

# ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ В РОССИИ: ПОМОГУТ ЛИ ДЖЕНЕРИКИ ?

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

## Проблема лечения статинами в России: помогут ли дженерики?

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.

В статье подчеркивается необходимость использования статинов у больных с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Отмечается, что в нашей стране эти препараты используются недопустимо редко. Рассматривается проблема эквивалентности дженериков-статинов оригинальным препаратам.

**Ключевые слова:** статины, реальная клиническая практика, дженерики.

**РФК 2006; 2: 57-60**

## Problem of treatment with statins in Russia: will generics help?

S.Y. Martsevich

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

The article underlines necessity of statins treatment for patients with high risk of cardio-vascular events. It is noted that in our country these drugs are used extremely seldom. The problem of generic-statins equivalence to original drugs is considered.

**Key words:** statins, real clinical practice, generics

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 57-60**

Болезни сердечно-сосудистой системы стойко занимают первое место в структуре смертности в развитых странах. Значительный вклад в развитие этих болезней и их осложнений вносит атеросклероз. Его роль особенно велика в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний. Именно атеросклероз может явиться главной причиной смертельных осложнений таких заболеваний как артериальная гипертония и сахарный диабет.

В Российской Федерации, как известно, показатели смертности значительно превышают таковые в странах Запада. На долю сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране приходится более 55% всех смертей [1]. Все это свидетельствует о том, что профилактика и лечение болезней, связанных с атеросклерозом, является первостепенной задачей отечественного здравоохранения.

Профилактика атеросклероза является комплексной задачей, включающей изменение образа жизни (диета, повышение физической активности), борьбу с другими факторами риска (курением, нарушенной толерантностью к углеводам). Однако в тех случаях, когда признаки заболевания стали очевидными и риск осложнений значительно увеличился, борьба с факторами риска, безусловно, остается важной, но уже не может радикально улучшить прогноз жизни больного. Достижением современной медицины является создание препаратов, способных снижать уровень холестерина в крови и за счет этого препятствовать возникновению осложнений атеросклероза.

Необходимо отметить, что препараты, способные снижать уровень холестерина, известны достаточно давно. Неоднократно предпринимались попытки с помощью этих препаратов (никотиновая кислота, фибраты, секвестранты жирных кислот, эстрогены) улучшить прогноз жизни больных, однако ни в одном случае не удавалось добиться снижения показателей общей смертности. Ситуация изменилась лишь с появлением статинов.

## Статины – препараты, снижающие смертность среди больных высокого риска

В многочисленных крупных контролируемых рандомизированных исследованиях была продемонстрирована способность этих препаратов влиять на так называемые «жесткие конечные точки», в первую очередь общую смертность больных. Первым таким исследованием было исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором симвастатин назначали больным с доказанной ИБС и умеренным повышением уровня холестерина в крови в течение 5 лет. Было показано, что лечение симвастатином (в дозе 20-40 мг в сутки) сопровождалось снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в среднем на 35%, одновременно регистрировали уменьшение общей смертности на 30% и риска главных коронарных событий на 34% [2].

Весьма впечатлили результаты относительно небольшого исследования AVERT (Atorvastatin Versus

Revascularization Treatments), в котором было продемонстрировано, что назначение аторвастатина в дозе до 80 мг в сутки было более эффективным в предупреждении осложнений ИБС, чем первичное проведение коронарной ангиопластики [3].

В последнее время было показано, что назначение статинов способно существенно улучшить прогноз жизни больных артериальной гипертонией. Так, в исследовании AS-COT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) было показано, что назначение аторвастатина в дозе 10 мг в течение 3,5 лет способствовало снижению частоты фатальной ИБС и нефатального инфаркта миокарда на 36% [4].

Результаты приведенных выше и других многочисленных исследований с применением статинов нашли отражение в современных рекомендациях по лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных рекомендациях отмечается, что назначение этих препаратов является обязательным во всех случаях, когда уже имеются явные признаки атеросклероза (например, при развившейся ишемической болезни сердца, когда больной перенес инфаркт миокарда или у него появились признаки стенокардии). Весьма активной в отношении назначения гиполипидемической терапии должна быть тактика врача у больных с отсутствием явных признаков атеросклеротических заболеваний, но с высокой вероятностью их развития. Напомним, что именно показатель общего сердечно-сосудистого риска является определяющим в решении вопроса о необходимости медикаментозного лечения у лиц с бессимптомным течением болезни.

### Реальная клиническая практика

К сожалению, огромные возможности, предоставляемые современной медицинской наукой для профилактики и лечения атеросклероза, далеко не всегда реализуются в реальной жизни. В специальном исследовании EUROASPIRE, проводившемся в ряде стран Европы в конце 90-х гг. (Россия в этом исследовании не участвовала), было показано, что после перенесенного инфаркта миокарда, операции аортокоронарного шунтирования и процедуры баллонной ангиопластики, т.е. тогда, когда существуют абсолютные показания к назначению статинов, последние назначались лишь в 32% случаев [5].

