

Эффективность и безопасность воспроизведенного препарата розувастатина «Мертенил» по данным клинических исследований

Суджаева О.А.

РНПЦ «Кардиология», Минск

Sujayeva V.A.

Republican Scientific Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

Efficiency and safety of the generic rosuvastatin according to clinical studies data

Резюме. Приведен обзор, посвященный гиполипидемической эффективности розувастатина, а также нелипидным, так называемым плейотропным эффектам статинов. Отдельно рассмотрен вопрос показаний, противопоказаний, частоты развития побочных эффектов при приеме розувастатина. Приведены результаты клинических исследований, посвященных воспроизведенному препарату розувастатина «Мертенилу» производства ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия).

Ключевые слова: розувастатин, генерик, Мертенил, плейотропный эффект, гиперлипидемия, острый коронарный синдром.

Summary. The review devoted to hypolipidemic efficiency of rosuvastatin is provided in article, and also to not lipid, so-called, pleiotropic effects of statins were considered. The questions of indications, contraindications, frequencies of development of side effects of rosuvastatin are separately considered. Results of the clinical trials devoted to the generic rosuvastatin produced «Gedeon Richter» (Hungary) called Mertenil are given.

Keywords: rosuvastatin, generic, Mertenil, pleiotropic effect, hyperlipidemia, acute coronary syndrome.

Статины используются в клинической практике с 1980-х гг. и к настоящему времени они зарекомендовали себя как ведущее средство первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Эпидемиологические исследования показали, что повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) является одним из наиболее мощных факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их

осложнений [30]. Метаанализ 10 масштабных исследований, включавших около 80 тыс. пациентов, показал, что статины, уменьшая содержание ЛПНП, обеспечивают снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 27%, инсультов – на 18%, общей смертности – на 15% [30].

По мере накопления опыта использования статинов у различных категорий пациентов выявлялись

данные о положительных эффектах препаратов этой группы, не связанных напрямую с гиполипидемическим действием. Эта группа нелипидных эффектов получила название плейотропных (от греч. *πλείων* – «больше» и *τρέπειν* – «поворачивать, превращать») – явление множественного действия.

Среди нелипидных эффектов статинов обращают на себя внимание уменьшение эндотелиальной дисфункции, снижение тромбогенного потенциала крови, влияние на выраженность воспалительного процесса, улучшение микрореологических свойств эритроцитов, снижение активности свободнорадикального окисления [3]. Вышеописанные плейотропные эффекты проявляются в течение нескольких часов – нескольких суток от момента приема статинов, способствуют снижению воспаления в атеросклеротической бляшке при остром коронарном синдроме (ОКС), уменьшая ее уязвимость, что обуславливает их клиническую эффективность у данной категории пациентов [17].

При более длительном (в течение 1–2 лет) постоянном приеме статинов появляются значимые морфофункциональные изменения в коронарных, церебральных и других артериях, уменьшаются темпы прогрессирования атеросклероза, а

также отмечается частичный регресс имевшихся атеросклеротических бляшек. Уменьшение выраженности атеросклеротического процесса имеет солидную доказательную базу по данным инструментальных методов исследования.

Для относительно недавно появившегося на рынке Республики Беларусь розувастатина в рамках программы GALAXY [32] три исследования посвящены изучению динамики атеросклероза с привлечением инструментальных методов исследования – внутрисосудистого ультразвука (ASTEROID) [27], ультразвуковой (УЗ) доплерографии (METEOR) [19] и ядерно-магнитного резонанса (ORION) [35].

Наиболее выраженный эффект от приема статинов с целью вторичной профилактики наблюдается в группах высокого и очень высокого риска – у лиц с документированным поражением коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), операции на сердце и сосудах, а также у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и нарушением функции почек [30]. Для уменьшения частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и в первую очередь смерти по кардиальным причинам непрерывный прием статинов должен продолжаться от 4 лет и более [30].

