

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДЖЕНЕРИКА АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Ю.Э. Семенова, С.Ю. Марцевич, Н.В. Перова, А.М. Олферьев, Н.П. Кутишенко, Н.Ю. Иваненкова, Н.А. Дмитриева, А.А. Серажим

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Оценка эффективности и безопасности дженерика atorvastatina у больных с гиперлипидемией

Ю.Э.Семенова, С.Ю.Марцевич, Н.В.Перова, А.М.Олферьев, Н.П.Кутишенко, Н.Ю.Иваненкова, Н.А.Дмитриева, А.А.Серажим
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Оценить эффективность гиполипидемической терапии и безопасность применения одного из дженериков atorvastatina - препарата Тулип в сравнении с дженериком simvastatina Вазилипом у пациентов с гиперлипидемией в краткосрочном исследовании.

Материалы и методы. Открытое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное исследование. Включено 87 пациентов с гиперлипидемией, отменивших в течение 6 недель прием гиполипидемических препаратов или находящихся на гиполипидемической диете в течение 4 недель. Каждый пациент получал терапию одним из исследуемых препаратов в течение 6 недель, затем после 4-недельного отмывочного периода проводился курс терапии со вторым препаратом. Последовательность назначения курсов определялась путем рандомизации. Начальная доза для обоих препаратов составляла 10 мг/сут. Через 3 недели предусматривалось титрование дозы: если холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не достигал «целевого уровня» (<115 мг/дл), то доза препарата увеличивалась до 20 мг/сут. Оценка безопасности лечения проводилась на основании клинических данных и уровня активности печеночных ферментов и креатинфосфокиназы.

Результаты. Показано, что для достижения целевых цифр липидного спектра дозу Вазилипа приходилось повышать достоверно чаще, чем Тулипа, при этом средняя доза для Тулипа после титрования составила 14,8 мг/сут, для Вазилипа – 15,6 мг/сут. У пациентов с исходно повышенным уровнем триглицеридов (ТГ > 170 мг/дл) Тулип через 6 недель приводил к снижению ТГ на 38%, а Вазилип - на 20%. Оба препарата переносились пациентами хорошо, достоверных различий в количестве побочных явлений не было.

Заключение. Дженерик atorvastatina Тулип при 6-недельном приеме оказывает отчетливый гиполипидемический эффект, заключающийся в достоверном снижении по сравнению с исходным уровнем ЛПНП, общего ХС, ТГ. Степень снижения общего ХС от исходной величины в результате лечения Тулипом достоверно превосходит таковую в результате лечения Вазилипом. Целевые цифры оцениваемых показателей были достигнуты у большего количества больных, получавших Тулип. Нежелательные явления, возникшие на фоне приема Тулипа, не были серьезными.

Ключевые слова: гиперлипидемия, гиполипидемическая терапия, simvastatin, atorvastatin

РФК 2005;3:24-28

Efficiency and safety assessment of generic atorvastatine in patients with hyperlipidemia

J.E. Semyonova, S.Y. Martsevich, N.V. Perova, A.M. Olferiev, N.P. Kutishenko, N.Y. Ivanenkov, N.A. Dmitrieva, A.A. Serazhim
State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To assess in a short-term study efficiency and safety of hypolipidemic therapy with atorvastatine generic, Tulip, in comparison with simvastatine generic, Vasilip, in hyperlipidemic patients.

Material and methods. Open, randomized, comparative, cross over study included 87 patients with hyperlipidemia, who didn't receive hypolipidemic drugs within 6 weeks, or followed hypolipidemic diet for 4 weeks. Each patient received therapy with one of the studied drugs within 6 weeks. Then after 4-week wash-out period the second therapy with the other drug was held. Consequence of courses with each drug was set by randomization. Initial dose of both drugs was 10 mg daily. Dose was adjusted after 3 weeks. The dose was increased to 20 mg daily if cholesterol of low density lipoprotein (LDL) hadn't reached target level (< 115 mg/dl). of Treatment safety was assessed on the basis of clinical data, hepatic enzymes activity and creatine phosphokinase levels.

