Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач?

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Н.А. Дмитриева, В.Г. Белолипецкая

Белолипецкая Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России. Москва, Россия

Choosing a medication in cardiology: what are the guiding points for a practitioner?

S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko, N.A. Dmitrieva, V.G. Belolipetskaya

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Moscow, Russia

Подчеркивается значимость сердечно-сосудистых заболеваний в плане их влияния на прогноз жизни больных и оценивается роль различных лекарственных препаратов с позиций их воздействия на этот показатель. При выборе лечения, врач должен учитывать риск осложнений у конкретного больного и назначать терапию, способную в максимальной степени понизить этот риск. Обсуждаются проблемы выбора препарата внутри одного и того же класса лекарств, а также выбора между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком.

Ключевые слова: Сердечно-сосудистые заболевания, прогноз, выбор терапии

Cardiovascular disease influence of survival prognosis is stressed, and effects of various medications on this parameter are compared. Choosing therapy, a doctor should take into account individual risk of complications, and prescribe the treatment minimizing that risk. Issues of selecting a drug inside one medication class, or choosing between original and generic agents, are discussed.

Key words: Cardiovascular disease, prognosis, therapy choice.

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смертности. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности практически во всех развитых странах. В России в 2001 г всего умерло 2 254 856 человек, из них от болезней системы кровообращения — 1 253 103 (55,6%) [1]. Если учесть, что абсолютные показатели смертности в России (общей и от ССЗ) в 6-8 раз (!) превышают таковые в развитых странах Запада [2], становится ясно, сколь актуальны вопросы профилактики ССЗ в России.

Возможность улучшения прогноза заболевания. Огромным достижением современной

кардиологической науки явилось создание лекарственных препаратов, способных влиять на исход ССЗ: уменьшать вероятность смерти и тяжелых осложнений и за счет этого продлевать жизнь больных. Это было доказано с помощью крупных, рандомизированных, контролируемых исследований, в которых изучалась возможность тех или иных фармпрепаратов воздействовать на так называемые «жесткие конечные точки» — общую смертность, смертность от ССЗ, вероятность развития тяжелых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) и др.

Возможность улучшения прогноза болезни

в первую очередь была доказана для больных артериальной гипертонией (АГ). В начале 60-х годов было отмечено, что адекватное лечение АГ существенно уменьшает вероятность наиболее тяжелого осложнения АГ – МИ. Потом появились исследования, доказывающие возможность улучшения прогноза жизни больных, перенесших ИМ. В конце 80-х – начале 90-х годов были выполнены работы, продемонстрировавшие возможность снизить смертность у наиболее тяжелой категории больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Основные препараты или их группы, доказавшие способность влиять на прогноз кардиологического заболевания, представлены в таблице 1.

Реально ли воспроизвести результаты контролируемых исследований в практической медицине? Следует учитывать, что данные о влиянии лекарственных средств на выживаемость больных, были получены в строго контролируемых исследованиях, проводившихся по жестким протоколам, предполагающих тщательный контроль за приемом лекарства, его эффективностью и безопасностью. Поэтому возникает вопрос, реально ли добиться полученного в этих исследованиях результата в плане улучшения прогноза заболевания в обычной клинической практике. Очевидно, для того, чтобы добиться аналогичного результата, необходимо, как минимум, назначать лекарства в тех же дозах и обеспечить такую же приверженность пациентов терапии, как и в

проведенных исследованиях.

Не секрет, что в обычной клинической практике далеко не всегда назначают терапию, соответствующую современным рекомендациям доказательной медицины. Ответом на вопрос, насколько отступление от рекомендаций доказательной медицины ухудшает конечный результат лечения, могли бы послужить уже выполненные, контролируемые, рандомизированные исследования, в которых бы сравнивалась терапия, назначенная в соответствии с полученными доказательными результатами, с терапией, близкой к той, которая используется в реальной клинической практике. Однако исследования такого рода достаточно немногочисленны, тем не менее, примеры их все же имеются. В исследовании HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program) продемонстрировано, что строго регламентированная ступенчатая терапия АГ не только способствовала более выраженному снижению АД (на 5 мм рт.ст.) по сравнению с обычной терапией, назначаемой практическими врачами, но и способствовала более выраженному (на 17%) уменьшению смертности [3].