Весьма важными являются также некардиальные эффекты статинов. У пациентов с системной красной волчанкой отмечается уменьшение воспалительного процесса, диагностируемого по уровню С-реактивного белка (СРБ) [3]. У лиц с гиперлипидемией на фоне приема статинов снижается риск развития открытоугольной глаукомы, которая рассматривается как оптическая форма нейропатии [34].

Пока еще малознакомый в Республике Беларусь розувастатин относится к группе ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы третьего поколения. В ряде исследований было показано клиническое преимущество розувастатина над симвастатином и аторвастатином. Причем преимущество становится значимым при продолжительности лечения не менее 9 месяцев [11]. Имеются также данные о более низкой смертности от всех причин среди пациентов, принимавших розувастатин, по сравнению с получавшими статины из других групп [11].

Статины разделяют на естественные (симвастатин, ловастатин, правастатин) и синтетические (аторвастатин, церивастатин, флувастатин, розувастатин) [7]. Несмотря на различия в химическом строении и путях метаболизма все статины имеют сходный механизм действия — ча-

стичное обратимое ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к снижению скорости синтеза холестерина в клетках печени. В плазме уменьшается содержание липопротеидов, содержащих Апо-В и Апо-Е белки (ЛПНП и триглицериды (ТГ) [7].

Помимо влияния на содержание общего холестерина (ОХ), ЛПНП и ТГ, розувастатин способствует повышению содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также снижению содержания аполипопротеина В (Апо-В) и повышению уровня аполипопротеина А-1 (АпоА-1).

Розувастатин проявляет высокую афинность к активному центру ГМГ-КоА-редуктазы, что обуславливает его наибольшую (по сравнению с другими статинами гиполипидемическую эффективность. Кроме того, розувастатин существенно менее липофилен, чем другие статины, что определяет его более низкую миотоксичность [7].

Наибольшее гиполипидемическое действие розувастатина по сравнению с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы было доказано в исследовании STELAR, где розувастатин в разных дозировках сравнивался с аторвастатином, правастатином и симвастатином [22].

Терапевтический эффект развивается в течение 1 недели после начала приема розувастатина, через 2 недели достигается 90%

максимально возможного эффекта, а через 4 недели достигается максимально возможный эффект, который поддерживается на достигнутом уровне при длительном приеме препарата.

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови определяется приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность розувастатина составляет около 20%. Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%), более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

У розувастатина максимальный в группе ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы период полувыведения из плазмы крови – 19 ч, что позволяет ему наиболее длительно блокировать активность данного фермента. Гиполипидемическое действие, а также частота и выраженность побочных эффектов увеличиваются дозозависимо.

Показания для назначения розувастатина:

1. Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии) или смешанная дислипидемия (тип IIb), как дополнение

к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, уменьшение массы тела) недостаточны.

2. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия, как дополнение к диетотерапии и другим методам липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда такая терапия недостаточно эффективна.

3. Профилактика ССЗ – для снижения риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых нарушений у взрослых пациентов с повышенным риском развития ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), низкий уровень ЛПВП, повышенный уровень СРБ, курение и наличие в семейном анамнезе раннего развития ИБС).

4. Лечение атеросклероза – с целью замедления или отсрочки прогрессирования заболевания у пациентов, которым показана липидснижающая терапия.

Классификация липидных нарушений, основанная на изменении профиля липопротеинов плазмы при их электрофоретическом разделении или ультрацентрифугировании, была разработана Дональдом Фредриксоном в 1965 г. [20], она принята ВОЗ в качестве международной стандартной номенклатуры гиперлипидемий (см. таблицу).

