

Исследование эффективности применения генерического розувастатина при цереброваскулярных заболеваниях*

Ласло Сапари, Гергей Фехер
Кафедра общей медицины Печского университета, Венгрия;
Неврологическая клиника, г. Печ, Венгрия

Взаимосвязь повышенного уровня холестерина с ростом заболеваемости и смертности по причине атеросклеротического поражения сосудов головного мозга является давно установленным фактом [1]. Значительное число проведенных исследований подтверждает данную взаимосвязь [2]. У больных с высоким кардиоваскулярным риском, а также с риском развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) или ишемического инсульта лечение статинами значительно снижает вероятность развития нового цереброваскулярного события. Таким образом, лечение статинами наряду с антитромбоцитарной терапией является важным средством профилактики цереброваскулярных заболеваний. Помимо снижения уровня холестерина, отмечаются также и другие благоприятные плейотропные эффекты: статины уменьшают выраженность коронарного атеросклероза, обладают противовоспалительным эффектом, а также улучшают эндотелиальную функцию, препятствуют агрегации тромбоцитов. Предположительно, они обладают и нейропротектным действием [3–6].

Приведенные многоцентровые исследования и основанные на них метаанализы, выполненные с использованием оригинальных лекарственных препаратов, проводились на основании принципов доказательной медицины. Действующее вещество оригинальных препаратов является результатом новых разработок, оно ранее не существовало или не использовалось в лечебной практике [7]. Молекула нового лекарственного препарата на много лет защищена патентом. Фармацевтическая фирма – держатель патента является единственной компанией, имеющей право производить и продавать данный лекарственный препарат [7, 8]. После окончания времени действия патента компания – разработчик и производитель инновационного препарата обязана опубликовать основную информацию о действующем веществе, после чего его разрешается воспроизводить. Таким образом на лекарственный рынок выходят лекарственные препараты-генерики. Для получения регистрационного удостоверения на определенный генерический препарат и разрешения на его продажу необходимо провести исследование биоэквивалентности [7, 8].

В ходе исследования биоэквивалентности фармакокинетические параметры генерического препарата сравнивают с параметрами оригинального лекарственного средства. Для проведения исследований обычно привлекают здоровых добровольцев, которые заданным способом и через заданный период времени принимают сначала один, а затем, через несколько недель, другой препарат. После применения лекарственного препарата определяют концентрацию в крови действующего вещества (веществ) и сравнивают полученные концентрации. Допустимые отклонения в фармакокинетических параметрах составляют $\pm 20\%$ [7, 8].

Цена генерических препаратов обычно значительно ниже цены оригинальных препаратов и, таким образом, представляет значительно меньшую финансовую нагрузку для больных и учреждений здравоохранения, что играет большую роль в формировании приверженности терапевтическому лечению [8].

Учитывая, что исследования биоэквивалентности проводятся на здоровых добровольцах, многие врачи не убеждены в эффективности генерических препаратов [8].

Целью нашего исследования является изучение эффективности и безопасности розувастатина компании «Гедеон Рихтер» при цереброваскулярных заболеваниях.

Материалы и методы

Настоящая публикация содержит информацию по результатам обследования 109 больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями по ишемическому типу, получающих лечение в нашей клинике в период с апреля 2010 по июль 2011 г. (средний возраст составил $72,4 \pm 6,8$ года). Подробные данные приведены в табл. 1.

Диагноз ТИА/ишемический инсульт устанавливали на основании клинического обследования и визуализирующих методов исследования (компьютерная то-

Таблица 1. Параметры по исследуемым больным при первом визите

Число исследуемых пациентов	109
Средний возраст, лет	72,4 \pm 0,12
Соотношение «мужчина/женщина»	0,62
Индекс массы тела, кг/м ²	27,32 \pm 0,05
Курение, %	22
Сахарный диабет, %	17
Дислипидемия, %	27
Артериальная гипертония, %	65
Ишемическая болезнь сердца, %	34
Предшествующая ТИА, %	100
Хроническая венозная недостаточность, %	14
Предшествующая терапия	
β -Адреноблокаторы, %	41
α -Адреноблокаторы, %	10
Ингибиторы АПФ, %	79
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	17
Блокаторы кальциевых каналов, %	31
Нитраты, %	14
Ацетилсалициловая кислота, %	36
Клопидогрел, %	46
Ацетилсалициловая кислота + дипиридамо́л, %	18

*Первичная публикация статьи: Медицинский еженедельник. 2014; 153 (22): 857–60.