Results. It is shown, that to reach target figures of plasma lipid spectrum, Vasilip dose was increased significantly more often, than Tulip dose. Average Tulip dose after titration was 14,8 mg daily, Vasilip dose – 15,6 mg daily. Patients with initially higher level of triglycerides (TG > 170 mg/dl) after 6 weeks with Tulip treatment showed TG reduction by 38% and with Vasilip treatment – by 20%. Both drugs showed good tolerance, no significant differences in number of side-effects were observed.

Conclusion. 6-week treatment with atorvastatine generic Tulip shows significant hypolipidemic effect, which appears in significant reduction of LDL, total cholesterol, TG compared to the initial levels. Degree of total cholesterol reduction is significantly higher with Tulip treatment compared to Vasilip treatment. Analyses shown that target levels of the assessed figures were reached in more patients, treated with Tulip. Side-effects in Tulip treatment were not severe.

Key words: hyperlipidemia, hypolipidemic therapy, simvastatine, atorvastatine

Rational Pharmacother. Card. 2005;3:24-28

Нормализация липидного обмена является необходимым компонентом мероприятий по снижению риска сердечно-сосудистых катастроф. Из лекарственных препаратов с этой целью в первую очередь используют статины [2].

В многочисленных исследованиях доказана спо-

собность препаратов этой группы уменьшать вероятность осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта и вследствие этого сердечно-сосудистую и общую смертность [3-5].

В настоящее время в клинике используются 6 препаратов из группы статинов, из них наиболее попу-

лярным является аторвастатин, оригинальный препарат которого – Липримар – стойко занимает первое место в мире по частоте назначения среди всех лекарственных препаратов. Использование оригинальных препаратов из группы статинов существенно ограничено их высокой стоимостью. Поэтому появление копий оригинальных препаратов, т.е. дженериков, в принципе способно существенно повысить частоту использования препаратов этой группы. Однако дженерики далеко не всегда полностью копируют оригинальный препарат. Известны примеры, в том числе для статинов, когда уже разрешенный к клиническому использованию дженерик оказывает менее благоприятное воздействие на липидный профиль, чем оригинальный препарат [1].

В связи с этим проведение краткосрочных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности уже зарегистрированных дженериков представляется весьма актуальным.

Целью настоящего исследования было оценить гиполипидемическую эффективность и безопасность применения дженерика аторвастатина - препарата Тулип в сравнении с дженериком симвастатина Вазилипом у пациентов с гиперлипидемией в краткосрочном исследовании.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное исследование. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГУ ГНИЦ ПМ, перед началом исследования каждый пациент подписывал форму информированного согласия.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 41 до 75 лет с гиперлипидемией, удовлетворяющей следующему критерию: холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ≥ 115 мг/дл, которым показано применение гиполипиде-

мических препаратов (2 и более факторов риска) и которые находились на гиполипидемической диете в течение 4 недель. Если пациент принимал гиполипидемические препараты ранее, то их отменяли не менее чем за 6 недель до включения в исследование. Основные критерии, при наличии которых пациенты не включались в исследование, были следующими: острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт, перенесенные менее чем за 6 месяцев до начала исследования, тяжелые сопутствующие заболевания и тяжелая сердечная недостаточность, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 5 раз, печеночных трансаминаз – более чем в 2 раза превышающее верхний предел лабораторной нормы, уровень триглицеридов (ТГ) выше 400 мг/дл, вторичная гиперлипидемия.

Исследовались препараты Тулип и Вазилип. Действующее вещество Тулипа – аторвастатин, выпускается в таблетках по 10 мг. Производитель – компания LEK. Действующее вещество Вазилипа – симвастатин, выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 10 мг. Производитель – компания KRKA.

Все пациенты прошли 6-недельный курс лечения каждым из исследуемых препаратов с 4-недельным отмывочным периодом между двумя курсами терапии (рис.1). Порядок назначения препаратов определялся путем рандомизации. Начальная разовая доза для каждого препарата составляла 10 мг, при недостаточном гиполипидемическом эффекте (ХС ЛПНП ≥ 115 мг/дл) доза увеличивалась до 20 мг в сутки (через 3 недели лечения).

Измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Активность в сыворотке крови ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и КФК определяли энзиматическим методом с использованием наборов фирмы “Boehringer Mannheim” (Австрия). Содержание общего ХС и ТГ в сыворотке крови опре-

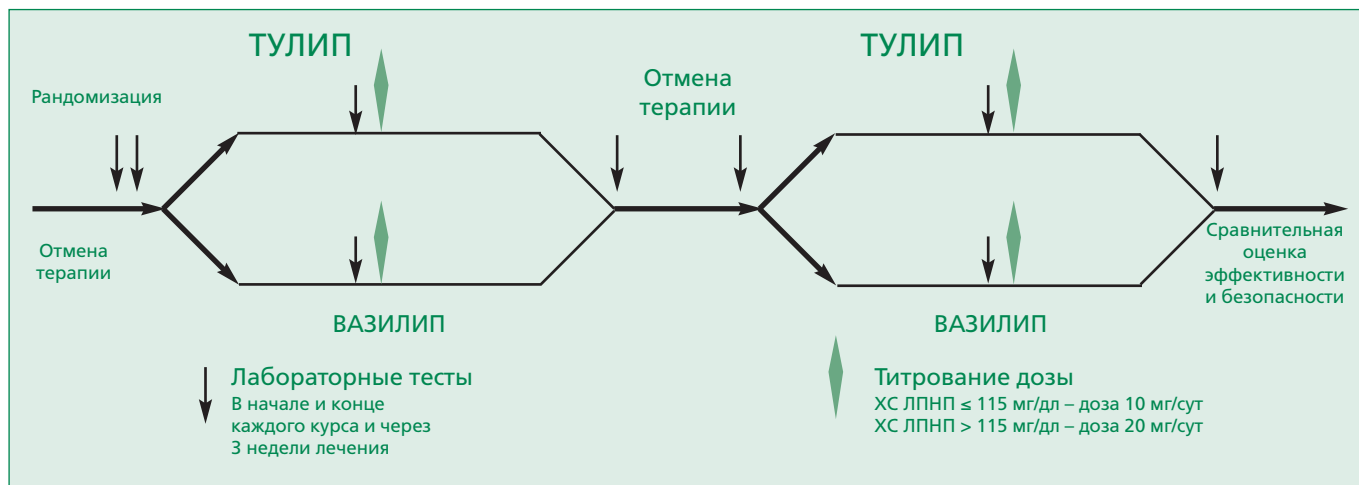


Рис. 1. Дизайн исследования.

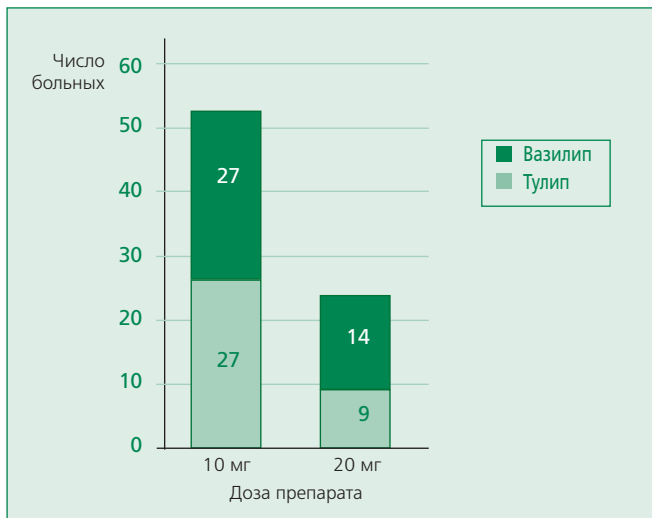


Рис. 2. Распределение доз изучаемых препаратов

деляли с помощью ферментных наборов фирмы "Human" (Германия) на автоанализаторе "Aironе – 200" (США), уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – тем же методом после осаждения из сыворотки крови ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфовольфрамом Na с $MgCl_2$. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald: $ХС\ ЛПНП\ (мг/дл) = ХС - (ТГ/5 + ХС\ ЛПВП)$. Стандартизацию и контроль качества определения уровней липидов проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований. Все перечисленные параметры оценивались в начале каждого курса лечения, через 3 недели лечения и в конце курса (через 6 недель лечения).

