

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ И ЭНДОТЕЛИЙПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЖЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ТОРВАКАРДА И СИМВАКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

© Михин В.П., Жилыева Ю.А., Харченко А.В., Жилыева О.А.

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: mikhinvp@yandex.ru

Одним из наиболее эффективных средств лечения и профилактики атеросклероза являются статины. Цель исследования – сравнить гиполипидемическую и эндотелийпротективную эффективность дженерических препаратов, содержащих аторвастатин (Торвакард) и симвастатин (Симвакард) у пациентов, страдающих ИБС. Исследование проведено на двух рандомизированных группах больных со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с гиперхолестеринемией. В первой группе – 52 человека, в группе сравнения – 40. В течение 12 недель пациенты первой группы наряду со стандартной антиангинальной терапией получали Торвакард (10 мг/сут и 20 мг/сут) в зависимости от исходного уровня холестерина. Пациенты группы сравнения – Симвакард (10 мг/сут и 20 мг/сут). Установлено, что по гиполипидемической активности Симвакард несколько уступает Торвакарду. Однако оба препарата оказывают позитивное липидкорректирующее и эндотелийпротективное действие.

Ключевые слова: ИБС, гиперхолестеринемия, статины, липидный спектр, эндотелин-1.

COMPARATIVE HYPOLIPIDEMIC AND ENDOTHELIUM-PROTECTIVE EFFICIENCY OF GENERIC DRUGS TORVACARD AND SIMVACARD IN CHD PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA

Mikhin V.P., Zhilyaeva Yu.A., Kharchenko A.V., Zhilyaeva O.A.

Department of Internal Diseases N 2 of Kursk State Medical University, Kursk

One of the most effective remedies and preventives of atherosclerosis are statins. The purpose of the study is to compare the hypolipidemic and endothelium-protective efficiency of generic drugs, containing atorvastatin (Torvacard) and simvastatin (Simvacard) in patients with coronary heart disease. The study was conducted in two randomized groups of patients with stable angina, FC II-III in combination with hypercholesterolemia. In the first group - 52 people, in the comparative group - 40. During 12 weeks the first group of patients, along with the standard antianginal therapy had been receiving Torvacard (10 mg/day and 20 mg/day) depending on the initial cholesterol levels, and the comparative group patients – Simvacard (10 mg / day and 20 mg / day). It has been established, that the lipid-lowering activity of Simvacard is slightly inferior to Torvacard. However, both drugs have a positive hypolipidemic and endothelium-protective action.

Keywords: coronary heart disease, hypercholesterolemia, statins, lipid profile, endothelin-1.

В настоящее время первое место по распространенности, смертности и инвалидизации населения заняли хронические неинфекционные заболевания, в частности, сердечнососудистая патология, обусловленная атеросклерозом [20].

Роль холестерина (ХС) в патогенезе атеросклероза остается неизменной на протяжении нескольких десятилетий. Важность определения общего ХС доказана во многих эпидемиологических исследованиях [7, 16, 24, 29]. Установлено, что снижение повышенного уровня общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) уменьшает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 8, 11, 26, 27]. Одним из наиболее эффективных средств лечения и профилактики атеросклероза являются статины, в основе действия которых лежит ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту – предшественник стероидов, включая ХС. Гиполипидемическая и антиатерогенная активность статинов подтверждена рядом многоцентровых клинических исследований [9, 15, 18],

доказавших их способность уменьшать вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий, улучшать качество и продолжительность жизни [2, 6, 23]. Положительные клинические эффекты статинов связаны с их плеiotропными свойствами [5, 13, 19, 25]: улучшение функции эндотелия, снижение активности воспаления в сосудистой стенке, антиокислительный эффект и другие.

В настоящее время в клинической практике проблема выбора статинов является довольно злободневной. В качестве критериев предпочтительности того или иного препарата, как правило, выступает их клинико-лабораторная эффективность и способность снижать сердечно-сосудистую летальность.

Сегодня наряду с брендовыми препаратами, в мире производится целый ряд дженерических средств, однако большинство исследований посвящено изучению свойств именно оригинальных препаратов, а об эффективности дженерических препаратов имеются малочисленные и противоречивые сведения.