Таблица. Классификация гиперлиппротеинемий по Фредриксону

Гипер-липо-проте-инемия	Синоним	Этиология	Выявляемое нарушение	Лечение
Тип I	Первичная гиперлипотеинемия, наследственная гиперхиломикронемия	Пониженная ЛПЛ или нарушение активатора ЛПЛ – Апо-С ₂	Повышенные ХМ	Диета
Тип IIa	Полигенная гиперхолестеринемия, наследственная гиперхолестеринемия	Недостаточность ЛПНП-рецептора	Повышенные ЛПНП	Статины, никотиновая кислота
Тип IIb	Комбинированная гиперлипидемия	Снижение ЛПНП-рецептора и повышенный Апо-В	Повышенные ЛПНП, ЛПОНП и ТГ	Статины, никотиновая кислота, гемфиброзил
Тип III	Наследственная дисбета-липопротеинемия	Дефект Апо-Е (гомозиготы Апо-Е 2/2)	Повышенные ЛППП	Преимущественно гемфиброзил
Тип IV	Эндогенная гиперлипемия	Усиленное образование ЛПОНП и их замедленный распад	Повышенные ЛПОНП	Преимущественно никотиновая кислота
Тип V	Наследственная гипертриглицеридемия	Усиленное образование ЛПОНП и пониженная липопротеинлипаза	Повышенные ЛПОНП и ХМ	Никотиновая кислота, гемфиброзил

П р и м е ч а н и е. Обозначения:

ЛПЛ – липопротеинлипаза;

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности;

ХМ – хиломикроны.

Противопоказания для назначения розувастатина:

1. Гиперчувствительность к розувастатину или любому из вспомогательных веществ препарата (лактоза, галактоза).

2. Заболевания печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии, со стойким повышением активности печеночных трансаминаз,

а также повышением уровня любой трансаминазы в плазме крови более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН).

3. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

4. Пациенты с миопатией.

5. Пациенты, одновременно принимающие циклоспорин.

6. Период беременности и кормления грудью.

7. Фертильный возраст у женщин, не использующих контрацепцию.

8. Наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Розувастатин принимают внутрь один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Рекомендовано назначение препарата в начальной дозе 5 или 10 мг внутрь один раз в сутки как пациентам, которые ранее не принимали статины, так и лицам, которые принимали подобные препараты. При выборе начальной дозы необходимо принимать во внимание исходную концентрацию ОХ и ЛПНП, риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, вычисляемый с помощью шкалы SCORE [30], а также потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно корригировать дозу препарата. Титрование препарата до максимальной дозы 40 мг необходимо проводить у лиц с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также с семейной гиперхолестеринемией, у которых применение в дозе 20 мг не привело к достижению целевого уровня ЛПНП. Для пациентов в возрасте старше 70 лет рекомен-

довано назначение препарата в начальной дозе 5 мг.

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени коррекции дозы розувастатина не требуется. Для пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина <60 мл/мин) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг. Пациентам с почечной недостаточностью средней тяжести назначение препарата в дозе 40 мг противопоказано.

Рекомендуемая начальная суточная доза для больных с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии, составляет 5 мг, максимальная суточная доза – 20 мг. Назначение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

По данным многочисленных многоцентровых исследований, посвященных безопасности использования розувастатина, доля пациентов, прекративших применение препарата в связи с развитием побочных реакций, составила <4% общего количества получавших лечение и существенно не отличается от описанных для других статинов [2].

Спорным вопросом при лечении статинами остается их влияние на почки. При приеме розувастатина отмечали протеинурию, преимущественно канальцевого происхождения. Изменения содержания белка в моче были выявлены у <1% пациен-

тов, принимавших 10 и 20 мг розува-статина, и примерно у 3% больных, принимавших препарат в дозе 40 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. Следует отметить также, что наличие протеинурии при приеме розува-статина не было предиктивным в отношении развития почечной патологии. Частота развития протеинурии на фоне приема розува-статина существенно не отличалась от таковой при терапии другими ста-тинами [7]. У некоторых пациентов, проходивших курс лечения розува-статином, отмечали гематурию, но частота возникновения таких случаев очень низкая.