В нашей стране ситуация с назначением статинов намного хуже, чем в странах Запада. Объясняется это, с нашей точки зрения, в первую очередь плохой информированностью населения об атеросклерозе как заболевании, приводящем к сердечно-сосудистым катастрофам. Так, например, проведенный нами опрос больных артериальной гипертонией, находящихся под регулярным наблюдением врачей-кар-

диологов в Центре профилактической медицины, показал, что даже среди этих далеко не рядовых пациентов, знают свой уровень холестерина менее одной четверти [6].

Оставляют желать лучшего и знания врачей в области гиполипидемических препаратов. Так, проведенный нами совсем недавно опрос выборки врачей г. Москвы (кардиологи, эндокринологи, сосудистые хирурги, терапевты) показал, что лишь 17% правильно ответили на вопрос, почему именно статинам принадлежит решающая роль в профилактике сердечно-сосудистых катастроф, при этом лишь 22% смогли правильно назвать все имеющиеся препараты из группы статинов.

### Проблема дженериков

Как уже отмечалось, несмотря на очевидную необходимость внедрения статинов в широкую клиническую практику, этот процесс в нашей стране происходит очень медленно. Еще одной причиной этого является высокая стоимость оригинальных препаратов-статинов. Напомним, что под оригинальным препаратом понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками.

Следует упомянуть о том, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют оригинальные лекарственные препараты. Иными словами, оригинальные препараты – это препараты, обладающие самой высокой степенью доказанности эффекта. Поэтому крайне важен вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и соответственно насколько данные об эффективности оригинального препарата, в первую очередь в отношении влияния на «жесткие конечные точки», могут быть перенесены на дженерики. Не менее важен вопрос и о том, всегда ли дженерики так же безопасны, как оригинальные лекарственные препараты.

Как известно, для регистрации дженерика клинические испытания не являются обязательными, для этого фирме-разработчику достаточно представить данные фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности дженерика и оригинального препарата [7]. Однако данные даже этих неклинических исследований редко становятся доступными практическим врачам, хотя в ряде случаев они могли бы быть весьма ценными для клинициста [8, 9]. Немногочисленные клинические исследования, сравнивающие эффективность и переносимость оригинального пре-

парата и дженерика (при кратковременном применении), давали неоднозначные результаты: в некоторых из них соответствие было довольно полным [10], в других, напротив, были выявлены достаточно существенные различия в терапевтическом действии и частоте побочных эффектов между оригинальным препаратом и дженериком [11, 12, 13].

В отношении статинов проблема соответствия дженериков оригинальным препаратам стоит достаточно остро хотя бы потому, что количество дженериков растет лавинообразно. Так, на сегодняшний день в России зарегистрировано более 25 дженериков симвастатина и более 5 дженериков аторвастатина (интересно, что в США по данным на март 2006 г еще не было зарегистрировано ни одного дженерика симвастатина и аторвастатина).

Весьма интересны данные некоторых клинических исследований, в которых сравнивали эффективность статинов, назначаемых в виде оригинальных препаратов и в виде дженериков. В ряде таких исследований было показано, что некоторые дженерики статинов, снижая уровень общего холестерина почти так же, как и оригинальный препарат, в меньшей степени, чем оригинальный препарат, влияют на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и соответственно в меньшей степени, чем оригинальный препарат, снижают индекс атерогенности. Так, например, в исследовании Л.И.Ольбинской и Ю.А.Данилгородской было продемонстрировано, что оригинальный препарат (Зокор) в дозе 20 мг снижал индекс атерогенности на 62%, а дженерик (Вазилип), назначаемый в такой же дозе, – на 50% [14]. Аналогичные данные были получены Д.М.Ароновым и др. при сравнении оригинального симвастатина и дженерика (Симло) [15]. Возникает вопрос, можно ли рассчитывать на то, что такие дженерик-статины при длительном применении будут в такой же степени снижать вероятность сердечно-сосудистых катастроф, как это было зарегистрировано при применении оригинального препарата.

### Каким дженерикам отдавать предпочтение?

Отсутствие объективной информации о качестве существующих дженериков, а также неоднозначные результаты некоторых клинических сравнительных исследований оригинальных препаратов и дженериков, привели многих клиницистов и клинических фармакологов к мысли о необходимости проведения ограниченных, но строгих по протоколу сравнительных клинических испытаний оригинального препарата и дженерика [16-18]. Далеко не все из цитируемых выше исследований использовали такие протоколы. Так, например, в ряде упоминавшихся выше

исследований вообще отсутствовала рандомизация [14], в других она использовалась, но ее качество вызывает большие сомнения [11, 13].

