

Сравнительная эффективность и безопасность Мертенила® (розувастатина) у пациентов с гиперлипидемией

Пристром А.М.¹, Самоходкина С.В.², Крейтер М.Л.², Гуменюк А.Г.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²1-я городская клиническая больница, Минск

Prystrom A.M.¹, Samohodkina S.V.², Kreyter M.L.², Gumenuk A.G.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

²1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Comparative efficacy and safety Mertenil® (rosuvastatin) in patients with hyperlipidemia

Резюме. Проведено рандомизированное одноцентровое в параллельных группах открытое 12-недельное сравнительное контролируемое клиническое исследование IV фазы у пациентов с первичной гиперлипидемией. Показано, что Мертенил® и Крестор® в суточной дозе 10 мг в одинаковой степени снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (на 46,7 и 42,6% соответственно). Достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в группе Мертенила® составило 82%, в группе Крестора® – 71%. Применение обоих препаратов характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

Ключевые слова: гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, статины, розувастатин, Мертенил®, Крестор®.

Summary. Carry out randomized, onecentric, in parallel group, open label, 12-week comparative controlled clinical trial IV faze in patients with primary hyperlipidemia. Detected, Mertenil® and Crestor® in daily dose 10 mg in (an) equal degree decreased level of low density lipoprotein cholesterol (on 46.7 and 42.6% respectively). Advance target level of low density lipoprotein cholesterol in Mertenil® group was 82% and in Crestor® group – 71%. Clinical use of both medications characterized good tolerance and high safety.

Keywords: hyperlipidemia, гиперхолестеринемия, статины, rosuvastatin, Mertenil®, Crestor®.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – наиболее частая причина смерти, ежегодно в мире от ССЗ умирают 17,4 млн человек. Так, в 2005 г. от ишемической болезни сердца (ИБС) умерли 7,6 млн, от инсульта – 5,7 млн человек [5].

В Республике Беларусь общая заболеваемость взрослого населения болезнями системы кровообраще-

ния (БСК) в 2011 г. составила 3048,6 на 10 тыс. населения, а первичная – 312,0 на 10 тыс., заболеваемость ИБС – 1249,7 и 95,4 соответственно. Показатель смертности от БСК в 2011 г. был равен 740,7 на 100 тыс. населения, что обеспечило вклад в общую структуру смертности 51,9%, наибольший удельный вес принадлежит хронической ИБС – 64,1% [1].

Согласно докладу ВОЗ (2002), бремя ССЗ определяют шесть основных факторов риска: артериальная гипертензия – 45%, гиперхолестеринемия – 28%, малое потребление фруктов и овощей – 16%, избыточная масса тела – 15%, курение – 12%, низкая физическая активность – 11% [6].

Гиперхолестеринемия – один из важнейших модифицируемых факторов риска. Для ее коррекции сегодня используется 6 основных классов гиполипидемических средств: 1) статины – ингибиторы β -гидрокси- β -метилглутарил-СоА-редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), 2) эзетимиб, 3) фибраты – производные фиброевой кислоты, 4) секвестранты желчных кислот – анионообменные смолы, 5) препараты никотиновой кислоты, 6) соединения ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот. Современные международные согласительные документы рекомендуют снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) с достижением целевых уровней у пациентов умеренного риска до $<3,0$ ммоль/л, высокого – до $<2,5$ ммоль/л, очень высокого – до $<1,8$ ммоль/л, или $\geq 50\%$ от исходного, если целевой уровень недостижим [3].

Наиболее эффективными гиполипидемическими средствами с хорошей доказательной базой являются статины, рекомендуемые как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ [2, 4].

Один из последних статинов, появившихся на рынке Республики Беларусь, – розувастатин кальция. Розувастатин представляет собой селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, который является предшественником холестерина (ХС). Основная мишень действия розувастатина – печень, где осуществляется синтез ХС и катаболизм ЛПНП. Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП. Он также тормозит синтез ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в клетках печени, тем самым снижая общее содержание ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ), повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает содержание аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Розувастатин снижает соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I. Терапевтический эффект может быть получен в течение одной недели после начала лечения, через 2 недели достигается 90%, а максимально возможный эффект – через 4 недели и

поддерживается при дальнейшем приеме препарата [5].

