

ДЖЕНЕРИКИ СТАТИНОВ: СООТНОШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

В.П. Воронина, А.А. Серажим, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич*, С.А.Шальнова

Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий.
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Дженерики статинов: соотношение эффективности и безопасности

В.П. Воронина, А.А. Серажим, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич*, С.А.Шальнова

Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Акцентируют внимание на необходимости применения статинов в целях первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматривают вопрос о возможности рационального выбора между оригинальным препаратом или дженериком с учетом эффективности и побочного действия.

Ключевые слова: первичная профилактика, статины, дженерик, оригинальный препарат.

РФК 2009;(6):59-62

Statin generics: efficacy and safety ratio

V.P. Voronina, A.A. Serazhim, A.V. Zagrebelnyi, S.Yu. Martsevich*, S.A. Shalnova

Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Statin usage for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is focused. Rational choice between original and generic drugs is discussed taking into account efficacy and safety ratio.

Key words: primary prevention, statins, generic, original drug

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):59-62

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

В течение многих лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во многих экономически развитых странах, в том числе и в России. Смертность от ССЗ составляет более 55% от общей смертности. Проблему предупреждения смертности от ССЗ в значительной степени решает профилактика, т.е. действие, направленное на предупреждение событий [1]. Факторы, наличие которых свидетельствует о высокой вероятности развития заболеваний, называются факторами риска. Эффективная коррекция факторов риска способна в значительной степени предотвратить развитие ССЗ и их осложнений [2].

В зависимости от того, на каком этапе осуществляется проведение мероприятий, выделяют различные уровни профилактики.

Первичная профилактика предупреждает само возникновение болезни, устраняя ее причины. Однако основные причины большинства ССЗ до сих пор неясны, поэтому первичная профилактика в кардиологии направлена на борьбу с факторами риска этих заболеваний. Первичная профилактика может быть направлена как на определенные группы людей, имеющих отдельные факторы риска или их набор, т.е. имеющих высокий риск ССЗ и их осложнений, так и на все население в целом [3].

Для осуществления вторичной профилактики необходимо выявлять уже заболевших людей (в том чис-

ле и лиц с доклиническими признаками заболевания). Обязательным этапом профилактики является идентификация не распознанного ранее заболевания или фактора риска. Факторы риска подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые.

Наиболее часто причиной смерти становятся осложнения ишемической болезни (ИБС), в том числе инфаркт миокарда, и острые нарушения мозгового кровообращения, в основе которых лежит прогрессирующий атеросклероз. Одними из общепризнанных модифицируемых факторов риска являются показатели липидного профиля крови. Нарушение липидного обмена играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза. Нормализация показателей липидного профиля предупреждает развитие новых случаев ССЗ и замедляет развитие их осложнений.

В ряде эпидемиологических исследований было продемонстрировано, что более низкий уровень холестерина (ХС) ассоциируется с более низким уровнем смертности, в первую очередь от ИБС.

Так как чаще всего не удается скорректировать дислипидемию диетой с низким содержанием животных жиров, с середины XX века для снижения уровня ХС пытались применять лекарственные препараты самого различного механизма действия, такие как эстрогены, никотиновая кислота, фибраты и препараты, тормозящие всасывание жиров в кишечнике. Однако результаты исследований по данным препаратам

дали неоднозначный результат как в плане влияния на отдаленный прогноз болезни, так и в плане безопасности использования самих препаратов.

В конце XX века в клиническую практику широко внедряются статины, которые в целом хорошо переносятся больными и демонстрируют способность влияния на показатели смертности. Это было доказано в ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований. Первым исследованием, продемонстрировавшим роль статинов в первичной профилактике, стало исследование WOSCOPS [4]. Назначение правастатина в дозе 40 мг, в течение 5 лет значительно снижало риск смерти от ИБС и нефатального инфаркта миокарда, и при дальнейшем наблюдении этих пациентов в течение 10 лет остаются различия в смертности от ИБС и частоте нефатального инфаркта миокарда [4].

Роль статинов во вторичной профилактике у пациентов ИБС была доказана на примере крупных многоцентровых плацебо контролируемых исследований, таких как 4S, TNT, PROVE IT-TIMI и др. Так, в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) была впервые показана возможность существенного снижения сердечно-сосудистой и общей смертности (на 42% и 30%, соответственно) у пациентов с высоким уровнем ХС, перенесших инфаркт миокарда, получающих симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки в течение 5 лет [5].

В другом крупном исследовании TNT (Treating to New Targets) продемонстрирована эффективность и безопасность длительного применения аторвастатина в дозе 10-80 мг у пациентов со стабильно протекающей ИБС при снижении ХС-ЛНП менее 2,6 ммоль/л [6].