Обработку данных проводили в соответствии со стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета анализа данных программы Excel. Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок), оценивались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии значимости (χ^2).

Результаты

Из 87 больных (54 женщины и 33 мужчины) завершили исследование 80 пациентов, 7 выбыли, из них 5 – по личным причинам, 2 – из-за возникновения нежелательных явлений. У 44 больных была диагностирована ИБС, у 56 больных присутствовало 2 и более факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $28,5 \pm 0,5\ кг/м^2$. Группы больных, отличавшееся по последовательности назначения препаратов, не отличались по исходному уровню оцениваемых параметров. Так как различий между ними не было, анализ эффективности препаратов проводился суммарно по

обеим группам больных, вне зависимости от последовательности изучаемых параметров. В окончательный анализ вошли данные 80 пациентов.

Целевой уровень ХС ЛПНП в результате терапии Вазилипом 10 мг/сут был достигнут у 36 пациентов, 45 пациентам потребовалось повысить дозу до 20 мг/сут. Тулип в дозе 10 мг/сут был эффективен у 45 пациентов, у 41 пациента она была увеличена до 20 мг/сут. Таким образом, после коррекции средние дозы препаратов составили для Тулипа 14,8 мг/сут, для Вазилипа – 15,6 мг/сут.

При более детальном анализе используемых доз было показано, что оба препарата в дозе 10 мг назначались 27 больным, в дозе 20 мг – 31 больному. 14 пациентам, получавшим Тулип в дозе 10 мг, Вазилип назначался в дозе 20 мг, 9 пациентам, получавшим Вазилип в дозе 10 мг, дозу Тулипа увеличили до 20 мг в сутки (рис. 2). Таким образом, для достижения желаемого эффекта достоверно чаще ($\chi^2 = 15,41$, $p = 0,001$) приходилось использовать Вазилип в удвоенной дозе.

Через 3 недели лечения Вазилипом уровень общего ХС снизился на 20%, через 6 недель – на 24,6%, Тулип в этот же период снижал общий ХС на 24,9 и 29,4% соответственно (табл. 1). В конце курса лечения, по данным индивидуального анализа, целевых цифр (менее 190 мг/дл) в результате приема Вазилипа достигли 34 больных, в результате приема Тулипа – 50 больных. Разница между исходным уровнем ХС и его уровнем через 3 и 6 недель лечения Тулипом имеет достоверные различия с таковой в результате лечения Вазилипом.

По средним данным, через 3 недели лечения Тулип и Вазилип вызывали статистически значимое снижение ЛПНП и общего ХС по сравнению с исходным (табл.1). Через 3 недели лечения Вазилипом уровень ЛПНП снизился на 27,7%, через 6 недель – на 33,7%. Через 3 недели лечения Тулипом уровень ЛПНП снизился на 30,8%, через 6 недель – на 37,6%. Были получены статистически достоверные различия в величине снижении ЛПНП (разница между уровнем ЛПНП в конце лечения по сравнению с исходными величинами) в результате приема Тулипа и Вазилипа.

Целевого уровня ЛПНП ($< 115\ мг/дл$) через 3 недели лечения Вазилипом достигли 29 больных, через 6 недель – 32 больных, через 3 недели лечения Тулипом – 34 больных, через 6 недель – 45 больных (табл. 2).

Прием Тулипа не оказывал влияния на уровень ЛПВП. Вазилип вызывал незначительное, но достоверное увеличение ЛПВП в среднем на 2,5 мг/дл.

Оба препарата достоверно снижали уровень ТГ крови. В целом достоверных различий между препа-

Таблица 1. Показатели липидного спектра (мг/дл) в разные фазы исследования.