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь соответствующей дозы. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%. Розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и клиренса метаболизма ХС-ЛПНП. 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10%), является достаточно непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. CYP2C9 – основной изофермент, участвующий в метаболизме, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами. Примерно 90% от принимаемой дозы розувастатина выводится в неизменном виде из организма через кишечник (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин), а оставшаяся часть выводится в неизменном виде почками. Период полувыведения составляет 19 ч и не изменяется при увеличении дозы препарата.

Появление генерических препаратов розувастатина поставило вопрос об их эффективности и безопасности по сравнению с оригинальным препаратом.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности лекарственного средства Мертенил® (розувастатин) производства ОАО «Гедеон Рихтер» по сравнению с лекарственным средством Крестор® (розувастатин) производства «ASTRA ZENECA UK Ltd.» у пациентов с первичной гиперлипидемией.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное одноцентровое параллельное открытое 12-недельное сравнительное контролируемое клиническое испытание эффективности и безопасности лекарственного средства Мертенил® (розувастатин), таблетки 10 мг, производства ОАО «Гедеон Рихтер» и Крестор® (розувастатин), таблетки 10 мг, производства «ASTRAZENECA UK Ltd.» у пациентов с гиперлипидемией.

Исследование проводилось с июля по ноябрь 2012 г. на базе 1-й городской клинической больницы г. Минска. Пациенты включались в исследование при соблюдении правил GCP (Good Clinical Practice – Надлежащей клинической практики), если они подписали информированное согласие и соответствовали критериям включения.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет, уровень ХС-ЛПНП натощак $\geq 3,0$

ммоль/л, но $<6,5$ ммоль/л, уровень ТГ $<4,5$ ммоль/л.

Критерии исключения: клинически значимые ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная ангиопластика) в течение 3 месяцев до включения в исследование; анамнез семейной гиперхолестеринемии или гиперлипопротеидемии типа I, III, IV и V; прием любых статинов или регулярное использование других липидснижающих препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование; декомпенсированный сахарный диабет или глюкоза сыворотки >10 ммоль/л на этапе скрининга, анамнез диабетического кетоацидоза в течение 5 лет до включения в исследование; рефрактерная артериальная гипертензия; симптомы тяжелой застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН) функционального класса (ФК) III–IV согласно NYHA или показатель фракции выброса левого желудочка $<40\%$ по данным эхокардиографии; неконтролируемый гипотиреоз или заместительная терапия в течение 3 месяцев до включения в исследование; заболевания печени в активной фазе на этапе скрининга; повышение активности трансаминаз сыворотки крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) на этапе скрининга; цирроз печени классов тяжести B и C по шкале Чайлд–Пью; миопатия; увеличение креатинфосфокиназы (КФК)

сыворотки более чем в 5 раз по сравнению с ВГН на этапе скрининга; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.) креатинин сыворотки $>0,177$ ммоль/л; женщины фертильного возраста во время беременности, лактации или не использующие надежный метод контрацепции; анамнез злокачественного заболевания в течение 10 лет; анамнез побочных реакций либо гиперчувствительности к другим статинам и повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспорина, варфарина; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; злоупотребления наркотиками или алкоголем за последние 2 года, хроническое или эпизодическое употребление запрещенных лекарств в настоящее время.

Предварительное обследование пациентов на этапе скрининга включало изучение демографических и анамнестических данных и клиническое обследование: анализ общего состояния пациента, определение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления в положении сидя, общемедицинское обследование. Лабораторные исследования включали биохимический анализ крови: ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, С-реактивного протеина (СРП,

референтный интервал до 10 мг/л), аланиновой трансаминазы (АЛТ; референтный интервал для мужчин 5–42 ед/л, для женщин 5–32 ед/л), аспаргиновой трансаминазы (АСТ; референтный интервал для мужчин 5–40 ед/л, для женщин 5–31 ед/л), КФК (референтный интервал для мужчин 25–200 ед/л, для женщин 25–175 ед/л), креатинин (референтный интервал 0,04–0,10 ммоль/л), билирубин (референтный интервал 8,5–20,5 мкмоль/л). Уровень ХС-ЛПНП рассчитывался по формуле Фридвальда.