Цель исследования: сравнить гиполипидемическую и эндотелийпротективную эффективность дженерических препаратов, содержащих аторвастатин – Торвакарда (Zentiva a.s., Чехия) и симвастатин – Симвакарда (Zentiva a.s., Чехия) у пациентов ИБС с гиперхолестеринемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на двух рандомизированных группах больных (критериями рандомизации служили уровень ХС и возраст), страдающих ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. ХСН I-IIА стадии, в сочетании с гиперхолестеринемией в возрасте от 53 до 65 лет, средний возраст больных составил $58,2 \pm 6,5$ лет. В первой группе – 52 человека, в группе сравнения – 40. 72 пациента имели артериальную гипертензию легкой и средней степени. Критерии включения в исследование: наличие ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК), подтвержденной клинически и результатами суточного мониторирования ЭКГ; наличие гиперхолестеринемии; отсутствие систематического приема статинов не менее чем за 3 месяца до включения в исследование, отсутствие противопоказаний к терапии статинами; наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения из исследования: индивидуальная непереносимость статинов, побочные эффекты от проводимой терапии; эндокринная патология, наследственная гиперлипидемия, выраженная патология со стороны дыхательной, пищеварительной и гепаторенальной систем; хроническая недостаточность кровообращения более IIА степени, III-IV ФК в соответствии с классификацией ОССН 2002 года; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, отказ пациента от проводимого лечения.

Каждая из групп была разделена на две подгруппы с исходным уровнем ХС: от 5,2 ммоль/л до 6,5 ммоль/л и от 6,5 ммоль/л до 8,0 ммоль/л.

После включения в исследование все пациенты получали стандартную антиангинальную терапию, включающую кардиоселективный β -блокатор (конкор 2,5-5 мг/сут); ингибитор АПФ (престариум А – 10 мг/сут); блокаторы кальциевых каналов (амлодипин – 2,5-5 мг/сут); антиагреганты (кардиомагнил – 75 мг/сут), при необходимости лечение дополнялось пролонгированными нитратами (изосорбид-монокитрат 30-40 мг/сут). В течение 12 недель пациенты первой группы с уровнем ХС от 5,2 ммоль/л до 6,5 ммоль/л (20 человек) получали гиполипидемическую терапию аторвастатином в виде препарата Торвакард (10 мг/сут), пациенты с уровнем

ХС от 6,5 ммоль/л до 8,0 ммоль/л (32 пациента) – принимали Торвакард по 20 мг/сут. Пациенты группы сравнения принимали симвастатин, препарат Симвакард в дозе 10мг/сут (20 человек) и 20 мг/сут (20 человек) в зависимости от исходного уровня холестерина.

Ежемесячно пациентам выполнялось: физикальное обследование, оценка уровня липидов сыворотки крови – общий ХС, триглицериды (ТГ), ХСЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) на автоматическом анализаторе Виталаб Флексор Е (Нидерланды) прямым ферментативным методом (метод CHOD-PAP) при длине волны 500-550 нм с использованием реагентов фирмы Analyticon (Германия), расчет уровня ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) осуществлялся по формуле $TG/2,2$ [10], выраженной в ммоль/л. Концентрация апоА1, апоВ определялись прямым иммунотурбидиметрическим методом без предварительного осаждения (Direct-метод прямой элиминации) при длине волны 600-650 нм; определение эндотелина-1 выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа ("Biomedica" (Австрия)) на анализаторе "Tescan" (Австрия) при длине волны 405 нм. Референсные значения эндотелина-1 составляют 0,3- 0,7 пг/мл.

Рассчитывалось соотношение апоВ/апоА1, а также коэффициент атерогенности (КА) по формуле А.М. Климова: $КА = (ХС - ХСЛПВП)/ХСЛПВП$ [3].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась статистическими программами "Statistica 6,0" и Microsoft Excel (2003) с расчетом средних значений и ошибки средней величины ($M \pm m$); парного t-критерия Стьюдента; достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$ и линейной корреляции Пирсона. Достоверности различий в характере динамики исследуемых параметров между группами оценивались с использованием критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке исходного уровня липидов установлено, что у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдался высокий уровень ХС, ТГ, ХСЛПНП и ХСЛПОНП; снижение ХСЛПВП; отмечалось повышенное значение КА, которое сочеталось с низким уровнем апоА1, высоким содержанием апоВ и повышенным значением апоВ/апоА1, что свидетельствует о высоком атерогенном риске (табл. 1а, 1б).

