

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ДЖЕНЕРИЧЕСКОГО СИМВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ОСЛОЖНЕНИЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.Н. Толпыгина*, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий,
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Сравнение эффективности и переносимости оригинального и дженерического симвастати́на у пациентов с гиперлипидемией и высоким риском осложнений ишемической болезни сердца

С.Н. Толпыгина*, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Оценить гиполипидемическую эффективность и безопасность дженерика симвастати́на – препарата Симвагексал – в сравнении с оригинальным препаратом симвастати́на Зокором у пациентов с гиперлипидемией в краткосрочном исследовании.

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных (19 женщин и 11 мужчин, возраст $64,0 \pm 1,8$ года) с холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 3,0$ ммоль/л с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В течение 5 недель до включения больные не принимали гиполипидемические препараты и соблюдали гиполипидемическую диету. Исследование завершили 28 больных. 2 больных выбыли (1 пациентка выбыла из-за возникновения нежелательного явления на фоне приема Зокора 20 мг (аллергическая реакция: крапивница), 1 пациент выбыл по личным причинам). Оценку эффективности проводили на основании динамики показателей липидного спектра и подсчета количества больных, достигших «целевого» уровня ХС ЛПНП (< 3 ммоль/л). Оценку безопасности проводили по частоте зарегистрированных нежелательных явлений. Пациентов распределяли случайным образом в 2 группы: больные 1 группы ($n=15$) в течение первых 6-ти недель получали Зокор 20 мг, больные 2 группы ($n=15$) – Симвагексал 20 мг. Через 6 недель пациентов 1-й группы переводили с Зокора на прием Симвагексала, а пациенты гр. 2 продолжали лечение Симвагексалом. Если целевой уровень ХС ЛПНП (< 3 ммоль/л) на визите 6 нед был достигнут, то пациенту на 6 недель назначали Симвагексал в дозе 20 мг, если нет – то в дозе 30 мг.

Результаты. После перехода на лечение с Зокора на Симвагексал 11 больных стали получать препарат в дозе 30 мг, 3 больных – в дозе 20 мг, 1 больной выбыл. Симвагексал в дозе 20 мг в начале исследования получали 15 больных, повысили дозу до 30 мг в сутки 8 пациентам, у 7 доза осталась прежней (20 мг). Через 6 недель лечения Зокором 20 мг/сут уровень общего холестерина (ОХС) снизился на 25,2% и ХС ЛПНП на 33,6% ($p < 0,001$), еще через 6 недель последующего лечения Симвагексалом в средней дозе 27,7 мг/сут снижение достигло 30,9% и 39,9% ($p < 0,001$) соответственно. Через 6 недель лечения Симвагексалом 20 мг/сут уровень ОХС снизился на 28,2% и ХС ЛПНП на 38% ($p < 0,001$), еще через 6 недель лечения в средней дозе 25,3 мг/сут достигло 29,6% и 42,5%, соответственно ($p < 0,001$). Оба препарата достоверно снижали индекс атерогенности: в 1-й группе с 5,2 до 3,3 ($p < 0,001$) после лечения Зокором в дозе 20 мг/сут, а еще через 6 недель лечения Симвагексалом в средней дозе 27,7 мг/сут – 3,1. В группе 2 индекс атерогенности снизился с 4,1 до 2,4 ($p < 0,001$) через 6 недель лечения Симвагексалом в дозе 20 мг/сут и оставался на этом уровне до конца исследования. По частоте и тяжести нежелательных явлений препараты не различались (по 6 в обоих случаях). Повышение уровня креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы отмечали на фоне лечения обоими препаратами, несколько более выраженное – на фоне приема Симвагексала, и не превысило ни у одного больного допустимого для статинов уровня.

Заключение. Дженерик симвастати́на Симвагексал при 6-недельном приеме оказывает гиполипидемический эффект, сопоставимый с действием Зокора, что дает основание считать Симвагексал® терапевтически эквивалентным оригинальному препарату Зокору®.

Ключевые слова: гиперлипидемия, симвастатин, оригинальный и дженерический препарат, клиническое исследование
РФК 2008;5:21–27

Comparison of efficacy and tolerability of original and generic drugs of simvastatin in patients with hyperlipidaemia and high risk of ischemic heart disease complications

S.N. Tolpygina*, S.Y. Martsevich

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

Aim. To assess efficacy and safety of generic simvastatin, Simvahexal, in comparison with original drug of simvastatin, Zocor, in patients with hyperlipidaemia in short-term study.