Период исследования	ЛПНП		Триглицериды		Общий холестерин	
	Тулип	Вазилип	Тулип	Вазилип	Тулип	Вазилип
Исходно	188,0±4,4	185,0±4,1	140,9±8,3	150,4±8,7	269,9±4,9	265±4,9
Через 3 недели лечения	128,9±4,2*	132,8±4,1*	115,8±6,3*	125,8±6,9*	201,4±4,5*	209,5±4,5*
Через 6 недель лечения	114,2±3,1*	121,1±3,4*	109,5±5,5*	118,2±7,2*	187,6±3,5*	197,2±4,9*

* p< 0,001 – достоверность различий с исходными значениями

ратами получено не было. Однако при проведении более детального анализа была выделена группа пациентов со значительно повышенным исходным уровнем ТГ (более 170 мг/дл). В анализ было включено 19 пациентов. Через 6 недель лечения Тулип вызывал большее снижение ТГ по сравнению с Вазилипом и эти различия были статистически достоверны (табл. 3). В результате приема Вазилипа уровень ТГ в этой группе больных снизился через 3 недели на 19%, через 6 недель – на 20%, в то время как в результате приема Тулипа в этой же группе больных произошло снижение исходного уровня ТГ на 30 и 38% соответственно (рис. 3). Тулип эффективнее влиял на этот показатель, различия были статистически достоверны.

Безопасность проводимой терапии контролировалась как клинически (осмотр пациента на каждом визите, опрос на предмет появления новых жалоб, нежелательных явлений), так и путем определения активности печеночных ферментов и КФК (табл. 4). Активность печеночных ферментов на протяжении всего исследования обоими препаратами оставалась без изменений. Оба препарата оказывали достоверное влияние на уровень КФК через 6 недель лечения. Однако прием Вазилипа вызывал более значительное повышение КФК (на 20% от исходного уровня), чем прием Тулипа (на 14%). Эти изменения не сопровождалось клиническими проявлениями и не требовали отмены препаратов.

На фоне приема Тулипа регистрировались следующие нежелательные явления: тошнота (3 пациента), тяжесть в левом подреберье (1 пациент), кожный зуд (1 пациент), аллергический дерматит (1 пациент). Эти явления были расценены исследователями как

связанные с приемом препарата. На фоне приема Вазилипа зарегистрированы следующие нежелательные явления, связанные с приемом препарата: тошнота (1 пациент), тяжесть в левом подреберье (1 пациент). Также на фоне приема Вазилипа регистрировались явления, не связанные с приемом препарата: гипотония (1 пациент), боли в области сердца (1 пациент). Описанные нежелательные явления проходили после завершения исследования и не привели к его досрочному окончанию.

Зарегистрировано 2 случая досрочного завершения исследования. На фоне приема Тулипа у пациентки возникли боли в животе, что послужило причиной досрочного окончания исследования и выбытия из исследования. Это нежелательное явление было расценено как связанное с приемом препарата. Жалобы не сопровождалось изменениями в биохимическом анализе крови. У другой пациентки развился ОИМ на фоне приема Вазилипа, что также явилось причиной досрочного завершения исследования. Пациентка страдала артериальной гипертонией, ИБС, перенесла ранее ОИМ. Повторный ОИМ развился на фоне гипертонического криза. Это нежелательное явление было расценено как не связанное с приемом препарата. По-видимому, оно было проявлением ухудшения основного заболевания.

Прием исследуемых препаратов не оказывал влияния на величину артериального давления и частоту сердечных сокращений, измеренных в покое.

Обсуждение

Исследование отличалось тем, что было проведено по достаточно строгому протоколу, с учетом требо-

Таблица 2. Данные индивидуального анализа по критерию достижения целевого уровня ЛПНП

Период исследования	Тулип	Вазилип
3 недели лечения	34 (40%)	29 (39%)
6 недель лечения	45 (54%)	32 (43%)

Цифры обозначают количество больных, % взят от общего количества больных, завершивших исследование.

