

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ В РОССИИ: ПОМОГУТ ЛИ ДЖЕНЕРИКИ ?

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Проблема лечения статинами в России: помогут ли дженерики?

С.Ю.Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.

В статье подчеркивается необходимость использования статинов у больных с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Отмечается, что в нашей стране эти препараты используются недопустимо редко. Рассматривается проблема эквивалентности дженериков-статинов оригинальным препаратам.

Ключевые слова: статины, реальная клиническая практика, дженерики.

РФК 2006; 2: 57-60

Problem of treatment with statins in Russia: will generics help?

S.Y. Martsevich

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

The article underlines necessity of statins treatment for patients with high risk of cardio-vascular events. It is noted that in our country these drugs are used extremely seldom. The problem of generic-statins equivalence to original drugs is considered.

Key words: statins, real clinical practice, generics

Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 57-60

Болезни сердечно-сосудистой системы стойко занимают первое место в структуре смертности в развитых странах. Значительный вклад в развитие этих болезней и их осложнений вносит атеросклероз. Его роль особенно велика в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний. Именно атеросклероз может явиться главной причиной смертельных осложнений таких заболеваний как артериальная гипертония и сахарный диабет.

В Российской Федерации, как известно, показатели смертности значительно превышают таковые в странах Запада. На долю сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране приходится более 55% всех смертей [1]. Все это свидетельствует о том, что профилактика и лечение болезней, связанных с атеросклерозом, является первостепенной задачей отечественного здравоохранения.

Профилактика атеросклероза является комплексной задачей, включающей изменение образа жизни (диета, повышение физической активности), борьбу с другими факторами риска (курением, нарушенной толерантностью к углеводам). Однако в тех случаях, когда признаки заболевания стали очевидными и риск осложнений значительно увеличился, борьба с факторами риска, безусловно, остается важной, но уже не может радикально улучшить прогноз жизни больного. Достижением современной медицины является создание препаратов, способных снижать уровень холестерина в крови и за счет этого препятствовать возникновению осложнений атеросклероза.

Необходимо отметить, что препараты, способные снижать уровень холестерина, известны достаточно давно. Неоднократно предпринимались попытки с помощью этих препаратов (никотиновая кислота, фибраты, секвестранты жирных кислот, эстрогены) улучшить прогноз жизни больных, однако ни в одном случае не удавалось добиться снижения показателей общей смертности. Ситуация изменилась лишь с появлением статинов.

Статины – препараты, снижающие смертность среди больных высокого риска

В многочисленных крупных контролируемых рандомизированных исследованиях была продемонстрирована способность этих препаратов влиять на так называемые «жесткие конечные точки», в первую очередь общую смертность больных. Первым таким исследованием было исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором симвастатин назначали больным с доказанной ИБС и умеренным повышением уровня холестерина в крови в течение 5 лет. Было показано, что лечение симвастатином (в дозе 20-40 мг в сутки) сопровождалось снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в среднем на 35%, одновременно регистрировали уменьшение общей смертности на 30% и риска главных коронарных событий на 34% [2].

Весьма впечатлили результаты относительно небольшого исследования AVERT (Atorvastatin Versus

Revascularization Treatments), в котором было продемонстрировано, что назначение аторвастатина в дозе до 80 мг в сутки было более эффективным в предупреждении осложнений ИБС, чем первичное проведение коронарной ангиопластики [3].

В последнее время было показано, что назначение статинов способно существенно улучшить прогноз жизни больных артериальной гипертонией. Так, в исследовании AS-COT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) было показано, что назначение аторвастатина в дозе 10 мг в течение 3,5 лет способствовало снижению частоты фатальной ИБС и нефатального инфаркта миокарда на 36% [4].

Результаты приведенных выше и других многочисленных исследований с применением статинов нашли отражение в современных рекомендациях по лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных рекомендациях отмечается, что назначение этих препаратов является обязательным во всех случаях, когда уже имеются явные признаки атеросклероза (например, при развившейся ишемической болезни сердца, когда больной перенес инфаркт миокарда или у него появились признаки стенокардии). Весьма активной в отношении назначения гиполипидемической терапии должна быть тактика врача у больных с отсутствием явных признаков атеросклеротических заболеваний, но с высокой вероятностью их развития. Напомним, что именно показатель общего сердечно-сосудистого риска является определяющим в решении вопроса о необходимости медикаментозного лечения у лиц с бессимптомным течением болезни.