В результате исследования на этапе скрининга были отобраны 60 пациентов, отвечающих критериям включения (28 мужчин и 32 женщины в возрасте от 35 до 66 лет). У всех имела место первичная гиперхолестеринемия, что по наличию факторов риска, основных заболеваний и ряда сопутствующих состояний являлось показанием I класса к назначению статинов.

Рандомизация проводилась методом случайных чисел. Пациенты были разделены на две группы: первая – для лечения препаратом Мертенил®, вторая – препаратом Крестор®. Сравнительная характеристика клинических данных групп участников исследования представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, составы обеих групп по клиническим характеристикам были сопоставимы, за исключением ген-

дерной характеристики – в процессе рандомизации в группе лечения Мертенилом® оказалось больше женщин.

Сравнительная оценка исходных лабораторных данных – показателей липидного обмена, СРП, а также тестов, характеризующих безопасность лечения (билирубин, АЛТ, АСТ, КФК, креатинин), – показала их сопоставимость и возможность проведения оценки эффективности и безопасности изучаемых препаратов (табл. 2).

Пациентам первой группы был назначен Мертенил® 10 мг, второй – Крестор® 10 мг. Участники исследования принимали препараты ежедневно один раз в сутки внутрь вместе с небольшим количеством воды в одно и то же время (через 3 ч после ужина) на протяжении 12 недель.

Осмотр и лабораторное исследование проводилось через 4 недели, заключительный осмотр и лабораторное исследование – через 12 недель.

Первичной конечной точкой исследования было достижение целевого уровня ХС-ЛПНП в течение 12 недель терапии.

Вторичные конечные точки:

– по данным лабораторных анализов: достижение значимого снижения уровней ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, СРП;

– по данным оценки безопасности: а) частота и тяжесть побочных реакций и аномальных лаборатор-

Таблица 1 Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование			
Характеристика	Группа лечения		T/ χ^2 (P)
	Мертенил®, n = 30	Кре- стор®, n = 30	
Возраст, лет, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	54 [50; 72]	54 [51; 71]	886,0 (0,673)
Пол, м/ж, n	8/22	19/11	6,734 (0,009)
Диагноз ИБС, n,	11	10	0,000 (1,000)
в т.ч. стенокардия ФК I–III, n	4	4	0,000 (1,000)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n	0	1	–
Артериальная гипертензия:	28	25	–
в т.ч. I ст., n	3	8	1,781 (0,182)
II ст., n	21	16	0,030 (0,863)
III ст., n	4	1	0,873 (0,350)
Кардиоваскулярный риск:			
умеренный, n	7	8	0,000 (1,000)
высокий, n	15	16	0,000 (1,000)
очень высокий, n	8	6	0,093 (0,760)
Сердечная недостаточность:			
I ФК, n	13	13	0,000 (1,000)
II ФК, n	2	2	0,000 (1,000)
Масса тела, кг, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	84 [66; 105]	85 [64; 103]	849,5 (0,336)
Индекс массы тела, кг/м ² , [P ₂₅ ; P ₇₅]	30 [26; 36]	29 [27; 36]	902,0 (0,853)
Ожирение:			
1-й ст., n	8	11	0,306 (0,579)
2-й ст., n	3	4	0,000 (1,000)
3-й ст., n	3	0	–
Сахарный диабет, n	1	2	0,000 (1,000)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n	1	0	–

уровня ХС-ЛПНП и ОХС. Уровень ХС-ЛПНП в группе лечения Мертенилом® снизился на 46,7%, в группе лечения Крестором® – на 42,6%, а целевые

уровни ХС-ЛПНП были достигнуты у 23 из 28 (82%) и 20 из 28 (71%) пациентов соответственно. Динамика показателей представлена на рис. 1