Наиболее широко известными побочными эффектами, лимитирующими инициацию терапии статинами даже в тех случаях, когда это крайне необходимо (например, при ОКС и СД 2-го типа), является их действие на скелетные мышцы. Среди описанных серьезных мышечных побочных эффектов статинов отмечаются миалгия, миопатия, миозит и в редких случаях – рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточности или без нее. В связи с этим весьма впечатляют результаты голландского исследования PHARMO 2006 г. Сопоставлялись три когорты пациентов: 10 147 человек принимали розува-статин не менее 1 года, 37 396

больных принимали другие статины, 99 935 человек статинов не принимали. Частота развития миопатии составила 0,03 случая при наблюдении за 1000 пациентов в течение 1 года, а рабдомиолиз вообще не встречался. Увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) >3 раз и креатинфосфокиназы (КФК) >10 раз от ВГН было менее 0,2% в группе розува-статина и сравниваемых статинов, т.е. крайне редко. Миопатия с повышением уровня КФК более 10 раз от ВГН в сочетании с болью в мышцах во всех группах не превышала 0,03% [2]. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития рабдомиолиза на фоне приема розува-статина в пост-маркетинговый период была самой высокой при применении препарата в дозе 40 мг.

К факторам, повышающим риск развития миопатии, относятся: возраст старше 70 лет, хрупкое телосложение, женский пол, нарушения функции печени и почек, гипотиреоз, индивидуальный или семейный анамнез заболеваний мышц, наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, злоупотребление алкоголем, одно-временный прием фибратов [29]. У таких пациентов следует осуществлять контроль КФК. Лечение прекращают, если уровень КФК >5 раз

превышает ВГН. Если симптомы регрессируют и активность КФК возвращается к нормальному уровню, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина в минимальных дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии клинических проявлений нецелесообразен. Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузках, вызывающих повышение уровня КФК, поскольку это может затруднить интерпретацию результатов. При повышении КФК до начала терапии более чем в 5 раз относительно ВГН через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Если повторное измерение подтверждает исходный показатель КФК (в 5 раз выше верхней границы нормы), терапию статинами начинать не следует [31].

У пациентов, получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азоловые противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики, было выявлено увеличение числа случаев миозита и миопатии. Поэтому назначение розувастатина в комбинации с гемфибросилом не рекомендуют. Необходимо тщательно оценить соотношение риска и

возможной пользы при одновременном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах. Пациентам, одновременно получающим фибраты, противопоказано назначение розувастатина в дозе 40 мг.

Еще одним широко обсуждаемым побочным действием розувастатина является влияние на печень или то, что под этим понимают. Выше было отмечено, что частота документированного повышения уровня печеночных ферментов невысока, однако страх развития такого рода побочных эффектов неистребим как среди пациентов, так и среди врачей. В связи с этим весьма актуальны результаты исследований розувастатина при различных патологических состояниях гепатобилиарной системы. В частности, получены свидетельства положительных эффектов препарата на состояние метаболических процессов в печени при развитии холестаза [28]. В литературе имеются также данные небольших клинических исследований, свидетельствующие в пользу применения розувастатина у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и дислипидемией [26].

В работе А.Т. Абдрашитовой и соавт. установлено, что темп старения у лиц, работающих на газодобывающем производстве, ускорен по сравнению с другими работниками

[1]. Это может быть связано с неблагоприятным влиянием сероводорода на организм человека, приводящим к развитию тканевой гипоксии, стимулирующей выделение провоспалительных цитокинов и активацию апоптоза. Выявлено достоверное снижение концентрации белка р53 (индуктор апоптоза), интерлейкина 8 (провоспалительный цитокин) и темпа старения на фоне лечения розувастатином в дозе 5 мг/сут в течение 1,5 лет. Подобная низкодозовая терапия розувастатином предлагается в качестве гепатопротекторной у лиц, занятых на газодобывающем производстве [1].

Частота сообщений о серьезных побочных реакциях, связанных с поражением печени (проявляющихся в основном повышением активности печеночных трансаминаз), по известным данным постмаркетинговых исследований, была выше при приеме препарата в дозе 40 мг.

Таким образом, прямые доказательства возможного развития тяжелого поражения печени у пациентов, принимающих статины, отсутствуют.