Еще одним примером может служить исследование ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), в котором показано, что назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), лизиноприла, в малых дозах больным с ХСН, обычно практикуемое врачами, дает существенно худший результат в плане влияния на «конечные точ-

Таблица 1

Препараты, доказавшие свою роль в улучшении прогноза жизни при ССЗ

Препараты	Заболевания, при которых доказано их действие на «конечные точки»
Аспирин	Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений
Аспирин и тромболитики	Острый период ИМ
ББ	Больные ИБС, перенесшие ИМ ХСН ХСН
иАПФ	Перенесенный ИМ с нарушенной функцией ЛЖ Хроническая ИБС (не все представители класса)
Все современные группы антигипертензивных препаратов	АГ
Статины	Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца

ки» по сравнению с назначением лизиноприла в высоких дозах [4].

Проблема выбора препарата практическим врачом. Сегодня изобилие фармпрепаратов ставит практического врача перед сложной проблемой выбора лекарства конкретному больному. Эта проблема существует при лечении всех ССЗ, но наиболее актуальна при лечении АГ, поскольку в настоящее время известны, по крайней мере, 6 основных классов антигипертензивных препаратов, которые в принципе обладают равными возможностями в профилактике осложнений АГ.

Если врач выбрал, каким классом препаратов он будет лечить конкретного больного, то ему предстоит также сделать выбор, какое конкретное средство из этого класса он назначит. Нередко утверждают, что препараты одного класса обладают сходным действием (так называемый класс-эффект), однако знакомство с доказательной базой разных лекарств внутри класса в отношении их возможности влиять на прогноз заболевания убеждает, что это далеко не так. В последнее время на Западе появился термин, отражающий вольную интерпретацию данных доказательной медицины и ничем не обоснованный перенос хорошо доказанных свойств одного препарата на другой той же группы, который мог вообще не изучаться в этом качестве. Этот термин звучит как “Me too drugs”, что можно перевести как «И мы такие же» [5].

Ситуацию можно иллюстрировать несколькими примерами. Например, способность разных бета-адреноблокаторов (ББ) положительно влиять на прогноз жизни больных, перенесших ИМ, совершенно неодинакова. Freemantle N, et al. 1999 [6], проведя мета-регрессионный анализ, пришли к выводу – несмотря на то, что для всех ББ в принципе свойственны одни и те же эффекты (класс-эффекты), в настоящее время нет оснований полагать, что все эти препараты будут обладать одинаковой способностью улучшать прогноз жизни этой категории больных.

Интересно, что многие современные ББ вообще не изучались в качестве средств, способных повлиять на прогноз жизни больных после перенесенного ИМ (например, бисопролол, небиволол, бетаксолол). Именно поэтому больным, перенесшим ИМ, прежде всего целесообразно назначать ББ с доказанным влиянием на «конечные» точки (таблица 2) [6].

Из современных ББ к таким препаратам в первую очередь относится метопролол. Между тем реальная практика показывает, что отнюдь не этому ББ обычно отдают предпочтение практические врачи. В России, по данным объема продаж, на долю метопролола приходится всего 11,7%, на долю же атенолола, доказательная база которого в несколько раз меньше таковой метопролола – 53,9%.

Если касаться лечения ХСН, то приоритетными из группы ББ оказываются несколько иные фармпрепараты. Доказанным действием в отношении улучшения прогноза при ХСН обладают только три ББ: метопролол, карведилол и бисопролол. Все известное в отношении ББ убеждает, что понятие «класс-эффект» следует трактовать крайне осторожно.

Аналогичная ситуация имеет место с иАПФ, особенно, когда эти лекарства способны существенно улучшить выживаемость больных, в первую очередь при ХСН и после перенесенного ИМ. Furberg C, et al. 2001 [7], анализируя доказательную базу в отношении разных препаратов этой группы, приходят к выводу, что далеко не все из них обладают доказанным действием в плане улучшения прогноза. Интересно, что и в случае с иАПФ врачи, как правило, руководствуются не результатами доказательных исследований, а обращают большее внимание на рекламные заявления фирм-производителей этих препаратов, которые, к сожалению, далеко не всегда бывают корректными.