Material and methods. 30 patients (19 men and 11 women, $64,0 \pm 1,8$ y.o.) with low density lipoprotein (LDL) cholesterol $\geq 3,0$ mmol/l and high cardiovascular risk were involved into the study. During 5 weeks before study including patients kept the hypolipidaemic diet and did not receive any hypolipidaemic drug. 28 patients completed study, 2 patients drop out: one patient because of nettle rash on Zocor therapy, another one – because of personal reason. Efficacy was assessed by dynamic of lipid profile and a number of patients who reached target level of LDL cholesterol (< 3 mmol/l). Safety was assessed by side effect rate registration. Patients were randomized in 2 groups (G1 and G2): G1 patients ($n=15$) received Zocor 20 mg/day during 6 weeks, G2 patients ($n=15$) – Simvahexal 20 mg/day. After 6 weeks of therapy G1 patients were switched from Zocor to Simvahexal, G2 patients did not change their therapy. Simvahexal dose was increased to 30 mg/day, if the target level of LDL cholesterol had not been reached after first 6 weeks of therapy.

Results. After switching therapy from Zocor to Simvahexal 11 patients increased the dose to 30 mg/day, 3 patients kept the dose of 20 mg/day, 1 patient drop out. At the beginning of the study 15 patients received Simvahexal 20 mg/day, after 6 weeks the dose was increased to 30 mg/day in 8 patients, 7 patients kept the dose of 20 mg/day. After 6 weeks of therapy with Zocor 20 mg/day levels of the total cholesterol (TC) and LDL cholesterol reduced on 25,2% and 33,6% ($p < 0,001$), respectively. Next 6 weeks of therapy with Simvahexal in the average dose of 27,7 mg/day this reduction reached to 30,9% and 39,9% ($p < 0,001$), respectively. After 6 weeks of therapy with Simvahexal 20 mg/day levels of the TC and LDL cholesterol reduced on 28,2% and 38% ($p < 0,001$), respectively. Next 6 weeks of therapy with Simvahexal in the average dose of 25,3 mg/day this reduction reached to 29,6% and 42,5% ($p < 0,001$), respectively. In G1 patients Zocor 20 mg/day reduced atherogenesis index (AI) from 5,2 to 3,3 ($p < 0,001$) after 6 weeks of therapy. Next 6 weeks of therapy with Simvahexal in the average dose of 27,7 mg/day this reduction reached to 3,1. In G2 patients AI was reduced from 4,1 to 2,4 ($p < 0,001$) after first 6 weeks of therapy with Simvahexal 20 mg/day and remained at the same level during next 6 weeks of therapy. Both drugs were comparable in rate (6 cases for each) and intensity of side effects. Slight increase (in the normal range) of creatine kinase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels was observed during both therapies, but a little bit more prominent in Simvahexal one.

Conclusion. Simvahexal, is comparable with Zocor in terms of hypolipidaemic effect in 6-week therapy. We consider Simvahexal® as a generic therapeutically equivalent to original simvastatin drug.

Key words: hyperlipidaemia, simvastatin, original and generic drug, clinical trial.

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:21–27

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: stolpygina@gnicpm.ru

Гиперлипидемия является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Современная стратегия первичной и вторичной профилактики ССЗ основана на коррекции гиперлипидемии и дислипидемии как ведущих предикторов неблагоприятных исходов [2,3,4]. В настоящее время статины, ингибирующие ключевой фермент синтеза холестерина (ХС) 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А (ГМГ-КоА) редуктазу – фермент, катализирующий синтез эндогенного холестерина в печени и дистальных отделах тонкой кишки, – считаются основными препаратами для проведения долговременной первичной и вторичной профилактики атеросклероза и связанных с ним заболеваний. По принципу отрицательной обратной связи в ответ на снижение синтеза холестерина происходит компенсаторное увеличение образования рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на гепатоцитах, которые захватывают атерогенные ЛПНП и выводят их из системной циркуляции [5]. В итоге липидный профиль плазмы изменяется следующим образом: снижается содержание общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), повышается содержание ХС антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [6].

Одним из современных статинов является симвастатин, который используется в клинической практике более 15 лет. Эффективность оригинального симвастатина (Зокор, Мерк Шарп и Доум) при первичной и вторичной профилактике ССЗ была продемонстрирована в ряде строго спланированных крупных проспективных рандомизированных исследований (4S, HPS) [7,8]. Тем не менее, статины по-прежнему недостаточно широко используются в клинической практике. Например, в мире более 200 миллионов человек нуждаются в гипохолестеринемической поддержке, однако их получают менее 25 млн [9]. В России высокая стоимость оригинального симвастатина ограничивает его широкое использование. В настоящее время в России зарегистрировано более 20 дженериков симвастатина, произведенных разными фирмами с использованием различных технологий и обладающих неодинаковой эффективностью. Безусловно, важным преимуществом дженериков является их более низкая стоимость по отношению к оригинальному препарату. Однако при назначении любого дженерика необходимо иметь доказательство эффективности именно этого препарата, а не ориентироваться на доказанную эффективность оригинального препарата [10].