Печеночный фермент (АЛТ) определяют перед началом лечения, через 8 недель от начала терапии и после каждого изменения дозы. В дальнейшем при получении уровня АЛТ, менее чем в 3 раза превышающего ВГН, контролировать АЛТ нужно один раз в год. Если значение

АЛТ превышает ВГН в 3 раза и более, можно продолжить прием статинов с последующим контролем через 4–6 недель или прекратить прием препаратов. Продолжить их прием можно после нормализации значения АЛТ.

Также широко обсуждаемым вопросом при использовании статинов является их влияние на нервную ткань, учитывая липофильность препаратов этой группы. В исследованиях [24, 25] установлено, что назначение статинов может приводить к некоторому снижению когнитивной функции. В то же время по данным [21, 30] у пожилых пациентов при длительном приеме статинов, напротив, отмечается улучшение когнитивной функции, а по данным [18] использование статинов у лиц с диагностированной деменцией, в том числе у лиц с болезнью Альцгеймера, может уменьшать скорость прогрессирования когнитивной дисфункции.

Все вышеперечисленные данные об эффективности и безопасности розувастатина были получены, как правило, при использовании оригинального лекарственного средства. Проведение масштабных исследований – процесс длительный и затратный: 80% стоимости оригинального препарата составляет стоимость исследований его эффективности и безопасности лишь 20% стоимости – это стоимость синтеза лекарственного вещества [15]. Поэтому

во всем мире с каждым годом растет число воспроизведенных лекарственных средств, так называемых генериков.

Генерик (англ. generic – родовой, непатентованный) – это лекарственный препарат с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью с оригиналом, т.е. лекарственное средство, имеющее такой же состав действующих веществ, лекарственную форму и эффективность, как и оригинальный препарат, но не обладающее патентной защитой. Генерические препараты могут отличаться от оригинальных по составу вспомогательных веществ.

Необходимое требование для продажи генериков – доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность с оригиналом.

Фармацевтическая эквивалентность предполагает содержание одних и тех же активных субстанций в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме; соответствие требованиям одних и тех же или сходных стандартов [15]. Биоэквивалентность – это эквивалентность скорости и степени всасывания оригинала и генерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма. Терапевтическая эквивалентность предполагает одинаковый клини-

ческий эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями в инструкции [15].

Таким образом, генерик эквивалентен оригинальному препарату, если он содержит ту же активную субстанцию и обладает такой же эффективностью и безопасностью по результатам клинических исследований, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены.

Сравнительное исследование эквивалентности генериков оригинальному лекарственному средству должно проводиться по правилам GCP (надлежащая клиническая практика) и должно быть независимым; многоцентровым; рандомизированным; контролируемым; длительным (средняя продолжительность приема лекарственного средства); с жесткими конечными точками (смерть, инфаркт, инсульт).

К сожалению, такого рода исследования выполнены только для единичных генериков. В связи с этим к моменту выхода генерических препаратов на фармацевтический рынок зачастую отсутствует информация об их клинической эффективности.

Генерический препарат розувастатина «Мертенил» (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) является приятным исключением из общего прави-

ла. Данное лекарственное средство недавно появилось на рынке Республики Беларусь, однако с Мертенилом проведено большое количество клинических исследований, свидетельствующих не только о его гиполипидемической эффективности, безопасности, но и о наличии плейотропных эффектов. Другими словами, для Мертенила доказана не только фармацевтическая и биологическая эквивалентность с оригинальным лекарственным средством, но и терапевтическая эквивалентность.

В 2012 г. в Беларуси проведено исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственного средства «Мертенил» по сравнению с лекарственным средством «Крестор» у пациентов с первичной гиперлипидемией [14]. Установлено, что при постоянном приеме Мертенила в дозе 10 мг в течение 12 недель и Крестора в такой же дозе снижение содержания ЛПНП имеет место у 46,7 и 42,6% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Через 12 недель лечения в группе Мертенила целевого уровня ЛПНП достигли 82% пролеченных, в группе Крестора – 71% ($p > 0,05$). Таким образом, у пациентов с первичной гиперхолестеринемией лекарственное средство «Мертенил» в суточной дозе 10 мг при 12-недельном приеме по клинико-лабораторной эффективности

сопоставимо с оригинальным лекарственным средством «Крестор». Побочных реакций со стороны лабораторных показателей (повышение уровня аспартатаминотрансферазы, КФК) не зарегистрировано ни в группе Мертенила, ни в группе Крестора. Ни один из пациентов не прекратил приема по причинам, связанным с безопасностью терапии исследуемыми препаратами [14].