То, что врачи не всегда при выборе иАПФ ставят на первое место доказанность его эффекта, можно иллюстрировать следующим примером. Хорошо известно, что одним из наиболее изученных иАПФ является рамиприл, доказавший способность улучшать прогноз заболевания в ряде крупнейших исследований. Среди них следует в первую очередь отметить классические исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study) и HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study). В России этот препарат зарегистрирован и имеется в аптеках, однако удивительно, что он практически не назначается. Причина этого проста: производящие его фармацевтические фирмы не проводят никаких рекламных кампаний по внедрению рамиприла.

Достаточно остра проблема выбора между оригинальным лекарственным препаратом

и препаратом-дженериком (генериком). Напомним, что под первым понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство в виде копий, называемых дженериками. В идеале под дженериком понимают «воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным продуктом того же состава...» [8]. Однако именно сведения о терапевтической взаимозаменяемости дженерика обычно отсутствуют, поскольку сравнительное изучение терапевтических свойств дженерика не обязательно по существующим на сегодняшний день правилам их регистрации.

В обязательном порядке проводятся только сравнительные испытания биодоступности оригинального препарата и дженерика на здоровых добровольцах; фактически сравнивают фармакокинетику обоих препаратов. Интересно, что при этих испытаниях не является обязательной даже регистрация побочных эффектов сравниваемых препаратов. Реально, как правило, в отношении дженериков полностью отсутствует любая клиническая информация. Более того, практика показывает, что результаты изучения биоэквивалентности дженериков, которые всегда должны существовать, в большинстве случаев не доступны. Можно привести

единичные примеры, когда фирмы-производители публикуют такие данные. Например, для почти десятка зарегистрированных в России дженериков индапамида, результаты изучения биоэквивалентности удалось получить только для одного – Индапа® (Про. Мед. ЦС Прага А.О., Чешская Республика). Эти данные подтвердили практически идентичный профиль концентрации в крови после приема Индапа® и оригинального препарата – Арифона® (Лаборатории Сервье, Франция).

Известны случаи, когда даже при исследовании биоэквивалентности между оригинальным препаратом и дженериком обнаруживают достаточно существенные различия; например, показано, что профили концентрации лозартана после однократного приема оригинального препарата и дженерика у здоровых добровольцев существенно различаются [9].

Проведение сравнительных, рандомизированных, клинических испытаний дженериков и оригинальных препаратов – явление редкое. Тем не менее, знакомство с результатами таких немногочисленных исследований однозначно свидетельствует об их необходимости. С.В.Недогода с соавт. 2000 [10], в рандомизированном исследовании сравнили эффективность нескольких дженериков эналаприла и показали, что для достижения эффекта некоторым из них могут потребоваться дозы, превышающие дозы оригинального препарата почти в 3 раза.

Таблица 2

Влияние различных ББ на отдаленный прогноз жизни после перенесенного ИМ.
Данные мета-анализа у 54 234 больных [2]

ББ	Доля, %	Относительный риск	Доверительный интервал
Ацебутолол	2,9	0,49	0,25 – 0,93
Альпренолол	6,6	0,83	0,59 – 1,17
Атенолол	1,6	1,02	0,52 – 1,99
Карведилол	0,3	0,62	0,05 – 5,61
Метопролол	23,1	0,80	0,66 – 0,96
Окспренолол	11,8	0,91	0,71 – 1,17
Пиндолол	3,6	0,96	0,60 – 1,55
Практолол	13,9	0,80	0,63 – 1,02
Пропранолол	26,6	0,71	0,59 – 0,85
Соталол	5,3	0,81	0,54 – 1,21
Тимолол	13,6	0,59	0,46 – 0,77
Ксамотерол	0,1	3,45	0,25 – 188,83

Авторами [11] было проведено сравнительное, рандомизированное изучение эффективности и переносимости двух препаратов эналаприла – оригинального Ренитека® (Мерк Шарп и Доум Идеа, Инк., Швейцария) и дженерика Энама (д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия) у больных мягкой и умеренной АГ. Это исследование продемонстрировало, что Энам вызывал достоверное снижение систолического и диастолического АД, однако доза этого препарата, необходимая для достижения целевого значения АД, несколько выше, чем доза оригинального препарата. Различия в частоте побочных эффектов оригинального препарата, Ренитека®, и дженерика, Энама, в этом исследовании отсутствовали.