Таблица 2 Исходные данные лабораторного исследования пациентов, включенных в исследование			
Характеристика	Группа лечения		Т (Р)
	Мертенил®, n = 30 Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	Крестор®, n = 30 Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,96 [3,58; 4,6]	3,92 [3,45; 4,48]	936, 0 (0,762)
ОХС, ммоль/л	6,45 [5,9; 7,0]	6,5 [6,2; 6,8]	922,5 (0,894)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,58 [1,3; 1,75]	1,5 [1,27; 1,69]	966,5 (0,451)
ТГ, ммоль/л	1,61 [1,2; 2,2]	1,46 [1,02; 3,18]	906,0 (0,090)
Билирубин, мкмоль/л	11,18 [6,84; 13,68]	10,26 [6,84; 13,68]	872,0 (0,527)
АЛТ, ЕД/л	23,0 [15,0; 32,0]	30,0 [21,0; 41,0]	1047,5 (0,051)
АСТ, ЕД/л	29,0 [26,0; 39,0]	31,0 [22,0; 41,0]	897,5 (0,824)
КФК, ЕД/л	171,5 [126,0; 223,0]	177,5 [145,0; 203,0]	941,0 (0,706)
Креатинин, ммоль/л	0,07 [0,07; 0,09]	0,08 [0,08; 0,1]	1007,5 (0,054)
СРП, мг/л	5,0 [4,0; 7,0]	5,0 [4,0; 5,0]	1002, 5 (0,177)

Таблица 3 Результаты лабораторного исследования липидов сыворотки крови у пациентов через 4 недели лечения			
Характеристика	Группа лечения		T, z (P)/χ² (P)
	Мертенил®, n = 30	Крестор®, n = 30	
ХС-ЛПНП, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	2,37 [2,06; 2,78]	2,61 [1,85; 2,95]	877,5; 0,106 (0,915)
Снижение ХС-ЛПНП, %	40,2	33,4	
Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП, n (%)	15/30 (50)	15/29 (52)	0,016 (0,898)
ОХС, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	4,4 [4,2; 5,0]	4,8 [4,1; 5,2]	863,55; 0,755 (0,456)
Снижение ОХС, %	31,8	26,2	
ХС-ЛПВП, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	1,47 [1,2; 1,63]	1,46 [1,37; 1,59]	892,0; 0,333 (0,739)
ТГ, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	1,25 [0,73; 1,7]	1,5 [1,18; 1,95]	808,5; 1,567 (0,117)
СРП, мг/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [5,0; 5,0]	931,0; 0,247 (0,805)

ных показателей (АЛТ, АСТ, билирубин, КФК, креатинин); б) число пациентов, прекративших терапию по причинам, связанным с безопасностью терапии исследуемым препаратом или препаратом сравнения за 12-недельный период.

Кроме того, проводился анализ безопасности по следующим параметрам: а) регистрация всех побочных явлений по степени выраженности; б) регистрация любых отклонений лабораторных показателей, совпадающих с применением препарата; в) оценка переносимости обоих препаратов; г) состояние жизненно важных показателей в процессе лечения.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов: для описательной статистики – медиана (Me), 25-й и 75-й квартили (P_{25} и P_{75}), для сравнения двух выборок – критерий Манна–Уитни (T , z), для сравнения наблюдений до и после лечения – критерий Уилкоксона (W), для сравнения частоты качественных признаков – критерий χ^2 . Вероятность справедливости нулевой гипотезы (P) признавалась при значениях $>0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты лабораторного исследования липидов сыворотки крови через 4 недели лечения исследуемыми препаратами представлены в табл. 3.

Как показал анализ, в обеих группах уровни ХС-ЛПНП оказались более низкими по сравнению с исходными и между собой не различа-

лись ($T = 877,5$; $z = 0,106$; $P = 0,915$). Снижение ХС-ЛПНП в группе лечения Мертенилом® составило 40,2%, в группе лечения Крестором® – 33,4%. Целевой уровень ХС-ЛПНП в группе Мертенила® достигнут у 15 из 30 пациентов (50%) и соответствовал таковому в группе Крестора® – у 15 из 29 (52%; $\chi^2 = 0,016$, $P = 0,898$). Следует отметить, что ХС-ЛПНП у одного участника из группы Крестора® через 4 недели и далее (через 12 недель) у двух пациентов в каждой из групп не был определен из-за концентрации ТГ, превышающей 4,5 ммоль/л, препятствующей исследованию ХС-ЛПНП установленным для данного протокола методом.