В исследовании PROVE-TIMI 22 лечение статинами начинали в первые 10 дней после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда), причем сравнивали 2 тактики лечения - традиционную (40 мг правастатина) и более активную (80 мг аторвастатина) [7].

Таблица. Побочные эффекты статинов

Орган/система органов	Побочный эффект
Мышечная система	Миопатия; повышение уровня КФК; рабдомиолиз, сопровождающийся миоглобинурией
Печень	Боль в правом подреберье; тошнота; диарея; неалкогольная жировая болезнь печени
ЦНС	Головная боль; периферическая нейропатия

Активная тактика назначения статинов способствовала снижению уровня холестерина ЛПНП в среднем до 1,6 ммоль/л (традиционная – до 2,5 ммоль/л). При длительном наблюдении (более 2 лет) общая смертность и вероятность серьезных сердечно-сосудистых осложнений в группе активного лечения статинами оказались существенно ниже, чем в группе получавших традиционную терапию статинами [7]. Мета-анализы подтверждают, что степень снижения уровня холестерина ЛПНП должна являться главной мишенью гиплипидемической терапии, причем чем ниже его уровень, тем лучше.

На сегодняшний день нет оснований утверждать, что какой-либо из статинов обладает значительными преимуществами перед другими препаратами этого класса.

В исследовании ОСКАР у 7098 пациентов, из которых 3673 (51,8%) составили мужчины среднего возраста ($56,5 \pm 0,2$ лет) и 3425 (48,2%) – женщины $60,3 \pm 0,2$ лет, под влиянием терапии симвастатином 20 мг и аторвастатином 10 мг наблюдались практически одинаковое, статистически значимое снижение общего ХС (22,7% в обеих группах), холестерина ЛПНП (25,0% и 26,7%, соответственно) и повышение уровня ХС ЛПВП (8,3% в обеих группах). Более половины пациентов имели документированную ИБС [8].

Динамика показателей липидного спектра после 8 недель лечения статинами продемонстрировала несколько большую эффективность аторвастатина (10 мг) по сравнению с симвастатином (20 мг), однако различия статистически незначимы, за исключением уровня триглицеридов, который больше снизился под действием аторвастатина ($p < 0,0001$).

В результате лечения расчетный суммарный риск ССЗ снизился на 33,0% независимо от пола и назначаемого препарата. В группе лиц с ИБС (включались все случаи) этот показатель составил 34% ($p = 0,05$).

В ходе исследования было зарегистрировано 195 (2,7%) случаев нежелательных явлений, из которых большую часть составили нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (1,8%), изменения ферментов печени (0,4%). Мышечная слабость отмечалась у 0,2% пациентов [8].

Как видно, при приеме препаратов этого класса, как и при приеме любых лекарств, возможно появление побочных эффектов (табл.).

Все побочные эффекты описаны, в основном, при применении оригинальных препаратов, под которыми понимают «впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственные препараты (ЛП), активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок» [9; 10; 11].

Единственным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость, в которой 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества, а 80% — на его последующее экспериментальное и клиническое изучение [9; 10; 11].

Однако для многих стран с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных препаратов ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики ССЗ. Использование препаратов-дженериков помогает отчасти решить эту проблему.

Под дженериком понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, который выведен на рынок по истечении срока патентной защиты оригинального препарата (в РФ 20 лет). [9; 10; 11]. По истечении срока патента любая фармацевтическая компания может приобрести право производить свою версию оригинального препарата, т.е. дженерик.

Строгого определения понятия «дженерик» не существует. Одно из определений дженерика — «препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом» [12]. Такое определение скорее выдает желаемое за действительное: на практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается редко.

Создание дженериков существенно менее затратно, чем оригинального препарата, поскольку стоимость не включает расходы, связанные с длительными клиническими испытаниями.

Компания — производитель дженериков выпускает лекарственный препарат по собственной технологии. Кроме того, при производстве воспроизведенных препаратов предприятия используют субстанции различного происхождения и технологии, отличающиеся от оригинальных, поэтому возможны отличия от оригинальных препаратов по фармакокинетическим или фармакодинамическим свойствам, и качество разных дженериков неодинаково. Вспомогательные же вещества (наполнители) часто составляют основную часть прописи, и к ним применимы те же требования и критерии качества, что и к активным ингредиентам. Любое изменение в составе вспомогательных веществ может привести к отклонению биодоступности и вызвать токсические явления или аллергию.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что препарат-дженерик может отличаться от исходного оригинального препарата по эффективности. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании были изучены два препарата симвастатина: оригинальный (Зокор) и дженерик (Симло)

[13]. Оба препарата практически в одинаковой степени снижали общий холестерин, ХС ЛПНП и триглицериды, однако влияние на липидный спектр в целом было разным. Симло в отличие от Зокора не влиял на уровень ЛПВП. Различным было и влияние на индекс атерогенности: оригинальный препарат Зокор продемонстрировал более выраженное снижение данного показателя по сравнению с дженериком [13]. Это говорит о том, что данные препараты не полностью эквивалентны. Возникает вопрос — будет ли эффективен данный дженерик при длительной терапии? [14]. В исследовании [15] показано неодинаковое влияние оригинального симвастатина и дженериков на такие параметры безопасности, как уровни печеночных ферментов. Так, при приеме симвагексала отмечалось повышение уровней АСТ и АЛТ, которое, однако, не имело клинического значения [15].