Уже через 4 недели приема Торвакарда в суточной дозе 10 мг/сут у пациентов первой группы с уровнем ХС ниже 6,5 ммоль/л выявлено сниже-

Содержание липидов в крови у больных ИБС на фоне терапии Торвакардом и Симвакардом с различным исходным уровнем холестерина ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных	Сроки исследования		
		До лечения	4 недели терапии	12 недель терапии
Общий холестерин, ммоль/л	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$5,7 \pm 0,37$	$5,08 \pm 0,30^*$	$4,52 \pm 0,21^*$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$5,86 \pm 0,03$	$5,42 \pm 0,02^*$	$4,86 \pm 0,02^*$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$7,41 \pm 0,4$	$5,41 \pm 0,28^*$	$4,71 \pm 0,24^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$6,7 \pm 0,12$	$5,34 \pm 0,16^*$	$5,07 \pm 0,21^*$
ХСЛПВП, ммоль/л	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$0,97 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,04^*$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$1,06 \pm 0,05$	$1,1 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,03$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$0,99 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,03$	$1,05 \pm 0,03$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$0,97 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,09$	$1,03 \pm 0,02$
ХСЛПНП, ммоль/л	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$3,65 \pm 0,13$	$3,16 \pm 0,13^*$	$2,64 \pm 0,12^*$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$3,9 \pm 0,12$	$3,56 \pm 0,12^*$	$2,98 \pm 0,13^*$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$5,21 \pm 0,19$	$3,47 \pm 0,14^*$	$3,29 \pm 0,13^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$4,87 \pm 0,25$	$3,74 \pm 0,11^*$	$3,48 \pm 0,12^*$
ХСЛПОНП, ммоль/л	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$1,08 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,04^*$	$0,97 \pm 0,02^*$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$0,9 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,03^*$	$0,80 \pm 0,02^*$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$1,03 \pm 0,02$	$0,94 \pm 0,03^*$	$0,83 \pm 0,02^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$0,74 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,01^*$	$0,65 \pm 0,01^*$
Триглицериды, ммоль/л	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$2,38 \pm 0,10$	$2,24 \pm 0,08^*$	$2,13 \pm 0,08^*$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$1,94 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,05^*$	$1,78 \pm 0,07^*$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$2,20 \pm 0,08$	$2,05 \pm 0,08^*$	$1,85 \pm 0,08^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$1,63 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04^*$	$1,43 \pm 0,15^*$
АпоА ₁ (г/л)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$0,91 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,02$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$1,08 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,04$	$1,12 \pm 0,05$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$1,04 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,03$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$1,4 \pm 0,05$	$1,39 \pm 0,04$	$1,37 \pm 0,03$

Таблица 16

Содержание липидов в крови у больных ИБС на фоне терапии Торвакардом и Симвакардом с различным исходным уровнем холестерина ($M \pm m$)

АпоВ (г/л)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$1,35 \pm 0,05$	$1,30 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,03^*$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$0,94 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,03^*$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$1,29 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,03^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$1,02 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,04^*$
Коэффициент атерогенности	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$4,88 \pm 0,20$	$4,1 \pm 0,19^*$	$3,26 \pm 0,14^*$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$4,53 \pm 0,24$	$3,9 \pm 0,18^*$	$3,3 \pm 0,14^*$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$6,48 \pm 0,30$	$4,36 \pm 0,23^*$	$3,48 \pm 0,19^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$5,91 \pm 0,32$	$4,34 \pm 0,24^*$	$3,9 \pm 0,20^*$
АпоВ/АпоА ₁	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$1,48 \pm 0,06$	$1,38 \pm 0,06$	$1,24 \pm 0,05^*$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$0,87 \pm 0,06$	$0,86 \pm 0,07$	$0,79 \pm 0,06^*$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$1,24 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,03^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$0,73 \pm 0,07$	$0,72 \pm 0,06$	$0,66 \pm 0,04^*$

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверность различий с исходными данными.