Аналогичная ситуация отмечалась и в отношении ОХС – снижение (на 31,8%) в группе Мертенила® и в группе Крестора® (на 26,2%) без статистически значимых различий между группами ($T = 863,55$; $z = 0,755$, $P = 0,456$). По другим показателям липидного обмена, а также уровням СРП между группами также не отмечалось различий.

Проведен анализ динамики изучаемых лабораторных показателей липидов пациентов исследуемых групп до лечения и в конце 12-недельного периода лечения (заключительное исследование), результаты представлены в табл. 4.

Как видно из представленных данных, у пациентов обеих групп после 12 недель лечения наблюдалось статистически значимое снижение

и 2. Уровни ТГ и СРП статистически значимой динамики не претерпели.

Проведено сравнение результатов лечения между группами пациентов, получавших различные препараты розувастатина (табл. 5).

В результате анализа оказалось, что по всем изучаемым параметрам группы лечения через 12 недель, как и через 4 недели, не отличались, в том числе по первичной конечной точке: к концу периода наблюдения целевой уровень ХС-ЛПНП в группе лечения Мертенилом® был достигнут у 23 из

28 пациентов (82%), в группе лечения Крестором® – у 20 из 28 (71%, $\chi^2 = 0,401$, $p = 0,527$). Сопоставление результатов представлено на рис. 3.

Комплаентность на заключительном визите в группе Мертенила® составила от 99 до 100%, в группе Крестора® – от 98 до 100%, что в обеих группах было расценено как высокая.

Проведена оценка динамики лабораторных тестов, характеризующих безопасность, через 4 и 12 недель лечения.

Таблица 4 Динамика лабораторных показателей липидного обмена в группах исследования через 12 недель лечения

Параметры	До лечения	Через 12 недель лечения	W (P)
<i>Группа лечения препаратом Мертенил®</i>			
ХС-ЛПНП, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	3,96 [3,58; 4,6]	2,11 [1,85; 2,49]	404,0 (<0,001)
Снижение ХС-ЛПНП, %	–	46,7	
Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП, n (%)	–	23/28 (82)	
ОХС, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	6,45 [5,9; 7,0]	4,4 [4,0; 4,9]	461,0 (<0,001)
Снижение ОХС, %	–	31,8	
ТГ, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	1,61 [1,2; 2,2]	1,69 [1,27; 2,45]	191,0 (0,051)
СРП, мг/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	5,0 [4,0; 7,0]	4,0 [2,0; 6,0]	165,0 (0,215)
<i>Группа лечения препаратом Крестор®</i>			
ХС-ЛПНП, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	3,92 [3,45; 4,48]	2,25 [1,77; 2,5]	406,0 (<0,001)
Снижение ХС-ЛПНП, %	–	42,6	
Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП, n (%)	–	20/28 (71)	
ОХС, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	6,5 [6,2; 6,8]	4,3 [3,9; 4,7]	454,0 (<0,001)
Снижение ОХС, %	–	33,8	
ТГ, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	1,46 [1,02; 3,18]	1,86 [1,35; 2,29]	143,0 (0,143)
СРП, мг/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	5,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	201,0 (0,207)

Следует отметить, что в обеих группах у пациентов, включенных в исследование, в процессе скрининга имелись случаи отклонения лабораторных тестов, не выходящие за пределы, определенные критериями исключения. Так, в группе Мертенила® у 3 человек отмечалось повышение активности АЛТ (не более 1,5 ВГН), у 5 – АСТ (не более 1,5 ВГН), у 7 – КФК (не более 1,5 ВГН), у 3 – билирубина (до 25 мкмоль/л), в группе Крестора® у 4 пациентов имело место повышение активности АЛТ (не более 1,5 ВГН), у 6 – АСТ (не более 1,5 ВГН), у 6 – КФК (не более 1,5 ВГН), у 1 – билирубина (до 25,1 мкмоль/л). Через 4 недели лечения в группе Мертенила® у 2 человек из 3 с повышенным уровнем АЛТ, у 3 из 4 с повышенным уровне АСТ, у 5 из 7 с повышенным уровне КФК и у одного с повышенным уровнем билирубина результаты контрольного исследования оказались в пределах референтных интервалов и далее не изменились через 12 недель. Аналогичная ситуация наблюдалась и в группе Крестора®: нормализация параметров у 2 пациентов из 4 с повышенным уровнем АЛТ, у 3 из 6 с повышенным уровне АСТ, у 2 из 6 с повышенным уровне КФК и у одного с повышенным уровнем билирубина. В дальнейшем через 12 недель у лиц, имевших отклонения трансаминаз и билирубина во время скрининга и обследования через 4 недели,