Таблица 2. Исходные и контрольные параметры

Показатель	Исходное значение	Через 12 нед
Холестерин, ммоль/л	5,47±0,93	3,88±0,46**
ЛПНП, ммоль/л	3,16±0,56	1,84±0,2**
ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,45	1,36±0,15
ТГ, ммоль/л	1,77±0,75	1,33±0,5*
СРБ, мг/л	3,73±0,43	2,82±0,4*
Мочевина, ммоль/л	5,98±1,7	5,96±1,7
Креатинин, мкмоль/л	67,45±13,2	67,1±15,5
СКФ, мл/мин	>60	>60

* $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

мография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография, дуплексное сканирование каротидных артерий, дигитальная субтракционная ангиография). Все пациенты через 7 дней после события (ТИА/ишемический инсульт) в качестве терапевтического лечения получали 20 мг розувастатина компании «Гедеон Рихтер» (Хетер® – торговое наименование препарата Мертенил® в Венгрии), эффективность воздействия оценивали спустя 12 нед. В качестве дополнительной терапии при наличии сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, пациенты получали препараты в соответствии с действующими рекомендациями, а также препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов.

В начале лечения, а затем через 3 мес проводили лабораторные исследования, в том числе включающие определение липидного профиля, содержания натрия, калия, азота мочевины, креатинина, показателей функции печени, креатинкиназы, С-реактивного белка (СРБ). Больные сообщали о всех жалобах, связанных с лечением.

Учитывались критерии исключения: состояния, препятствующие назначению статинов, гематологические, онкологические заболевания, нарушение функции печени и почек и т.д.

Результаты

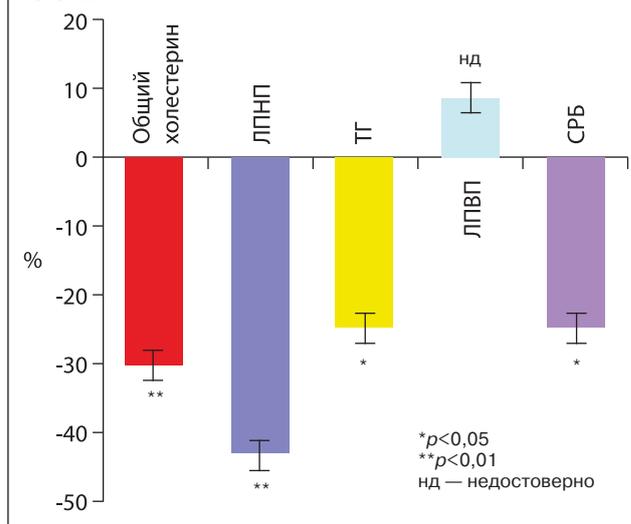
Применение розувастатина компании «Гедеон Рихтер» привело к значительному снижению концентрации общего холестерина (в среднем с 5,47 до 3,88 ммоль/л, $p<0,01$), липопротеидов низкой плотности – ЛПНП (в среднем с 3,16 до 1,84 ммоль/л, $p<0,01$) и триглицеридов – ТГ (в среднем с 1,77 до 1,33 ммоль/л, $p<0,05$). Увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) не достигло высокого уровня (с 1,27 до 1,36 ммоль/л, $p=0,08$), в значениях СРБ нами наблюдалось значительное снижение (с 3,73 до 2,82 мг/л, $p<0,05$). Не было изменений в показателях функции почек обследуемых (табл. 2). В общей сложности было достигнуто снижение концентрации холестерина на 30%, холестерина ЛПНП – на 42%, ТГ и СРБ – на 25%, а также 9% увеличение концентрации ЛПВП (см. рисунок).

Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 5 больных, лишь у 2 (1,88%) НЯ расценены как нежелательный эффект лекарственного средства.

Обсуждение

Терапия статинами является одним из основных путей профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Общеизвестно, что уровень липидов крови во многом определяет уровень риска развития ССО. Таблицы по стратификации риска существенно помогают в распределении больных по категориям [5]. При этом

Параметры липидного профиля и СРБ на 12-й неделе лечения.



важно иметь в виду целевые показатели, поскольку значения, превышающие желаемый уровень, однозначно сопряжены с негативным клиническим исходом [5, 6].

Согласно современным европейским рекомендациям вначале применяется монотерапия статином, в случае отсутствия достижения поставленной цели рассматривают возможность комбинированной терапии [6, 9]. Наряду с оценкой целей во всех случаях нужно стремиться к 50% сокращению уровня холестерина ЛПНП, что играет важную роль в приостановлении атеросклеротического поражения сосудов и, возможно, в его преодолении.

На основании результатов разных исследований статинов у больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями, принимая во внимание возможности статинов по снижению концентрации липидов крови, в качестве эффективной профилактической меры может быть рекомендована в первую очередь терапия статинами в высоких дозах, например, розувастатином (20 и 40 мг/сут) [5].

Очевидно, что цена оригинальных препаратов выше по сравнению с ценой генерических препаратов. Таким образом, применение генерических препаратов означает меньшую материальную нагрузку как для больных, так и для учреждений здравоохранения, а также играет свою роль в повышении приверженности больных лечению [10].