ние уровня ХС на 10,9%, основной атерогенной фракции – ХСЛПНП на 13,4%, ХСЛПОНП на 5,6%, ТГ на 5,9%, концентрация ХСЛПВП не изменилась. Содержание анти- и проатерогенных белков сыворотки крови апоА1 и апоВ, так же как и в группе сравнения, достоверно не изменялось. В группе, где пациенты принимали Симвакард (10 мг/сут), уровень ХС снизился на 7,5%, ХСЛПНП – на 8,7%, ХСЛПОНП – на 4,4%, ТГ – на 2,6%. Уровень ХСЛПВП достоверно не изменился. Величина КА при лечении Торвакардом либо Симвакардом снизилась соответственно на 16% и 13,9%.

Во второй подгруппе, где пациенты принимали Торвакард (20 мг/сут), а исходный уровень ХС находился в пределах 6,5-8,0 ммоль/л, отмечалась более выраженная положительная антиатерогенная динамика: уровень ХС снизился на 27%, ХСЛПНП - на 33,4%, ХСЛПОНП - на 8,7%, ТГ -

на 6,8%. Значение ХСЛПВП не менялось. В группе сравнения наблюдались аналогичные изменения липидного профиля крови: снижение ХС на 20,3%, ХСЛПНП - на 23,2%, ХСЛПОНП – на 6,75%, концентрация ХСЛПВП достоверно не изменилась, содержание ТГ уменьшилось на 5,5 % ($p < 0,05$). Величина КА при лечении Торвакардом либо Симвакардом снизилась соответственно на 32,7% и 26,6%.

При статистическом анализе изменений содержания в сыворотке крови холестерина и его фракций за 4 недели под влиянием Торвакарда и Симвакарда в двух дозовых режимах у больных с различной степенью гиперхолестеринемии (учитывая соответствие значений исследуемых показателей нормальному распределению) установлено, что достоверные различия в характере и степени выраженности антиатерогенных изменений указанных параметров (в том числе и КА) между

группами, принимающими Торвакард либо Симвакард, отсутствуют (по критерию χ^2 , $p > 0,05$).

Продолжение терапии в течение 12 недель Торвакардом (10 мг/сут) в первой подгруппе привело к дальнейшему снижению уровня ХС на 20,7%, ХСЛПНП – на 27,7%, ХСЛПОНП – на 10,2%. В результате 12-недельной терапии Торвакардом содержание ХСЛПВП повысилось на 9,28% от исходного уровня. Продолжение терапии сопровождалось дальнейшим снижением ТГ на 10,5%. КА сократился на 33,2% в сравнении с исходным уровнем. Под влиянием Симвакарда (10 мг/сут) наблюдалось снижение ХС на 17,1%, ХСЛПНП – на 23,6%, ХСЛПОНП – на 11,1%, содержание ХСЛПВП достоверно не изменилось, концентрация ТГ сократилась на 8,2% ($p < 0,05$). Значение КА сократилось в сравнении с исходным уровнем на 27,2%.

Во второй подгруппе у пациентов с уровнем ХС от 6,5 ммоль/л до 8,0 ммоль/л, принимавших Торвакард (20 мг/сут), уровень ХС снизился на 36,4%, ХСЛПНП – на 36,8%, ХСЛПОНП – на 19,4%, ТГ – на 15,9%, содержание ХСЛПВП достоверно не изменилось, величина КА сократилась на 46,3%.

В группе сравнения (Симвакард 20 мг/сут) зафиксировано снижение концентрации ХС на 24,3%, ХСЛПНП – на 28,5%, ХСЛПОНП – на 12,2%, ТГ снизились на 12,3%, содержание ХСЛПВП достоверно не изменилось, величина КА сократилась на 34,01% (табл. 1).