В некоторых случаях возможно развитие побочных эффектов, не описанных для оригинальных препаратов. Примером может являться развитие гастродуоденита при использовании одного из дженериков лозартана при лечении артериальной гипертензии [16].

Аналогичным примером служит свершившееся желудочно-кишечное кровотечение на фоне назначения одного из дженериков симвастатина, подтвержденное методом ЭГДС [16]. Возникает вопрос: почему данные примеры побочных эффектов не представлены общему вниманию и не становятся достоянием гласности? Возможно, появление информации, которая может существенно повлиять на общий баланс риск/польза для конкретного лекарственного средства, или сведений, на основании которых требуется внести поправки в способы применения препарата, невыгодно фармкомпаниям?

С целью предоставления информации о побочных эффектах препаратов по унифицированному образцу была разработана индивидуальная форма-извещение о нежелательных побочных реакциях и инструкции по ее заполнению. Наиболее распространенным методом регистрации нежелательных побочных реакций является система спонтанных сообщений. Основным принципом данного метода является добровольное или законодательно оговоренное информирование врачами и фармацевтами соответствующих регуляторных органов о выявлении нежелательных побочных эффектов. Но даже в странах с хорошо отлаженной системой фармаконадзора сообщается не более чем о 10% нежелательных побочных реакций от числа выявляемых. Причинами этого могут являться плохое знание системы и трудности в установлении причинной связи между реакцией и приемом лекарственного средства.

Может ли терапия препаратами-дженериками реально обеспечить тот результат в отношении улучше-

ния прогноза жизни больных, который был доказан в крупных контролируемых исследованиях, использовавших оригинальные препараты? Необходимо отметить, что вопрос о клиническом соответствии оригинальных препаратов и препаратов-дженериков актуален во всем мире. Опубликованный в 2008 году в JAMA [17] мета-анализ опубликованных клинических исследований по сравнению оригинальных препаратов и препаратов-дженериков, использующихся в кардиологии, свидетельствует о том, что дженерики с доказанной клинической эквивалентностью оригинальным препаратам существуют.

В настоящее время терапия статинами является обязательной для пациентов группы высокого риска и

больных ИБС и их назначение не вызывает сомнений, так как эти препараты обладают доказанным положительным влиянием на прогноз. К сожалению, в России практические врачи не всегда должным образом правильно и своевременно назначают статины пациентам высокого риска. Частично это связано и с экономическим неблагополучием населения России. При грамотном и своевременном назначении статинов достигаются целевые уровни ХС ЛПНП и снижается вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому возможно использовать наряду с оригинальными препаратами и дженерики, но только те, у которых должным образом изучены эффективность и безопасность.

Литература

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиасфера, 1998.
2. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts), Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28:2375-414.
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;(4):80-4.
4. Ford I., Murray H., Packard C.J. et al. Long – term follow-up of the West Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med 2007; 357: 1477-86.
5. 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;344:1383-9.
6. Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M. et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol 2004;93(2):154-8.
7. Cannon C.P., McCabe C.H., Belder R. et al. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. Am J Cardiol 2002;89:860-1.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР – "Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг." Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;(1):47-53.
9. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003;(июль-август): 4-9.
10. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. Lancet 1998;352:85-6.
11. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplant Proc 1999; 31 (3A Suppl): 10S-12S.
12. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. – Фарматека: 2003;(3):103-4.
13. 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(19):1088-92.
14. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: Помогут ли дженерики? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006;(2):57-60.
15. Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – симвастола. Клиническая фармакология и терапия 2005;14(3):55-7.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? Вестник Росздравнадзора 2009;(4): 48-51.
17. Kesselheim A., Misono A., Lee J. et al. Clinical equivalence of generic and brand-made drugs used in cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis. JAMA 2008;300:2514-26.
18. Reiner Ž, Barbič-Žagar B. Efficacy and safety of simvastatin (Vasilip) in high – risk patients with hyperlipidemia and with of without cardiovascular disease: the results of a meta – analysis. Liječ Vjesn 2005;127 Suppl 3:62-3.