В связи с этим представляет практический интерес изучение эффективности по коррекции гиперлипидемии нового дженерика симвастатина – препарата Симвагексал производства компании «Сандоз».

Цель исследования – оценить гиполипидемическую эффективность и безопасность применения дженери-

ка симвастатина – препарата Симвагексал – в сравнении с оригинальным препаратом симвастатина Зоком у пациентов с гиперлипидемией в краткосрочном исследовании.

Материал и методы

Исследуемые препараты

Симвагексал производства компании «Сандоз» (Товарный знак «Гексал» принадлежит компании «Сандоз»). Действующее вещество – симвастатин в таблетках, покрытых оболочкой, по 20 и 30 мг. Разовые дозы, использовавшиеся в исследовании, – 20 мг и 30 мг.

Зокор – Мерк Шарп и Доум. Действующее вещество – симвастатин в таблетках, покрытых оболочкой. Разовая доза, использовавшаяся в исследовании, – 20 мг.

Критерии включения:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, которым показано применение гиполипидемических препаратов и которые соблюдают гиполипидемическую диету в течение 5 недель;
- пациенты, прекратившие прием гиполипидемических препаратов не менее чем за 5 недель до включения;
- пациенты с подтвержденной гиперлипидемией, удовлетворяющей следующему критерию: ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л;
- суммарный риск ишемической болезни сердца (ИБС) $\geq 20\%$ (по данным Фремингемского исследования).

Критерии исключения:

- инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт с давностью менее 6 мес, хроническая сердечная недостаточность (NYHA III-IV класс);
- известная повышенная чувствительность к ингибиторам ГМГ-КоА;
- беременные и кормящие женщины, отсутствие эффективной контрацепции у женщин детородного возраста;
- известные поражения печени, почек (повышение печеночных трансаминаз, более чем в 2 раза превышающее верхний предел лабораторной нормы (ВПЛН), повышение уровня креатинина выше 2,0 мкмоль/л);
- повышение креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 5 раз выше верхнего предела лабораторной нормы;
- повышение уровня ТГ выше 400 мг/дл;
- вторичная гиперлипидемия (гипотиреоз, нефротический синдром и т.д.);
- сахарный диабет (СД) I типа, некомпенсированный СД II типа;
- сопутствующая иммуносупрессивная терапия (на-

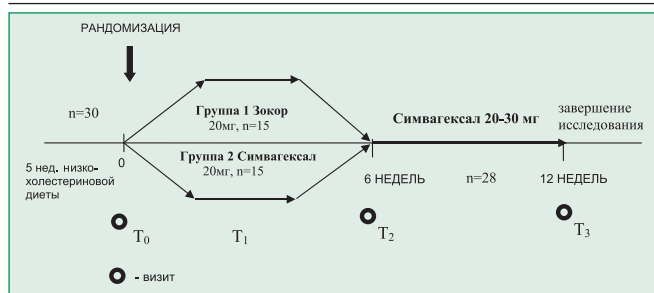


Рисунок 1. Схема исследования

пример, циклоспорин), фибраты, липид-снижающие дозы никотиновой кислоты, эритромицин, дигоксин;

- заболевания скелетных мышц;
- вероятность развития миопатии или рабдомиолиза с почечной недостаточностью;
- наличие серьезных сопутствующих заболеваний;
- невозможность соблюдения ранее установленного диетического режима.

Оценка эффективности проводилась на основании динамики показателей липидного спектра и подсчета количества больных, достигших «целевого» уровня ХС ЛПНП (<3 ммоль/л), а оценка безопасности – по частоте зарегистрированных нежелательных и побочных явлений.

Методы исследования

Клинические. Измерение АД производилось на правой руке в положении сидя после 5 минут отдыха. Частота сердечных сокращений измерялась за 30 с и умножалась на 2.

Биохимические. Биохимическое исследование проводилось в сыворотке крови, взятой натощак из локтевой вены после 10-12 часов голода, и включало определение общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП, ТГ, активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и КФК. Содержание общего ХС и ТГ (в ммоль/л) в сыворотке крови определяли с помощью ферментных наборов фирмы "Human" (Германия) на автоанализаторе "Airone – 200" (США), уровень ХС ЛПВП – тем же методом после осаждения из сыворотки крови ХС ЛПНП и ХС липопротеинов очень низкой плотности фосфовольфрамом Na с $MgCl_2$. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald: $ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) = ОХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛПВП)$. Стандартизацию и контроль качества определения уровней липидов проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Активность в сыворотке крови ферментов АСТ, АЛТ и КФК определяли энзиматическим методом с использованием наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия). Определялся уровень билирубина и креатинина.