Еще одна иллюстрация клинической неэквивалентности оригинального препарата и дженерика: сравнение двух препаратов верапамила у пожилых больных выявило, что максимальная концентрация этого средства в крови при назначении дженерика была на 77% выше, чем при применении оригинального препарата. Интересно отметить, что у здоровых добровольцев различия в максимальной концентрации этих же препаратов отсутствовали: частота побочных действий дженерика была существенно больше таковой у оригинального препарата [12].

Недавно опубликованы результаты небольшого, но методически строгого, рандомизированного исследования по сравнению гипополипидемического эффекта двух статинов – оригинального препарата Зокора® (Мерк Шарп и Доум Идеа, Инк., Швейцария) с одним из его дженериков [13]. Интересно, что действие на уровень общего холестерина у них было практически одинаковым, в то же время оригинальный препарат существенно лучше влиял на индекс атерогенности за счет того, что в большей степени повышал уровень липопротеинов высокой плотности. Естественно, что при таких результатах было бы наивно рассчитывать, что данный дженерик при длительном применении будет так же снижать риск осложнений, как это делал оригинальный препарат в известном исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [14].

Бывают случаи, когда сравнительные клинические испытания оригинального препарата и дженерика обнаруживают почти полное их сходство. Недавно авторами было

выполнено сравнительное изучение оригинального препарата амлодипина (Норваска®, Пфайзер Интернешнл Инк., США) и одного из его многочисленных дженериков – Кардилопина® (Эгис АО, Венгрия) у больных мягкой и умеренной АГ. Был использован рандомизированный, перекрестный, двойной слепой метод. Длительность лечения каждым препаратом составила 6 недель. Исследование показало, что статистически достоверные различия в выраженности антигипертензивного эффекта обоих препаратов отсутствовали: имела место небольшая тенденция к более значимому снижению диастолического АД через 6 нед после начала лечения Норваском®. Таким образом, сегодня можно утверждать, что из доступных дженериков амлодипина Кардилопин® является единственным полноценно изученным. Для других дженериков амлодипина прямых сравнений терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом не проводилось.

Заключение

Назначая лечение больному тем или иным ССЗ, врач в первую очередь должен определить цели, для достижения которых оно используется. Поскольку все ССЗ сопровождаются повышенным риском осложнений, прежде всего, необходимо определить степень этого риска, и терапия должна быть направлена на устранение этого риска.

Делая выбор между лекарствами, врачу следует отдавать предпочтение тем из них, для которых доказано влияние на прогноз заболевания. Выбирая медикаменты внутри того или иного класса препаратов, необходимо следовать принципу: учитывать доказательную базу конкретного фармпрепарата в плане его влияния на исходы болезни и ни в коем случае не переносить свойства одного препарата на другой. Следует помнить, на эффект улучшения прогноза заболевания можно, как правило, рассчитывать только в случаях, когда лекарство назначается в тех же дозах, в которых оно использовалось в крупных рандомизированных исследованиях.

Наконец, делая выбор между различными дженериками, а именно они, исходя из реальной социально-экономической ситуации в стране, будут доминировать на рынке лекарственных средств, безусловное предпочтение следует отдавать тем, которые реально доказали

свою терапевтическую взаимозаменяемость с оригинальным препаратом. Если же таковые дженерики отсутствуют, а болезнь имеет

достаточно высокий риск осложнений, следует изыскать возможности назначить оригинальный препарат.

Литература

1. Демографический ежегодник России 2002. Москва 2002.
2. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88: 119-24.
3. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307: 976-80.
4. Massie B, Armstrong P, Cleland J, et al. Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure. Results from the ATLAS Trial. *Arch Intern Med* 2001; 161: 165-71.
5. Furberg C, Herrington D, Psaty BM. Class effect. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999; 354: 1202-4.
6. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. β -Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
7. Furberg C, Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *JACC* 2001; 37: 1456-60.
8. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3: 103-4.
9. Белолипецкая В.Г., Марцевич С.Ю., Наумов Ю.И. и др. Изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов брозаар и козаар у здоровых добровольцев двойным слепым рандомизированным перекрестным методом. Российский национальный конгресс кардиологов «От исследований к клинической практике». Тезисы. Санкт-Петербург 2002: 42-3.
10. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артер гиперт* 2000; 1: 52-5.
11. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2: 33-7.
12. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 359-68.
13. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *РМЖ* 2003; 11: 1088-92.
14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.

Поступила 14/07-2004