Исследованный нами розувастатин компании «Гедеон Рихтер» продемонстрировал клиническую эффективность в отношении снижения концентрации липидов крови, его эффективность сопоставима с эффективностью оригинальных препаратов [11, 12]. Больные цереброваскулярными заболеваниями при приеме розувастатина в суточной дозе 20 мг достигли показателей уровня липидов крови, очень близких к целевым значениям (очень строгим в данной категории больных): общий холестерин – менее 3,5 ммоль/л и ЛПНП – 1,8 ммоль/л. Принимая во внимание то, что достижение целевых показателей липидов крови представляет трудную задачу, а также то, что во всем мире наблюдаются серьезные проблемы по обеспечению препаратами больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, можно сказать, что наши результаты представляют интерес и для специалистов из других стран [5, 6].

Достоинство особого внимания то, что при приеме всего лишь 1 таблетки в день без существенной титрации дозы достигим удовлетворительный результат, что играет важную роль в формировании приверженности больных лечению.

Наблюдавшееся снижение уровня СРБ также должно приниматься во внимание, поскольку это свидетельствует в пользу более благоприятного исхода сосудистого заболевания [12]. Повышение концентрации ЛПВП также может играть позитивную роль, тогда как снижение концентрации ЛПВП однозначно сопряжено с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий [13].

НЯ встречались в незначительном количестве, в общей сложности лишь у одного больного было выявлено клинически значимое повышение ферментов печени, с прекращением терапии эти показатели нормализовались. У другого больного наблюдался зуд, что однозначно могло быть связано с фактом применения препарата. Прочих существенных НЯ отмечено не было.

Ранее предполагавшаяся возможность развития нарушения функции почек не реализовалась, показатели СКФ у больных значительно не изменялись, хотя длительное наблюдение данного показателя у обследуемой популяции не завершено [14].

В заключение хотелось бы сказать, что на основании нашего исследования можно сделать вывод, что исследованный препарат – розувастатин компании «Гедеон Рихтер» – обладает выраженным действием в отношении снижения концентрации липидов крови наряду с благоприятными дополнительными эффектами на состояние больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями.

Литература

1. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a metaanalysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–39.

2. Cobain MR, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr et al. Lifetime risk for developing dyslipidemia: the Framingham Offspring Study. *Am J Med* 2007; 120: 623–30.

3. Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1769–81.

4. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–63.

5. Feber A. Statin therapy in patients with cerebrovascular disorders. [Statinkezelés cerebrovaszkuláris betegekben.] *H3áziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14: 519–25.

6. Feber A, Pusch G, Koltai K et al. Statin therapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic cerebrovascular diseases. *Int J Cardiol* 2011; 148: 131–8.

7. http://www.webbeteg.hu/cikkek/jogi_esetek/1385/generikuskontra-originalis-gyogyszerek [Hungarian].

8. Feber A, Pusch G, Harang G et al. Generic statins in cardiovascular medicine. *J Bioequiv Availab* 2012. Doi: 10.4172/jbb.S2-003

9. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.

10. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514–26.

11. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of roswastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.

12. Kostapanos MS, Elisaf MS. JUPITER and satellites: Clinical implications of the JUPITER study and its secondary analyses. *World J Cardiol* 2011; 3: 207–14.

13. Jafri H, Alsbeikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010; 153: 800–8.

14. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 11–28.

Роль триметазидина как энергетического модулятора в регуляции метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России

Заболелания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза – хронические состояния, развивающиеся и прогрессирующие на протяжении всей жизни, остаются наиболее актуальными проблемами здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидности и смертности. Экспертами Всемирной организации здравоохранения прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обусловленный особенностями образа жизни и старением населения.

В России вклад ССЗ в общую смертность составляет 57% [1]. Развитие ССЗ связано с особенностями образа жизни и наличием модифицированных факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия, недостаточная физическая активность, нездоровое питание, избыточная масса тела, психосоциальные факторы. Модификация факторов риска приводит к снижению заболеваемости и смертности от ССЗ [1].

Фармакотерапия ишемической болезни сердца (ИБС) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Предупреж-

дению развития кардиоваскулярных катастроф, улучшению прогноза, качества жизни у пациентов с ИБС способствуют стандартная медикаментозная терапия, которая направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде вследствие урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение коронарного кровотока, снижения пред- и постнагрузки, что достигается применением β-адреноблокаторов (β-АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), нитратов, статинов, антиагрегантов [1–3]. Однако стандартная фармакотерапия пациентов с ИБС, направленная на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки вследствие вазодилатации, может оказаться недостаточной для предупреждения ишемических эпизодов [1–3].

Ишемия и кардиоцитопротекция

Концепция метаболической защиты миокарда – кардиоцитопротекция – основана на применении миокардиальных цитопротекторов, оптимизирующих утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, при этом субстраты