Дизайн исследования

Рандомизированное, открытое, параллельное исследование (рис. 1). Все пациенты на визите рандомизации распределялись случайным образом в 2 группы, одна из которых в течение первых 6-ти недель получала Зокор 20 мг (группа 1, $n=15$), другая – Симвагексал 20 мг (группа 2, $n=15$). Через 6 недель пациенты 1-й группы переводились с Зокора на прием Симвагексала, а пациенты гр. 2 продолжали лечение Симвагексалом. Доза Симвагексала (20 или 30 мг) устанавливалась в зависимости от уровня ХС ЛПНП на визите 6 недель. Если целевой уровень ХС ЛПНП (<3 ммоль/л) был достигнут, то пациенту назначался Симвагексал в дозе 20 мг, если нет – то в дозе 30 мг.

На скрининговом визите пациенты, соответствующие критериям отбора, подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Этот визит проводился за 5 недель до визита W0 (рандомизации) в следующих случаях:

- 1) пациент принимал гиполипидемические препараты в настоящее время (препарат отменяли, назначали анализ крови через 5 недель);
- 2) пациент никогда не лечился гиполипидемическими препаратами и не соблюдал диету (назначали диету и анализ крови через 5 недель).

Если пациент на визите W-5 соответствовал всем критериям включения, то он сдавал анализ крови натощак (биохимический, липиды) за 3 дня до визита W0.

На визите рандомизации W0 оценивались результаты биохимических тестов (липидный спектр, АСТ, АЛТ, КФК, креатинин, билирубин, калий, натрий). Если ХС ЛПНП был ≥ 3 ммоль/л и пациент соответствовал всем критериям включения, а критериев исключения не было, то он включался в исследование. Измеряли вес, рост пациента, АД и ЧСС в покое. Рандомизация проводилась методом случайных чисел. Пациенту назначается один из исследуемых препаратов (Зокор или Симвагексал) в дозе 20 мг в сутки вечером во время или сразу после ужина. Следующий визит W6 для контроля эффективности терапии проводился через 6 недель лечения (± 3 дня). Оценивались следующие биохимические показатели: липидный спектр, КФК, АЛТ, АСТ, проводился физикальный осмотр пациента, оценивалась общая переносимость препарата, фиксировались нежелательные явления, проверялись соблюдение пациентом режима приема препарата, приверженность к лечению, оценивалась эффективность терапии, после чего все больные переводились на лечение Симвагексалом. Следующий визит W12 (завершение исследования) назначался еще через 6 недель ± 3 дня (12 недель от визита W0). На этом визите сдавались анализы крови на липидный спектр, АСТ, АЛТ, КФК, креатинин, билирубин, калий, натрий, оценивалась переносимость препарата

и фиксировались нежелательные явления, проверялась приверженность к лечению, измерялись АД и ЧСС.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета для анализа данных программы Excel. Использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних стандартных отклонений) и t-критерий Стьюдента в качестве критерия значимости. Количество пациентов и правильность распределения позволяли метод параметрической статистики. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 30 больных, из них 19 женщин и 11 мужчин. Все пациенты имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. 16 из них страдали ишемической болезнью сердца, 28 – гипертонической болезнью, 3 – сахарным диабетом 2-го типа. Средний возраст больных составил $64,0 \pm 1,8$ года. Исследование завершили 28 больных. 2 больных выбыли (1 пациентка выбыла из-за возникновения нежелательного явления на фоне приема Зокора 20 мг (аллергическая реакция: крапивница), 1 пациент выбыл по личным причинам).

Используемые дозы: Зокор в дозе 20 мг в сутки был назначен 15 больным, после титрации дозы пациенты перешли на лечение Симвагексалом (табл. 1). Из них 11 больных стали получать Симвагексал в дозе 30 мг, 3 больных – в дозе 20 мг, 1 больной выбыл. Симвагексал в дозе 20 мг в начале исследования получали 15 больных, повысили дозу до 30 мг в сутки 8 пациентам, у 7 доза осталась прежней (20 мг).

Через 6 недель лечения прием исследуемых препаратов вызывал статистически значимое снижение ХС ЛПНП (рис. 2) и ОХС по сравнению с исходным. Через 6 недель лечения Зокором в дозе 20 мг/сут уровень ОХС снизился на 25,2%, еще через 6 недель последующего лечения Симвагексалом в средней дозе 27,7 мг/сут суммарно на 30,9%. Через 6 недель лечения Симвагексалом в дозе 20 мг/сут уровень ОХС снизился

Таблица 1. Используемые дозы препаратов

Суточная доза препаратов	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)
20 мг (исходно)	15 (Зокор)	15 (Симвагексал)
20 мг (после титрации на W6)	3 (Симвагексал)	7 (Симвагексал)
30 мг (после титрации на W6)	11 (Симвагексал)	8 (Симвагексал)

цифры обозначают количество больных, получавших препараты в соответствующих дозах

на 28,2%, через еще 6 недель лечения в средней дозе 25,3 мг/сут – суммарно на 29,6%. Таким образом, степень снижения ОХС (в процентах от исходного) через 6 недель приема обоих препаратов в равных дозах (20 мг/сут) была эквивалентна. При сравнении исходных средних значений ОХС в группах Зокора и Симвагексала были выявлены достоверные различия, поэтому абсолютные значения по группам не сравнивали между собой.

