не имеет дженериков). К сожалению, объективная информация о реальной эффективности и безопасности этих препаратов крайне скупа. Нам неизвестны данные о биоэквивалентности большинства зарегистрированных дженериков статинов (хотя, по существующим правилам, такие данные необходимы). Подавляющее большинство исследований, в которых изучалось клиническое действие этих препаратов, являются несравнительными и нерандомизированными [13, 14].

Мы проанализировали ситуацию с доказательной базой эффективности дженериков симвастатина – чаще всего назначаемого в России статина. Данные анализа отражены в табл. 1. Можно видеть, что из 19-ти зарегистрированных в России дженериков симвастатина лишь с 4-мя были проведены сравнительные рандомизированные клинические испытания, основанные на регистрации суррогатных конечных точек (динами-

ке уровня холестерина в крови). В трех исследованиях [15] не выявлено достоверных различий во влиянии оригинального симвастатина и его дженерика на уровень общего холестерина и его фракций. В одном исследовании [16] были отмечены статистически значимые различия в действии оригинального препарата и его дженерика на разные фракции холестерина. Дженерик, в отличие от оригинального препарата, не повышал уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и за счет этого существенно слабее снижал индекс атерогенности. Таким образом, между оригинальным препаратом и дженериком могут существовать не только количественные, но и качественные различия.

Рассматривая проблему дженериков статинов, можно провести аналогию с антигипертензивными препаратами. Для некоторых из них количество дженериков превысило 50 (по некоторым данным, количество зарегистрированных дженериков эналаприла составляет более 100). Немногочисленные грамотно спланированные рандомизированные исследования с дженериками антигипертензивных препаратов показывают, что если некоторые по эффективности и безопасности мало отличаются от оригинального препарата, то другие существенно уступают ему и в том, и в другом [10, 17, 18].

Назначение дженериков статинов (как и любых других препаратов) необходимо для снижения стоимости проводимого лечения. Однако предпочтение надо отдавать только тем из них, для которых представлены данные доклинических испытаний (в первую очередь, данные биоэквивалентности). Помимо этого, обязательно проведение сравнительных рандомизированных клинических исследований с регистрацией суррогатных конечных точек (содержание липидов в крови) и оценкой безопасности терапии (регистрацией уровня печеночных ферментов и КФК).

Заключение

В настоящее время нет альтернативы использованию гиполипидемических препаратов вообще и статинов в частности как стратегической линии борьбы с атеросклерозом и его осложнениями. Главной задачей является широкое внедрение этих препаратов в повседневную клиническую практику. Выбор препаратов данного класса велик, однако четкий ориентир – достижение целевых цифр уровня липидов крови и безопасность терапии – облегчает задачу врача. Назначение препаратов-дженериков оправданно лишь тогда, когда имеются реальные доказательства их эквивалентности оригинальному препарату.

Литература

1. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602):1829-39.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
3. Pitt B., Waters D., Brown W. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
4. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
5. Nissen E., Nicholls S., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13):1556-65.
6. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116(23):2762-72.
7. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.
8. Pedersen T., Faergeman O., Kastelein J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for coronary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(19):2437-45.
9. Cannon C., Braunwald E., McCabe C. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваск тер профилактикт* 2004;(4):77-82.
11. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003;(3):103-4.
12. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Ремедиум* 2003;(7-8):4-9.
13. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология* 2003;(5):42-7.
14. Ольбинская Л.И., Данилогорская Ю.А. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты лечения дислипидемий оригинальными и генерическими статинами. *Тер арх* 2003;(12):47-50.
15. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: помогут ли дженерики? *Рационал фармакотер кардиол* 2006;(2):49-54.
16. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *РМЖ* 2003;11:1088-92.
17. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профилактикт* 2003;(2):33-7.
18. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рационал фармакотер кардиол* 2005;(1):13-8.