Рисунок 1 Динамика уровней ХС-ЛПНП на фоне лечения препаратами Мертенил® и Крестор® через 12 недель

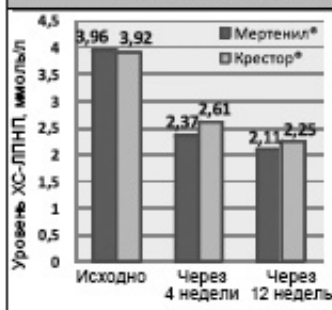


Рисунок 2 Динамика уровней ОХС на фоне лечения препаратами Мертенил® и Крестор® через 12 недель

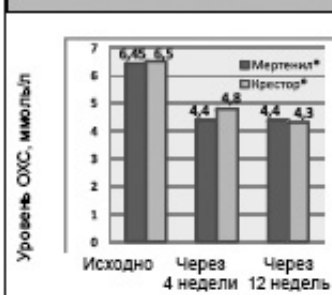


Рисунок 3 Процент пациентов, достигших целевого уровня ХС-ЛПНП при лечении препаратами Мертенил® и Крестор® через 12 недель

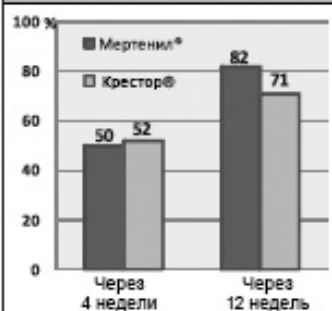


Таблица 5 Результаты сравнительного заключительного (через 12 недель) лабораторного исследования липидов сыворотки крови у пациентов, получавших лечение препаратами Мертенил® и Крестор®

Характеристика	Группа лечения		T/ χ^2 (P)
	Мертенил®	Крестор®	
ХС-ЛПНП, ммоль/л Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	2,11 [1,85; 2,49]	2,25 [1,77; 2,5]	936,0; 0,303 (0,726)
Снижение ХС-ЛПНП, %	46,7	42,6	
Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП, n (%)	23/28 (82)	20/28 (71)	0,401 (0,527)
ОХС, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	4,4 [4,0; 4,9]	4,3 [3,9; 4,7]	922,5; 0,104 (0,917)
Снижение ОХС, n (%)	31,8	33,8	—
ХС-ЛПВП, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	1,41 [1,2; 1,64]	1,38 [1,23; 1,48]	966,5; 0,754 (0,451)
ТГ, ммоль/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	1,69 [1,27; 2,45]	1,86 [1,35; 2,29]	906,0; 0,126 (0,900)
СРП, мг/л, Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	4,0 [2,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	1002,5; 1,351 (0,177)

отклонения сохранялись на прежнем уровне, что свидетельствовало о наличии хронической патологии печени и требовало в последующем уточнения ее причины и характера. Наряду с этим у части пациентов, имевших нормальные значения параметров во время скрининга, после 4 недель лечения активность АЛТ и АСТ повысилась – во всех случаях не более 1,5 ВГН: в группе Мертенила® у 3 человек – АЛТ, у 4 – АСТ, в группе Крестора® – в 5 случаях АЛТ, в 2 – АСТ. Исследование через 12 недель показало, что у большей части этих пациентов активность трансаминаз нормализовалась. Ни в одном случае в обеих группах

уровень АЛТ не достиг трехкратного превышения ВГН, что могло бы потребовать отмены препарата. Случаев повышения уровня креатинина в процессе исследования не зарегистрировано.