По средним данным было получено статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП на фоне приема Зокора 20 мг/сут – на 33,6% от исходного через 6 недель лечения, при дальнейшем лечении этих больных Симвагексалом в средней дозе 27,7 мг/сут произошло снижение на 39,9% от исходного уровня. На фоне лечения Симвагексалом в дозе 20 мг/сут снижение ХС ЛПНП через 6 недель составило 38% (статистически значимо), при дальнейшем лечении этой группы больных в средней дозе 25,3 мг/сут – на 42,5% от исходного уровня (межгрупповые различия недостоверны). Процент снижения ХС ЛПНП от исходного на фоне 6 недель приема обоих препаратов в дозе 20 мг/сут также был сопоставим. Из-за наличия достоверных различий по средним данным оцениваемого показателя сравнение между группами препаратов не проводилось.

Данные индивидуального анализа по достижению целевого уровня ХС ЛПНП (< 3 ммоль/л) в нашем исследовании продемонстрированы в табл. 2.

Влияние исследуемых препаратов на уровень ХС ЛПВП и ТГ не было статистически значимым (табл. 3).

Была проведена оценка влияния лечения исследуемыми препаратами на индекс атерогенности (ХС ЛПНП/ХС ЛПВП) (рис. 3). Оба препарата достоверно снижали этот показатель. В группе больных, начавших лечение с Зокора (группа 1), исходный уровень атерогенности составлял 5,2, после лечения Зокором в дозе 20 мг/сут в течение 6 недель он составил 3,3, еще через 6 недель лечения Симвагексалом в средней дозе 27,7 мг/сут – 3,1. В группе больных, лечившихся только Симвагексалом (группа 2), исходный уровень атерогенности составил 4,1, через 6 недель лечения Симвагексалом в дозе 20 мг/сут – снизился до 2,4, еще через 6 недель лечения в средней дозе 25,3 мг/сут оставался на уровне 2,4.

Колебания уровня глюкозы на фоне лечения ис-

Таблица 2. Индивидуальный анализ достижения целевого уровня ХС ЛПНП

Визиты	Группа 1	Группа 2
W6	3 (20%)	8 (53%)
W12	5 (33%)	8 (53%)

цифры в таблице обозначают количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (< 3 ммоль/л), % - от количества больных, прошедших курс лечения данным препаратом

Таблица 3. Показатели липидного спектра в различные фазы исследования

	ОХС, ммоль/л		ХС ЛПНП, ммоль/л		ХС ЛПВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л	
	граница 2	граница 1	граница 2	граница 1	граница 2	граница 1	граница 2	граница 1
Исходно	6,8±0,19	8,0±0,2	4,66±0,01	5,89±0,03	1,29±0,1	1,29±0,1	1,43±0,17	1,79±0,16
W6	4,8±0,2***	5,9±0,27***	2,85±0,05***	3,71±0,11***	1,43±0,09	1,32±0,1	1,14±0,12	1,66±0,12
W12	4,76±0,26***	5,46±0,28***	2,84±0,08***	3,47±0,13***	1,28±0,1	1,28±0,1	1,39±0,17	1,55±0,1
Дельта %	28,2±2,9***	25,2±2,9***	38±3,1***	33,6±3,3***	-4,3±3,0	-3,9±1,3	9,3±1,3	7,3±9,4
W0-W6					нд	нд	нд	нд
Дельта %	29,6±3,7***	30,9±3,0***	42,5±4,7***	39,9±3,5***	1,4±6,1	0,6±2,4	2,8±10	13,4±9,8
W0-W12					нд	нд	нд	нд

*** - $p < 0,001$ – достоверность различий с исходными значениями. Межгрупповые различия по динамике показателей недостоверны

Таблица 4. Динамика активности печеночных ферментов и КФК на фоне терапии

	АСТ, ед/л		АЛТ, ед/л		КФК, ед/л	
	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1
Исходно	17,8±0,9	21,6±2,4	18,9±1,7	23,5±3,8	105,3±8,6	152,9±15,6
W6	23,5±2,4*	25,5±3,3	22,9±2,2*	25,9±2,5	172,9±24,5**	188,2±22,3*
W12	30,4±2,6***	25,4±2,6	25,6±2,7*	24,3±2,7	211,4±34,8**	189,9±18,1*