Среди плейотропных эффектов немаловажным является влияние статинов на показатели воспаления. В клиническом исследовании TIGER, проведенном у 2564 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет, использовался воспроизведенный препарат розувастатина производства ОАО «Гедеон Рихтер» Xeter (под таким названием Мертенил продается в Венгрии). У лиц, имеющих кроме дислипидемии, АГ, СД 2-го типа или метаболический синдром, исследовалась динамика высокочувствительного СРБ (hs-СРБ), который является высокоинформативным маркером развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании генерический препарат розувастатина назначался в дозе 10–40 мг в течение 6 мес. Эффективность препарата оценивалась по достижению целевого уровня липидов, изменению уровня hs-СРБ, безопасность препарата оценивалась по изменению уровня АЛТ, КФК, а также

клинически – по появлению болей в мышцах [23].

Установлено, что за 6 мес. приема генерического розувастатина производства ОАО «Гедеон Рихтер» повышение уровня АЛТ зарегистрировано в 2,4% случаев, повышение КФК – в 0,2% случаев, 12 пациентов пожаловались на боли в мышцах, у 15 человек из 2564 препарат был отменен из-за побочных эффектов. Госпитализация для лечения побочных эффектов не потребовалась ни в одной из выше-описанных ситуаций.

К концу 6-го месяца приема препарата целевого уровня ОХ <4,5 ммоль/л достигли 52,2% пациентов, целевого уровня ЛПНП <2,5 ммоль/л – 54,3% включенных в исследование. Снижение содержания ТГ <1,7 ммоль/л имело место у 53,3% пациентов. В среднем по группе наблюдалось достоверное снижение уровня ОХ, ЛПНП через 6 мес. приема препарата по отношению к исходному уровню. Уровень hs-СРБ снизился на 40,5%. Кроме того, на фоне приема генерического розувастатина отмечался достоверный рост уровня ЛПВП и снижение содержания ТГ в среднем по группе. Таким образом, генерический препарат розувастатина показал себя как эффективный и безопасный у лиц с АГ и нарушениями углеводного обмена [23].

Целью клинического исследования «Стрела» была оценка влияния

Мертенила на показатели микроциркуляции и функцию эндотелия у пациентов с АГ высокого риска в сравнении с аторвастатином. В качестве методов исследования использованы контурный анализ пульсовой волны с применением фотоплетизмографического метода, проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба) и конъюнктивальная биомикроскопия. Установлено, что у пациентов с АГ и дислипидемией имеются повышение жесткости сосудистой стенки и патология микроциркуляторного русла. На фоне терапии статинами выявлено уменьшение жесткости сосудов, улучшение параметров микроциркуляции уже через 5 недель приема, несколько более выраженное в группе Мертенила по сравнению с аторвастатином [5, 6].

Группой профессора О.В. Константинова из Медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург) проведено исследование эффективности Мертенила у лиц с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией. В частности, перевод пациентов с терапии оригинальным розувастатином на лечение Мертенилом в одинаковой дозировке не вызвал значимых изменений в липидном спектре крови и оказался безопасным (уровни печеночных ферментов и КФК не повышались). Кроме того, стоимость годового лечения Мертенилом оказалась в 2

раза ниже, чем стоимость терапии оригинальным препаратом розувастатина [13].