При сравнительной оценке результатов изменения концентрации ТГ, ХС и его фракций в сыворотке крови при 12-недельной терапии Торвакардом либо Симвакардом, учитывая наличие соответствия значений исследуемых показателей нормальному распределению, отмечается более выраженный гиполипидемический эффект со стороны Торвакарда, чем Симвакарда, причем как в дозовом режиме 10 мг/сут, так и 20 мг/сут. Обращало внимание, что увеличение уровня ХСЛПВП наблюдалось только после 12 недель приема Торвакарда (10 мг/сут) у больных с исходно легкой гиперхолестеринемией (5,2–6,5 ммоль/л); при умеренной гиперхолестеринемии (ХС $> 6,5$ ммоль/л) Торвакард (20 мг/сут) и Симвакард (10 и 20 мг/сут) на уровне ХСЛПВП не влияли, что свидетельствует о менее выраженной гипоальфахолестеринемической активности небольших доз используемых статинов, которые проявляются лишь у Торвакарда при легкой гиперхолестеринемии.

Полученные нами результаты согласуются с результатами крупных рандомизированных исследований с оригинальным аторвастатином (Липримар, PFIZER, Германия) 10 мг/сут (ASCOT, TNT), где величина снижения уровня

ХСЛПНП составила 33,9% и 35,0% соответственно [17, 28]; в исследовании 4S пациенты принимали симвастатин (Зокор, MSD, США) в дозе 20–40 мг/сут, в результате было отмечено снижение уровня ХС на 25%, ХСЛПНП – на 35%, повышение уровня ХСЛПВП на 8% [26].

Исследование CURVES, выполненное в середине 90-х годов, доказало дозозависимое снижение уровня ХСЛПНП на 38–51% при лечении аторвастатином 10–40 мг/сут [14].

Гиполипидемические эффекты исследуемых медикаментозных форм аторвастатина и симвастатина сопровождались снижением концентрации апоВ, которая в равной степени наблюдалась во всех группах и проявлялась лишь через 12 недель терапии аторвастатином и симвастатином, причем влияние аторвастатина было более выражено. При терапии Торвакардом в дозе 10 и 20 мг/сут уровень апоВ снизился соответственно на 12,6% и 17,1%. При приеме Симвакарда концентрация апоВ уменьшилась соответственно на 6,4% и 10,8%. Характер изменения уровня апоВ соответствовал во всех группах динамике ХСЛНП. Достоверной динамики концентрации апоА1 в сыворотке крови под влиянием как Торвакарда, так и Симвакарда в обоих дозовых режимах не отмечалось, что согласуется с изменением уровня ХСЛПВП.

Отмечено снижение соотношения про- и антиатерогенных фракций апобелков, которое проявлялось в результате 12-недельной терапии. Так, при лечении Торвакардом (10 мг/сут) отношение апоВ/апоА1 сократилось на 16,2%, в дозе 20 мг/сут (у лиц с уровнем ХС в пределах 6,5–8,0 ммоль/л) сократилось на 17,0%. При лечении Симвакардом у больных с исходным уровнем ХС 5,2–6,5 ммоль/л значение апоВ/апоА1 сократилось на 9,2%; при исходном уровне ХС 6,5–8,0 ммоль/л значение апоВ/апоА1 сократилось на 9,6%. При этом Торвакард в указанных дозах в большей степени, чем Симвакард, проявлял гиполипидемическую активность (по критерию χ^2 , $p < 0,05$).

Из литературных источников следует, что аторвастатин уменьшает продукцию одного из важных регуляторов тонуса сосудов, оказывающего сосудосуживающее действие и синтезируемого клетками эндотелия – эндотелина-1, ингибируя, с одной стороны, синтез изопреновых производных белков Rho, а с другой – уменьшая экспрессию матричной РНК препроэндотелина-1 [12, 21]. Описанное действие аторвастатина на синтез эндотелина-1, вероятно, не зависит от его влияния на биодоступность NO. Кроме того, статины снижают чувствительность липопротеидов к окислению, которые, в свою очередь, оказывают повреждающее действие на эндотелий [1]. По данным

О'Driscoll и соавт. [22], лечение симвастатином приводит к улучшению эндотелиальной функции уже через 30 дней.