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – достоверность различий с исходными значениями

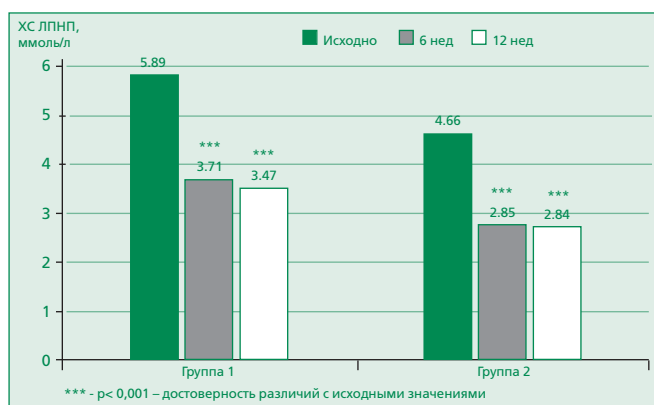


Рисунок 2. Влияние терапии исследуемыми препаратами на уровень ХС ЛПНП

следуемыми препаратами не были статистически достоверными (93,8-96,1-94,4 мг/дл в гр. 1 и 101-97,3-96,4 мг/дл в группе 2 на визитах W0, W6, W12, соответственно).

Оценка безопасности

На фоне 6 недель лечения 20 мг симвастатина уровень КФК по сравнению с исходным достоверно повысился как в группе Зокора (на 26,8 %), так и в группе Симвагексала (на 61,5 %). При дальнейшем лечении увеличенной дозой симвастатина в группе Симвагексала уровень КФК вырос еще на 29,2 % (табл. 4). Перевод пациентов, получавших Зокор, на увеличенные дозы Симвагексала не сопровождался ростом КФК. Повышение уровня КФК в обеих группах не сопровождалось клиническими проявлениями и не превысило ни у одного больного допустимого для статинов уровня.

В группе пациентов, начавших лечение с Зокора, не прослеживалось достоверного влияния приема препаратов на уровень АЛТ и АСТ (табл. 4). Прием Симвагексала вызывал статистически значимое повышение активности АЛТ и АСТ в среднем по группе, но ее уровень не превышал верхней границы нормы ни у одного больного (максимальное значение АСТ 44 ед/л, АЛТ - 40 ед/л). Динамика уровня печеночных ферментов и КФК в обеих группах определялась индивидуальной реакцией пациентов и не зависела от типа препарата (оригинальный или дженерический).

Из исследования выбыла одна пациентка из-за нежелательного явления, возникшего на фоне приема Зокора 20 мг/сут. Нежелательное явление «крапивница – аллергическая реакция, явления энтероколита» было расценено исследователем как связанное с приемом исследуемого препарата. После прекращения приема препарата указанные симптомы прошли. Нежелательное явление «миалгия» было зарегистрировано у пациента в группе 1. Нежелательное явление проявилось на 25-ый день после приема Симвагексала в дозе 30 мг, не сопровождалось повышением уровня КФК, прошло самостоятельно. Повышение уровня КФК регистрировалось у 2-х пациенток в гр. 2 на фоне приема Симвагексала в увеличивающихся дозах, клинические проявления отсутствовали. У 1-ой пациентки динамика уровня КФК была следующей: исходно – 147 ед/л, чрез 6 недель лечения в дозе 20 мг/сут – 411 ед/л, еще через 6 недель лечения в дозе 30 мг/сут – 558 ед/л. У второй пациентки, соответственно: 110 – 235 – 304 ед/л.

Зарегистрированные нежелательные явления представлены в табл. 5.

Таблица 5. Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

Нежелательное явление	Зокор	Симвагексал
Тошнота	1	2
Боль в правом подреберье	0	1
Диарея (энтероколит)	2*	0
Миалгия	0	1
Повышение КФК	0	2
Крапивница	1*	0
Головная боль	1	0
ВСЕГО	6	6

цифры в таблице обозначают количество пациентов,
* - случай, приведший к выбыванию

Описанные выше нежелательные явления, как правило, были легкой степени и проходили после прекращения приема препаратов.

Гемодинамические показатели

По средним данным, в группе пациентов, начавших лечение с Зокора, через 6 недель лечения в начальной дозе произошло статистически значимое снижение систолического артериального давления (САД) на $6,6 \pm 2,1$ мм рт.ст., после титрации дозы и лечения Симвагексалом чрез 6 недель сохранялось статистически значимое снижение уровня САД по сравнению с исходным на $5,6 \pm 2,4$ мм рт.ст. В группе пациентов, начавших лечение Симвагексалом, через 6 недель после приема препарата не произошло статистически значимого снижения САД, однако после титрации через 6 недель приема препарата в подобранной дозе произошло статистически значимое снижение САД по сравнению с исходным на $5,9 \pm 2,3$ мм рт.ст. (табл. 6). Достоверного изменения уровня ДАД в обеих группах не наблюдалось.