Выше было отмечено, что прием розувастатина в дозе 40 мг сопряжен с одной стороны, с усилением его гиполипидемического действия, с другой стороны – с повышением риска развития побочных эффектов. В связи с этим представляются весьма ценными результаты исследования с Мертенилом «40 × 40», основной целью которого была оценка его эффективности и безопасности в высшей суточной дозе 40 мг у лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска, которые не достигли целевых уровней ЛПНП на фоне текущей терапии статинами. Включенные в исследование принимали ранее аторвастатин – 18 (45%) из 40 обследованных, еще 10 пациентов ранее лечились симвастатином, 12 – розувастатином в других дозах. При переводе пациентов с текущей терапии статинами на лечение Мертенилом в дозе 40 мг/сут без титрования дозы достигнуто дополнительное снижение ЛПНП на 22,4%, в результате чего значительно увеличилась доля лиц с целевым значением уровня ЛПНП [9, 16].

Патогенетическая обоснованность использования статинов при ОКС излагалась ранее. Положительные данные получены в исследованиях С.Р. Cannon (2004) для правастатина и аторвастатина, для

симвастатина – в исследовании SEARCH [4]. Однако даже оригинальный препарат розувастатина изучен при данной патологии недостаточно – в рамках проекта GALAXY в исследовании LUNAR сравнивалось влияние розувастатина в дозе 20 и 40 мг и аторвастатина в дозе 80 мг у лиц с ОКС. Установлено, что розувастатин в дозе 40 мг по сравнению с аторвастатином в дозе 80 мг способствовал более выраженному снижению уровня ЛПНП, повышению содержания ЛПВП и в целом оказывал более благотворное действие на липидный спектр [4].

Тем не менее генерический препарат розувастатина Мертенил также имеет клинический опыт использования у лиц с ОКС. Мертенил в дозе 20 мг/сут назначался пациентам, госпитализированным в палату интенсивной терапии с предположительным диагнозом ОКС, сразу после первичного забора крови для определения липидного спектра. Через 2 недели на фоне приема Мертенила в дозе 20 мг уровень ЛПНП снизился на 46,3% ($3,79 \pm 1,01$ до $1,95 \pm 0,75$ ммоль/л). При этом ни в одном случае не было зарегистрировано повышение уровня АЛТ >3 раз от ВГН и/или КФК >10 раз от ВГН [4].

При назначении Мертенила в суточной дозе 40 мг на 1–2-е сутки после развития ОКС уже через 1 месяц

постоянного приема выявлено снижение ОХ на 43,5%, ЛПНП – на 59,1%, ТГ – на 32,5%, значимой динамики ЛПВП не наблюдалось. При этом выявлено существенное уменьшение ишемии миокарда и ее эквивалентов по данным суточного мониторинга ЭКГ (СМЭКГ), позитивное влияние в отношении ремоделирования левого желудочка, улучшение систолической и диастолической функции миокарда по данным УЗИ сердца, клинически – уменьшение выраженности постинфарктной стенокардии, т.е. более благоприятная динамика функционального состояния системы кровообращения, чем у лиц, не принимавших Мертенил. Но самым главным является доказанное снижение летальности от ИМ: в группе Мертенила в течение месяца от рецидива ИМ умер один пациент из 31, а в группе больных, не принимавших Мертенил, от рецидива ИМ умерли 3 человека из 47 включенных в исследование. Несмертельный рецидив ИМ развился у 2 пациентов, принимавших Мертенил, и у 5 – из группы без Мертенила. Таким образом, суммарная частота смерти, рецидива ИМ, постинфарктной стенокардии была ниже на 8,3% у пациентов, принимавших Мертенил [8].

Мертенил даже в дозе 10 мг оказался высокоэффективным не только в остром периоде ИМ, но и

при включении его на этапе постстационарной реабилитации в течение 6 мес. после ИМ [10]. У лиц, принимавших Мертенил, через 6 мес. после ИМ отмечалась более высокая толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрической пробы, были менее выраженными ишемические изменения по сравнению с нелеченными Мертенилом. По данным СМЭКГ у принимавших Мертенил наджелудочковая эктопическая активность была меньше, чем у не принимавших препарат. По данным УЗИ сердца в группе Мертенила наблюдалось менее выраженное ремоделирование миокарда, размеры левого предсердия и диастолическая дисфункция были меньше, чем при отсутствии Мертенила [10].