Реальная клиническая практика

К сожалению, огромные возможности, предоставляемые современной медицинской наукой для профилактики и лечения атеросклероза, далеко не всегда реализуются в реальной жизни. В специальном исследовании EUROASPIRE, проводившемся в ряде стран Европы в конце 90-х гг. (Россия в этом исследовании не участвовала), было показано, что после перенесенного инфаркта миокарда, операции аортокоронарного шунтирования и процедуры баллонной ангиопластики, т.е. тогда, когда существуют абсолютные показания к назначению статинов, последние назначались лишь в 32% случаев [5].

В нашей стране ситуация с назначением статинов намного хуже, чем в странах Запада. Объясняется это, с нашей точки зрения, в первую очередь плохой информированностью населения об атеросклерозе как заболевании, приводящем к сердечно-сосудистым катастрофам. Так, например, проведенный нами опрос больных артериальной гипертонией, находящихся под регулярным наблюдением врачей-кар-

диологов в Центре профилактической медицины, показал, что даже среди этих далеко не рядовых пациентов, знают свой уровень холестерина менее одной четверти [6].

Оставляют желать лучшего и знания врачей в области гиполипидемических препаратов. Так, проведенный нами совсем недавно опрос выборки врачей г. Москвы (кардиологи, эндокринологи, сосудистые хирурги, терапевты) показал, что лишь 17% правильно ответили на вопрос, почему именно статинам принадлежит решающая роль в профилактике сердечно-сосудистых катастроф, при этом лишь 22% смогли правильно назвать все имеющиеся препараты из группы статинов.

Проблема дженериков

Как уже отмечалось, несмотря на очевидную необходимость внедрения статинов в широкую клиническую практику, этот процесс в нашей стране происходит очень медленно. Еще одной причиной этого является высокая стоимость оригинальных препаратов-статинов. Напомним, что под оригинальным препаратом понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками.

Следует упомянуть о том, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют оригинальные лекарственные препараты. Иными словами, оригинальные препараты – это препараты, обладающие самой высокой степенью доказанности эффекта. Поэтому крайне важен вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и соответственно насколько данные об эффективности оригинального препарата, в первую очередь в отношении влияния на «жесткие конечные точки», могут быть перенесены на дженерики. Не менее важен вопрос и о том, всегда ли дженерики так же безопасны, как оригинальные лекарственные препараты.

Как известно, для регистрации дженерика клинические испытания не являются обязательными, для этого фирме-разработчику достаточно представить данные фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности дженерика и оригинального препарата [7]. Однако данные даже этих неклинических исследований редко становятся доступными практикующим врачам, хотя в ряде случаев они могли бы быть весьма ценными для клинициста [8, 9]. Немногочисленные клинические исследования, сравнивающие эффективность и переносимость оригинального пре-

парата и дженерика (при кратковременном применении), давали неоднозначные результаты: в некоторых из них соответствие было довольно полным [10], в других, напротив, были выявлены достаточно существенные различия в терапевтическом действии и частоте побочных эффектов между оригинальным препаратом и дженериком [11, 12, 13].

В отношении статинов проблема соответствия дженериков оригинальным препаратам стоит достаточно остро хотя бы потому, что количество дженериков растет лавинообразно. Так, на сегодняшний день в России зарегистрировано более 25 дженериков симвастатина и более 5 дженериков аторвастатина (интересно, что в США по данным на март 2006 г еще не было зарегистрировано ни одного дженерика симвастатина и аторвастатина).

Весьма интересны данные некоторых клинических исследований, в которых сравнивали эффективность статинов, назначаемых в виде оригинальных препаратов и в виде дженериков. В ряде таких исследований было показано, что некоторые дженерики статинов, снижая уровень общего холестерина почти так же, как и оригинальный препарат, в меньшей степени, чем оригинальный препарат, влияют на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и соответственно в меньшей степени, чем оригинальный препарат, снижают индекс атерогенности. Так, например, в исследовании Л.И.Ольбинской и Ю.А.Данилгородской было продемонстрировано, что оригинальный препарат (Зокор) в дозе 20 мг снижал индекс атерогенности на 62%, а дженерик (Вазилип), назначаемый в такой же дозе, – на 50% [14]. Аналогичные данные были получены Д.М.Ароновым и др. при сравнении оригинального симвастатина и дженерика (Симло) [15]. Возникает вопрос, можно ли рассчитывать на то, что такие дженерик-статины при длительном применении будут в такой же степени снижать вероятность сердечно-сосудистых катастроф, как это было зарегистрировано при применении оригинального препарата.

Каким дженерикам отдавать предпочтение?

Отсутствие объективной информации о качестве существующих дженериков, а также неоднозначные результаты некоторых клинических сравнительных исследований оригинальных препаратов и дженериков, привели многих клиницистов и клинических фармакологов к мысли о необходимости проведения ограниченных, но строгих по протоколу сравнительных клинических испытаний оригинального препарата и дженерика [16–18]. Далеко не все из цитируемых выше исследований использовали такие протоколы. Так, например, в ряде упоминавшихся выше

исследований вообще отсутствовала рандомизация [14], в других она использовалась, но ее качество вызывает большие сомнения [11, 13].