Обсуждение

В настоящее время зарегистрировано более 20 дженериков Зокора®, при этом далеко не для каждого из них имеются четкие данные о соответствии его клинического эффекта эффекту оригинального препара-

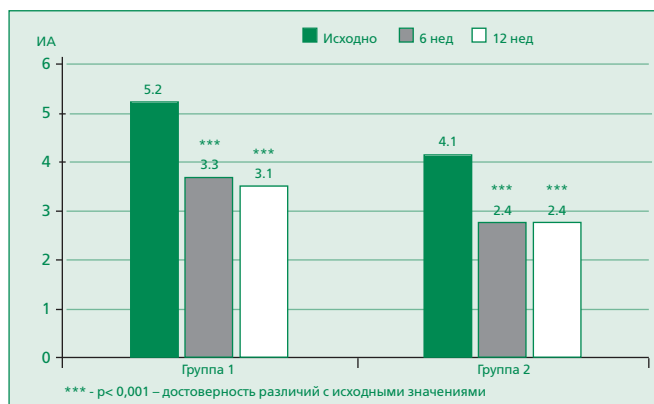


Рисунок 3. Влияние терапии исследуемыми препаратами на индекс атерогенности (ИА)

та [10]. Обычно фармацевтические компании в лучшем случае приводят данные о биоэквивалентности препаратов, хотя хорошо известно, что биоэквивалентность далеко не всегда гарантирует эквивалентность в отношении клинического эффекта. В настоящем исследовании была поставлена задача сравнить клиническую эффективность и безопасность оригинального симвастатина и одного из дженериков – Симвагексала®. Использование рандомизационного метода позволило ограничиться небольшим количеством больных, однако группы оказались несопоставимы по своим исходным характеристикам.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом гиполипидемическом эффекте двух препаратов симвастатина (Симвагексал® и Зокор®) у пациентов с гиперлипидемией. При проведении статистического анализа оказалось, что по основным показателям: снижению общего ХС, ХС ЛПНП, влиянию на индекс атерогенности через 6 недель терапии равными дозами – эффективность препаратов достоверно не различалась. Перевод пациентов группы 1 с терапии Зокором на Симвагексал в увеличенной дозе 30 мг (у 11 из 14 пациентов) сопровождался дополнительным, но статистически недостоверным снижением ОХС и ХСЛПНП, сопоставимым с динамикой данных показателей в группе 2, где увеличенную дозу Симвагексала получали 8 из 14 пациентов (различия недостоверны). Большая частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП в группе 2 (57% против 21,4% на визите 6 недель и 57 против 35,7% на визите 12 недель) по сравнению с группой 1 обусловлена их более низким исходным уровнем у больных, вошедших в эту группу. Целевой уровень ХСЛПНП 3 и менее ммоль/л был выбран в соответствии с Российскими рекомендациями 2004 г [1].

В литературе имеется описание нескольких исследований по изучению гиполипидемической эффективности и переносимости дженерических препаратов симвастатина в открытых несравнительных исследованиях [11-17]. В них сообщается о снижении уровня общего ХС в среднем на 25-30%, ХС ЛПНП на 30-40% и уровня ТГ на 10-20%. Таким образом, Симвагексал показал гиполипидемический эффект, соответствующий данным литературы.

В ранее опубликованных работах по изучению симвастатина и других статинов процент снижения уровня ТГ зависел от его исходного значения [11]. Чем выше исходный уровень ТГ, тем больший процент его снижения возможен на монотерапии статином. Вот почему отсутствие достоверного снижения ТГ в нашем исследовании объясняется, по-видимому, исходно нормальным его уровнем.

В нашем исследовании, как и в большинстве открытых исследований с небольшим количеством пациентов, изменение уровня ХС ЛПНП на симвастатине

Таблица 6. Динамика АД и ЧСС

Показатель	Исходно		W6		W12	
	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1
САД, мм рт.ст.	135,1±2,6	139,1±3,5	132,9±2,9	132,6±3,5**	129,3±2,8*	133,4±3,4*
ЧСС, уд/мин	70,4±2,6	69,3±1,5	71,7±2,7	69,0±1,3	70,6±2,5	69,1±1,1

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ – достоверность различий с исходными значениями

не достигало статистической достоверности. Следует отметить отсутствие различий во влиянии оригинального и дженерического препаратов на уровень ХС ЛПВП, что является положительным моментом, поскольку в литературе имеются указания на снижение уровня ХС ЛПВП на фоне приема некоторых дженериков симвастатина в отличие от оригинального препарата [17].