В нашем исследовании доказано, что Торвакард и Симвакард оказывают положительное влияние на эндотелиальную функцию сосудистой стенки, снижая уровень эндотелина-1 к 12 неделе

терапии Торвакардом в первой подгруппе на 64%, во второй подгруппе на 50% (рис. 2). На фоне приема Симвакарда в первой подгруппе уровень эндотелина-1 снизился на 33,4%, во второй подгруппе на 41,3% (табл. 2); различия достоверны по критерию χ^2 .

Таблица 2

Изменения концентрации эндотелина-1 крови у больных ИБС на фоне терапии Торвакардом либо Симвакардом ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных	Сроки исследования	
		До лечения	12 недель терапии
Эндотелин-1, пг/мл	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	8,56 $\pm$ 0,61	3,09 $\pm$ 0,37*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	6,98 $\pm$ 0,38	4,65 $\pm$ 0,14*
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	8,67 $\pm$ 0,58	4,30 $\pm$ 0,32*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	8,49 $\pm$ 0,03	4,98 $\pm$ 0,31*

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий с исходным значением

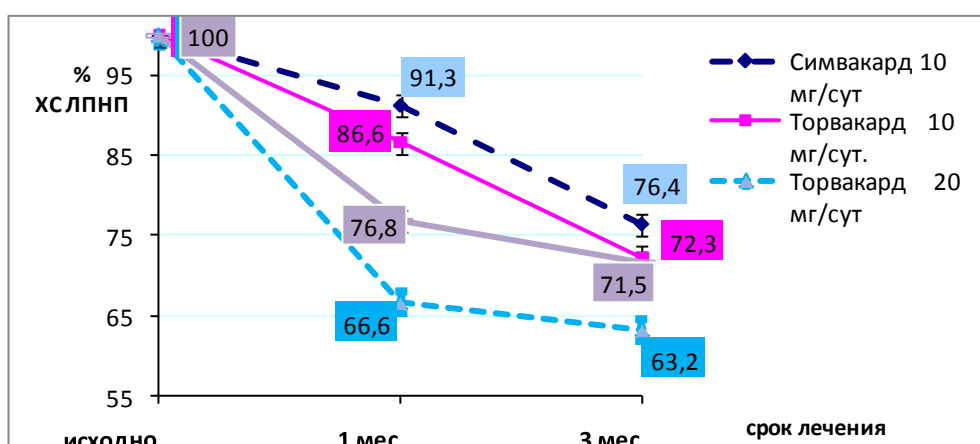


Рис. 1. Изменение уровня ХСЛПНП у больных ИБС на фоне приема Торвакарда либо Симвакарда в различных дозовых режимах.

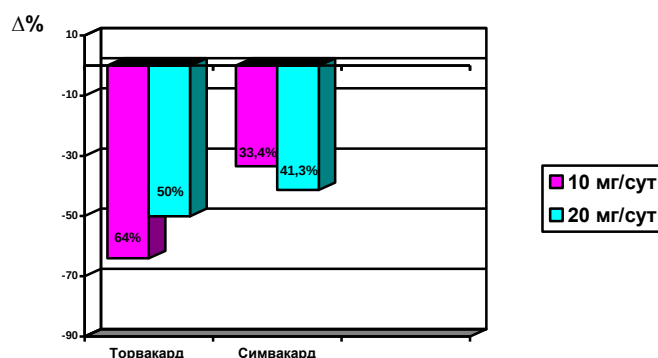


Рис. 2. Изменение уровня эндотелина-1 в крови у больных ИБС на фоне приема Торвакарда либо Симвакарда в различных дозовых режимах через 12 недель терапии.

Обращает внимание, что Симвакард в дозовом режиме как 10 мг/сут, так и 20 мг/сут оказывает менее выраженное воздействие на содержание эндотелина-1, чем Торвакард (по критерию χ^2 , $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что по гипополипидемической активности Симвакард несколько уступает Торвакарду, причем более выраженные различия проявляются к 12 неделям терапии. Однако оба препарата оказывают позитивное липидкорригирующее и эндотелийпротективное действие, что позволяет активно использовать дженерические аторвастатин и симвастатин в клинической практике для первичной и вторичной профилактики атеросклероза и ИБС.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Дженерические препараты группы аторвастатина и симвастатина, Торвакард и Симвакард соответственно, у больных с легкой и умеренной гиперхолестеринемией обладают выраженным гипополипидемическим эффектом, который наиболее существенно проявляется к 12 неделям терапии.