Таким образом, к настоящему моменту накоплено достаточно данных пилотных исследований, в которых независимыми научными группами изучались возможности воспроизведенного препарата розувастатина «Мертенил» в дозе 10–40 мг. Получены убедительные доказательства не только высокой гиполипидемической эффективности Мертенила, но и его хорошей переносимости и безопасности у разных категорий пациентов, а также наличия у генерика плейотропных эффектов, свойственных оригинальному лекарственному

средству. Мертенил изучен также у такой сложной категории пациентов, как лица с ОКС и перенесшие ИМ. Все вышеизложенное свидетельствует о высокой клинической эффективности данного генерического лекарственного средства и позволяет рекомендовать его к более широкому использованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрашитова А.Т., Панова Т.Н., Белолаленко И.А. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (4). – С. 447–451.
2. Аронов Д.М. // Справ. поликлин. врача. – 2008. – № 2. – www.consilium-medicum.com/handbook/article/17230.
3. Бозина Е.Э., Кляшева Ю.М., Кляшев С.М. и др. // Fundamental Research. – 2013. – N 5. – P. 46–49.
4. Глязевский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 4. – С. 3–13.
5. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В. и др. // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С. 103–106.
6. Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 157–163.
7. Задионченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. // Рус. мед. журн. – 2011. – № 12. – С. 772–778.
8. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и др. // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 5. – С. 85–89.
9. Зубарева М., Рожкова Т., Горнякова М. и др. // Врач. – 2012. – № 12. – С. 61–65.
10. Иванов А., Ростоккая В., Эльгардт И. // Врач. – 2011. – № 11. – С. 25–27.
11. Киселев А.Р., Шварц В.А. // Рус. мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 1–5.
12. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаварова Е.К. // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 105–112.
13. Константинов В.О. // Справ. поликлин. врача. – 2012. – № 2. – С. 7–12.
14. Пристром А.М., Самоходкина С.В., Крейтер М.Л. и др. // Мед. новости. – 2013. – № 3. – С. 51–56.
15. Тарловская Е.И. // Рус. мед. журн. – 2008. – № 5. – С. 333–337.
16. Ухолькина Г.Б. // Рус. мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 1–6.
17. Barclay L., Vega C. // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 611–616.
18. Brass L.M., Alberts M.J., Sparks L. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97 (suppl. 8A). – P. 86C–89C.
19. Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 1344–1353.
20. Frederickson D.S., Lee R.S. // Circulation. – 1965. – Vol. 31. – P. 321–327.
21. Golomb B.A. // Expert Opin. Drug Saf. – 2005. – Vol. 4. – P. 389–397.
22. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.
23. Kekes E., Csaszar A. // Cardiologia Hungarica. – 2012. – Vol. 42. – P. 61–67.
24. King D.S., Wilburn A.J., Wofford M.R. et al. // Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 23. – P. 1663–1667.
25. Muldoon M.F., Ryan C.M., Sereika S.M. et al. // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117. – P. 823–829.
26. Nakahara T., Hyogo H., Kimura Y. et al. // Hepatol. Research. – 2012. – Vol. 42, N 11. – P. 1065–1072.
27. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahy I. et al. // JAMA. – 2006. – Vol. 295, N 13. – P. 1556–1565.
28. Olteanu D., Nagy A., Dudea M. et al. // J. Physiol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 63, N 5. – P. 483–496.
29. Omar M.A., Wilson J.P., Cox T.S. // Ann. Pharmacother. – 2001. – Vol. 35. – P. 1096–1107.
30. Perk J., Backer G.D., Gohlke H. et al. // EHJ. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
31. Reiner Z., Catapano A., Backer G.D. et al. // EHJ. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
32. Schuster H. // Cardiovasc. Ther. – 2007. – Vol. 5, N 2. – P. 177–193.
33. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 60. – P. 1623–1630.
34. Stein J.D., Newman-Casey P.A., Talvar N. et al. // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119. – P. 2074–2081.
35. Underhill H.R., Yuan Ch., Zhao X.-Q. et al. // Am. Heart. J. – 2008. – Vol. 1. – P. e1–e8.