Не было выявлено также значимых отличий в отношении переносимости обоих препаратов и частоте развития нежелательных явлений, однако отмечалось более выраженное повышение активности КФК, АЛТ, АСТ на фоне приема Симвагексала в сравнении с Зокором, не потребовавшее, тем не менее, прерывания лечения и не сопровождавшееся клиническими симптомами. Повышение уровней КФК, АЛТ, АСТ не превышало допустимый для приема статинов предел (2-кратного превышения верхнего предела лабораторной нормы (ВПЛН) для АСТ и АЛТ и 5-кратного повышения для КФК). По данным литературы, повышение активности печеночных ферментов встречается в 1-3% случаев при назначении любого статина и при отсутствии повышения билирубина не является признаком гепатотоксического эффекта и не требует отмены терапии [18,19]. Повышение уровня КФК на фоне приема статинов при отсутствии клинических симптомов не требует прекращения лечения. Даже повышение уровня КФК в 50 раз и более по сравнению с ВПЛН не обязательно указывает на развитие неблагоприятного

клинического исхода, а изменения уровня КФК такой выраженности наблюдаются, например, после физических нагрузок, сопровождающихся повреждением мышц [12,21], которые часто остаются без нежелательных последствий [22]. При хорошей переносимости симптомов поражения мышц и в отсутствие повышения уровня КФК (уровень КФК ниже ВПЛН) или лишь при слабо выраженном его повышении (повышение уровня КФК в 10 раз и меньше по сравнению с ВПЛН) в соответствии с ранее данным определением группа экспертов считает возможным продолжение приема статинов в тех же или уменьшенных дозах.

Таким образом, можно считать, что препарат Симвагексал® по влиянию на показатели липидного спектра соответствует эталонному препарату симвастатина – Зокору®, - то есть является терапевтически эквивалентным.

Заключение

Дженерик симвастатина - Симвагексал – при 6-недельном приеме оказывает гиполипидемический эффект, сопоставимый с Зокором, заключающийся в статистически достоверном снижении по сравнению с исходным уровнем ХС ЛПНП общего холестерина и индекса атерогенности, что дает основание считать Симвагексал® терапевтически эквивалентным оригинальному препарату Зокору®.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;2 (приложение):1-18.
2. Tonkin A.M. Clinical relevance of statins: their role in secondary prevention. *Atheroscler Suppl.* 2001;2(1):21-5.
3. Courville K.A., Lavie C.J., Milani R.V. Lipid-lowering therapy for elderly patients at risk for coronary events and stroke. *Am Heart Hosp J.* 2005;3(4):256-62.
4. Eberly L.E., Neaton J.D., Thomas A.J. et al. Multiple-stage screening and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Clin Trials.* 2004;1(2):148-61.
5. Marchioli R., Tognoni G. Beneficial effects of statins. *GISSI-Prevenzione Investigators.* *Lancet* 1996;348:1582.
6. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis: what the latest regression studies show. *J Interv Cardiol.* 2006;19(1):3-9.
7. van Boven A.J., Brugemann J., de Graeff P.A. et al. The 4S study. Implications for prescribing. *Drugs.* 1996;51(4):507-14.
8. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet.* 1996; 348(9038):1339-42.
9. Haffner S.M. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care.* 1997;20(4):469-71.
10. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Remedium.* 2003.(7-8):4-9.
11. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательникова Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология* 2003;(5):42-7.

12. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю., Рожкова Т.А. и др. Симвастатин (Зокор) 20 мг и ловастатин (Холетар) 40 мг у больных ИБС и первичной гиперхолестеринемией: исследование эквивалентности доз. *Клин фармакол тер* 2001;(4):57-61.
13. Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А., и др. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ* 2002;10(19):874-7.
14. Либов И.А., Гулятькова О.С., Милешникова Т.Д., и др. Необходимость и возможность расширения применения статинов в кардиологической практике. *РМЖ* 2002;10(10):458-61.
15. Абраменко Л.И., Баженова Е.А., Беляева О.Д., и др. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ* 2002;10(19):874-77.
16. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):66B-69B.
17. Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – Симвастола. *Клин фармакол тер* 2005;14(3):33-6.
18. Chalasani N. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology.* 2005;41:690-5.
19. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004;126:1287-92.
20. Clarkson P.M., Hubal M.J. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:S52-S69.
21. Sayers S.P., Clarkson P.M., Rouzier P.A., Kamen G. Adverse events associated with eccentric exercise protocols: six case studies. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:1697-702.
22. Clarkson P.M., Kearns A.K., Rouzier P., et al. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(4):623-7.