2. По гипополипидемической активности Симвакард несколько уступает Торвакарду к 12 нед. терапии, хотя к 4 нед. терапии достоверных различий в характере изменений и степени выраженности показателей липидного спектра крови между группами, принимающими Торвакард либо Симвакард, не выявлено.

3. Более выраженный гипополипидемический эффект Торвакарда в сравнении с Симвакардом наблюдается при использовании каждого из препаратов в дозе 20 мг/сут. Различий их липидснижающей эффективности в дозовом режиме 10 мг/сут не найдено.

4. Торвакард и Симвакард обладают направленной способностью снижать уровень эндотелина-1 на фоне 12-недельной терапии у больных с умеренной и легкой гиперхолестеринемией, при этом Торвакард обладает более выраженным действием на концентрацию эндотелина-1 в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы. – М., 2002. – 801 с.
2. Аронов Д.М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний // Консилиум Медикум. – 2001. – Т. 1, № 10. – С. 43–47.
3. Климов А.М., Деев В.Д., Шестов Д.В. // Кардиология. – 1983. – № 10. – С. 82–83.
4. Корнилов А.А., Валюкевич В.Н., Филиппенко Н.Г., Маль Г.С. Инновационные технологии в оптимизации фармакотерапии гиперлипидемий у больных ишемической болезнью сердца // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – 2010. – № 2. – С. 70–76.
5. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР». Часть 1. Влияние аторвастатина 10–20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией // Кардиология. – 2006. – № 9. – С. 4–10.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 6, № 5 – С. 95–107.
7. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study // JAMA – 1987. – Vol. 257 – P. 2176–2180.
8. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group, (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS // JAMA – 2001. – Vol. 279. – P. 1615–1622.
9. Farmer J.A., Gotto A.M. Jr. The Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention // Am J Cardiol. – 2003. – Vol. 92, N1A. – P. 31–91.
10. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation on the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // Clin Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
12. Hernandez-Perera O., Perez-Sala D., Navarro-Antolin J. et al. Effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin in the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells // J Clin Invest – 1998. – Vol. 101. – P. 2711–2719.
13. Hosokawa S., Hiasa Y., Tomokane T. et al. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction // Clin. Cardiol. – 2006. – Vol. 29, N 8. – P. 357–362.
14. Jones P., Kafonek S., Laurora I. et al. for the CURVES Investigator. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolaemia (the CURVES Study) // Am J Card – 1998. – Vol. 81, N 3. – P. 583–587.
15. Kaplan N.M. The ASCOT trial: a closer look // J Hypertens – 2006. – Vol. 24, N2. – P. 211–214.
16. Keys A. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease // Cambridge, Harvard University Press. – 1980.

17. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352, N 14. – P. 1425–1435.
18. LaRosa J.C., Jiang H., Vupputuri S. Effect of Statins on Risk of Coronary Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 2340–2346.
19. Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., Jacob R.F. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism // *J Biol Chem.* – 2006. – Vol. 281, N14. – P. 9337–9345.
20. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1498–1504.
21. Ng D.S. The role of statins in oxidative stress and cardiovascular disease // *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* – 2005. – Vol. 5, N 2. – P. 165–175.
22. O'Driscoll G., Green D., Tylor R // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1126–1131.
23. Okazaki S., Yokoyama T. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, N 9. – P. 1061–1068.
24. Psaty B.M., Anderson M., Kronmal R.A. et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study // *J Am Geriatr Soc.* – 2004. – Vol. 52. – P. 1639–1647.
25. Ray K.K., Cannon C.P., Cairns R. et al. PROVE IT-TIMI 22 investigators. Relationship between uncontrolled risk-factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial // *JACC.* – 2005. – Vol. 46, N 8. – P. 1417–1424.
26. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S) // *Lancet* – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
27. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1301–1307.
28. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. 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. (ASCOT –LLA): a Multi-centre controlled lipid-lowering trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 36. – P. 1149–1158.
29. Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. For the MRFIT Research Group. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded // *JAMA* – 1986. – Vol. 256. – P. 2823–2828.