В качестве примера строго спланированного и предельно грамотно выполненного исследования приведем результаты сравнения оригинального симвастатина и дженерика (Симвалимита). Исследование проводилось в клинике «Линэзерс» (Рига, Латвия) под руководством доктора Яниса Скардса с соблюдением всех требований GCP (Good Clinical Practice, т.е. качественной клинической практики). В исследовании был использован контролируемый, открытый, рандомизированный метод параллельных групп. В него были включены 60 больных с гиперлипидемией IIa или IIb типа (по классификации Фридрикса), уровнем общего холестерина плазмы крови $\geq 5,5$ ммоль/л, а холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $\geq 3,2$ ммоль/л. После контрольного периода больные с помощью рандомизации были разделены на 2 группы (по 30 человек): одна из них получала в течение 8 недель оригинальный симвастатин (Зокор) в дозе 40 мг в день, другая – дженерик симвастатина (Симвалимит) в такой же дозе в течение такого же срока. Обе группы не различались существенно по возрасту, полу, тяжести заболевания, исходным показателям уровня липидов.

Исследование показало, что оба препарата статистически достоверно снижали уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, причем существенных различий в этом действии между ними выявлено не было (рисунок). Одинаковым было влияние обоих препаратов на уровень липопротеинов высокой плотности, уровень триглицеридов, содержание печеночных ферментов, креатинфосфокиназы. Частота по-

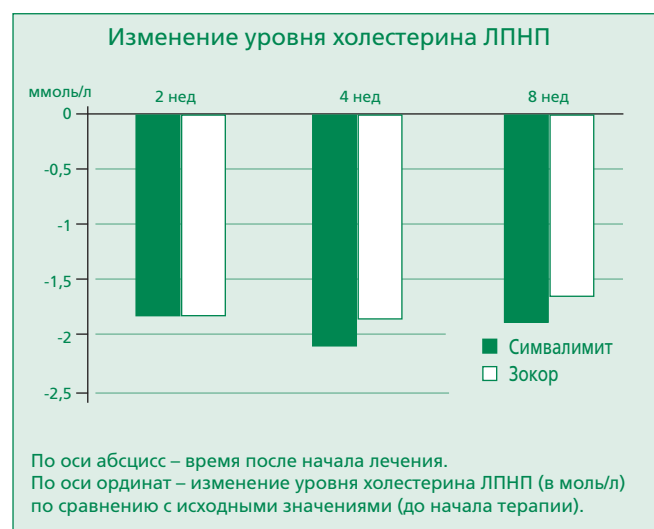


Рисунок. Влияние 8-недельной терапии оригинальным симвастатином (Зокором) и дженериком симвастатина (Симвалимитом) на уровень холестерина ЛПНП.

бочных действий в двух группах больных была практически одинаковой (у 18 больных при применении зокора и у 16 больных при применении симвалимита). Результаты исследования позволили авторам сделать вывод об одинаковой клинической эффективности оригинального препарата и дженерика.

Таким образом, применение статинов способно существенно снизить вероятность сердечно-сосудис-

тых катастроф у больных высокого риска. Столь же очевидно и то, что эти препараты в нашей стране назначаются недопустимо редко. Использование статинов-дженериков, отчасти, может способствовать решению проблемы, однако в качестве таких дженериков должны использоваться только препараты, доказавшие свою клиническую эквивалентность оригинальным.

Литература

1. Демографический ежегодник России 2004. М., 2005.
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: 1383-1389.
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;341:70-76.
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 (AS-COT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
5. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur. Heart J.* 2001;22:554-572.
6. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005;1:9-12.
7. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3:103-104.
8. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 4: 77-82.
9. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г. и др. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. *Артериальная гипертензия* 2005;11, №3:164-166.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков? *Российский кардиол. журн.* 2005;1:67-69.
11. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2000;1:52-55.
12. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). *Южно-Российский мед. журн.* 2004;4:
13. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). *Южно-Российский мед. журн.* 2004;4:
14. Ольбинская Л.И., Данилгородская Ю.А. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты лечения дислипидемий оригинальными и генерическими статинами. *Тер.архив* 2003;12:47-50.
15. 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). *Русский мед. журн.* 2003;11:1088-1092.
16. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005;1:13-18.
17. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Ремедиум* 2003; июль-август: 4-9.
18. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. *Клин. фармакол. и терапия* 2005; 14 (3): 48-53.