Пятикратное превышение ВГН уровня КФК также не было зафиксировано ни в одном случае. Обращала на себя внимание неожиданная динамика КФК: в обеих группах по мере наблюдения число случаев повышения активности КФК уменьшилось, а уровни повышения снизились.

Лабораторных критериев, требующих отмены исследуемого препарата или препарата сравнения, ни в одном случае не было зафиксиро-

Таблица 6 Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов розувастатина Мертенила® и Крестора® у пациентов с гиперлипидемией		
Конечные точки исследования	Группа лечения	
	Мертенил®	Крестор®
Первичная конечная точка		
Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП в течение 12 недель терапии, n (%)	23/28 (82)	20/28 (71)
Вторичные конечные точки		
По данным лабораторных анализов:		
а) достижение значимого снижения уровня ХС-ЛПНП, % по отношению к исходному уровню	46,7	42,6
б) достижение значимого снижения уровня ОХС, % по отношению к исходному уровню	31,8	33,8
в) достижение значимого снижения уровня ТГ, n (%)	нет	нет
г) достижение значимого снижения уровней СРП	нет	нет
По данным оценки безопасности:		
а) частота и тяжесть побочных реакций и аномальных лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, билирубин, КФК, креатинин) – значимое отклонение лабораторных показателей	0	0
б) число пациентов, прекративших терапию по причинам, связанным с безопасностью терапии исследуемым препаратом или препаратом сравнения за 12-недельный период	0	0

вано. Оба препарата по лабораторным показателям характеризуются высокой безопасностью применения и хорошей переносимостью. Вместе с тем выявленные в процессе скрининга случаи отклонения уровней АЛТ, АСТ и билирубина, несмотря на низкую степень отклонения (не более 1,5 ВГН), требуют обследования пациентов перед началом лечения с целью оценки клинической ситуации, а также надлежащего лабораторного контроля через 4 и 12 недель лечения.

Из всех неблагоприятных реакций по субъективным критериям у одного пациента в группе лечения Мертенилом® и у одного в группе Крестора® в начале лечения отмечалось появление болей в животе, что в обоих случаях было отмечено на промежуточном визите. Боли носили транзиторный характер (прошли в течение 1 дня). Во время появления болей пациенты не обращались за медицинской помощью, не сообщали врачу-исследователю, не меняли терапию, не прекраща-

ли приема препаратов, вследствие чего данные нежелательные явления были расценены как легкие и сомнительно связанные с приемом препарата. Побочных явлений, серьезных побочных явлений и непредвиденных побочных реакций не было зафиксировано.

Сводные данные по результатам сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов розувастатина Мертенил® и Крестор® у пациентов с гиперлипидемией представлены в табл. 6.

Выводы:

1. Лекарственное средство Мертенил® (розувастатин) производства ОАО «Гедеон Рихтер» при 12-недельном лечении у пациентов с первичной гиперхолестеринемией в суточной дозе 10 мг 1 раз в сутки сопоставимо по клинико-лабораторной эффективности с лекарственным средством Крестор® 10 мг 1 раз в сутки (уровни ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ и СРП между группами статистически значимо не различались) при высокой комплаентности терапии.

2. Через 12 недель лечения в группе Мертенила® произошло снижение по сравнению с исходными значени-

ями уровня ХС-ЛПНП на 46,7%, а в группе Крестора® – на 42,6%.

3. К концу периода наблюдения целевой уровень ХС-ЛПНП в группе лечения Мертенилом® у 23 из 28 пациентов (82%), в группе лечения Крестором® – у 20 из 28 (71%, $\chi^2 = 0,401$, $p = 0,527$).

4. По данным клинических и лабораторных исследований Мертенил® характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2011 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2012. – С. 3–4 с.
2. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update / S.C. Smith [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363–2372.
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z. Reiner [et al.] // *Eur Heart J*. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
4. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / J. Perk [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2012. – doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
5. Rosuvastatin: a review of the pharmacological effectiveness in cardiovascular disease / A. Luvai [et al.] // *Clin. Med. Insights*. – 2012. – Vol. 6. – P. 17–33.
6. World Health Organization. – Mode of access: http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en. – Date of access: November 7, 2007.