В качестве примера строго спланированного и предельно грамотно выполненного исследования приведем результаты сравнения оригинального симвастатина и дженерика (Симвалимита). Исследование проводилось в клинике «Линэзерс» (Рига, Латвия) под руководством доктора Яниса Скардса с соблюдением всех требований GCP (Good Clinical Practice, т.е. качественной клинической практики). В исследовании был использован контролируемый, открытый, рандомизированный метод параллельных групп. В него были включены 60 больных с гиперлипидемией IIa или IIb типа (по классификации Фридрикса), уровнем общего холестерина плазмы крови  $\geq 5,5$  ммоль/л, а холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)  $\geq 3,2$  ммоль/л. После контрольного периода больные с помощью рандомизации были разделены на 2 группы (по 30 человек): одна из них получала в течение 8 недель оригинальный симвастатин (Зокор) в дозе 40 мг в день, другая – дженерик симвастатина (Симвалимит) в такой же дозе в течение такого же срока. Обе группы не различались существенно по возрасту, полу, тяжести заболевания, исходным показателям уровня липидов.

Исследование показало, что оба препарата статистически достоверно снижали уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, причем существенных различий в этом действии между ними выявлено не было (рисунок). Одинаковым было влияние обоих препаратов на уровень липопротеинов высокой плотности, уровень триглицеридов, содержание печеночных ферментов, креатинфосфокиназы. Частота по-

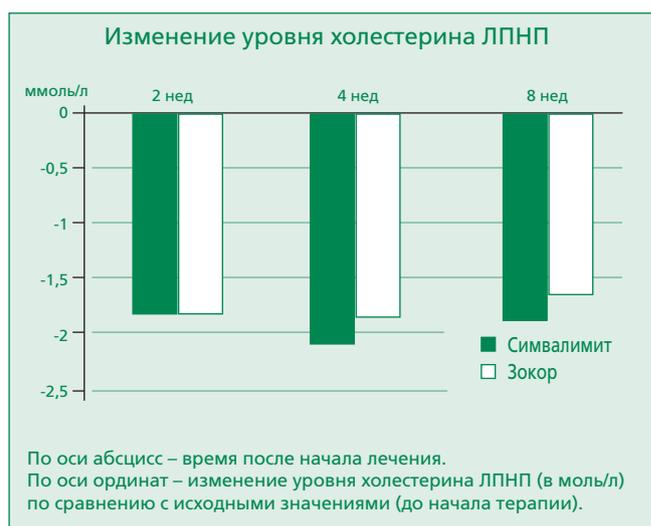


Рисунок. Влияние 8-недельной терапии оригинальным симвастатином (Зокором) и дженериком симвастатина (Симвалимитом) на уровень холестерина ЛПНП.

бочных действий в двух группах больных была практически одинаковой (у 18 больных при применении зокора и у 16 больных при применении симвалимита). Результаты исследования позволили авторам сделать вывод об одинаковой клинической эффективности оригинального препарата и дженерика.

Таким образом, применение статинов способно существенно снизить вероятность сердечно-сосудис-

тых катастроф у больных высокого риска. Столь же очевидно и то, что эти препараты в нашей стране назначаются недопустимо редко. Использование статинов-дженериков, отчасти, может способствовать решению проблемы, однако в качестве таких дженериков должны использоваться только препараты, доказавшие свою клиническую эквивалентность оригинальным.

## Литература

1. Демографический ежегодник России 2004. М., 2005.
2. 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: 1383-1389.
3. Pitt B., Waters D., Brown W. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N.Engl.J.Med.* 1999;341:70-76.
4. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. 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 (AS-COT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
5. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur. Heart J.* 2001;22:554-572.
6. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005;1:9-12.
7. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3:103-104.
8. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 4: 77-82.
9. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г. и др. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. *Артериальная гипертензия* 2005;11, №3:164-166.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков? *Российский кардиол. журн.* 2005;1:67-69.
11. 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. *Артериальная гипертензия* 2000;1:52-55.
12. 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 I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). *Южно-Российский мед. журн.* 2004;4:
13. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). *Южно-Российский мед. журн.* 2004;4:
14. Ольбинская Л.И., Данилгородская Ю.А. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты лечения дислипидемий оригинальными и генерическими статинами. *Тер.архив* 2003;12:47-50.
15. 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). *Русский мед. журн.* 2003;11:1088-1092.
16. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005;1:13-18.
17. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Ремедиум* 2003; июль-август: 4-9.
18. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. *Клин. фармакол. и терапия* 2005; 14 (3): 48-53.