Таблица 3. Динамика уровня триглицеридов у пациентов со значительно повышенным исходным уровнем триглицеридов

Препарат	Исходно	Через 3 недели	Через 6 недель
Тулип	252,7±16	177,2±15	154,6±13*
Вазилип	243,5±14	190,5±13	193,7±17

* p< 0,01 – достоверность различий между препаратами.

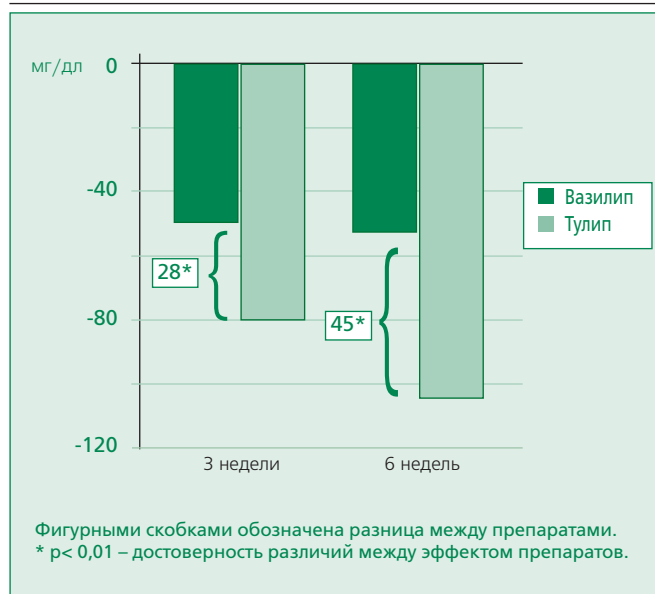


Рисунок 3. Влияние исследуемых препаратов на степень снижения уровня триглицеридов у пациентов со значительно повышенным их исходным уровнем.

ваний и норм GCP (good clinical practice). Важно также, что по дизайну оно было сравнительным, перекрестным, четко проводилась рандомизация. Такой дизайн обеспечил надежность полученных результатов. Значительное количество пациентов, включенных в исследование, позволило получить статистически достоверные результаты.

Полученные результаты в отношении влияния исследуемых препаратов на показатели липидного спектра соотносятся с данными, полученными в ходе исследований с оригинальными препаратами.

Степень снижения уровня общего ХС от исходной величины в результате лечения Тулипом статистически достоверно превосходит таковую при лечении Вазилипом. Целевые цифры оцениваемых показателей были достигнуты у большего числа больных, получавших Тулип, причем средняя суточная доза Тулипа была ниже, чем доза Вазилипа. Такие результаты соответствуют данным литературы, где обсуждается влияние на эти показатели оригинальных препаратов [6]. В группе пациентов со значительно повышенным уровнем ТГ в результате лечения Тулипом произошло более су-

щественное снижение этого показателя, при этом различия между препаратами были статистически достоверными.

При оценке безопасности препаратов была выявлена тенденция к менее выраженному влиянию на повышение активности КФК со стороны Тулипа.

Заключение

Дженерик аторвастатина Тулип при длительном приеме оказывает отчетливый гиполипидемический эффект, заключающийся в достоверном снижении по сравнению с исходным уровнем ЛПНП, общего ХС, ТГ. Степень снижения общего ХС от исходной величины в результате лечения Тулипом достоверно превосходит таковую в результате лечения Вазилипом. Целевые цифры оцениваемых показателей были достигнуты у большего числа больных, получавших Тулип. Нежелательные явления, возникшие на фоне приема Тулипа, не были серьезными.

Литература

1. 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, 1088-1092.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study/ Lancet 1994; 344: 1383-1389.
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al for the 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): multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-1158.
4. Athyros VG, Parageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Education Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. GREACE study. Current Medical Research and Opinion 2002;18: 220-228.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-696.
6. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152-160.

Таблица 4. Показатели уровня активности ферментов (U/L) в различные фазы исследования.

Период исследования	АСТ		АЛТ		КФК	
	Тулип	Вазилип	Тулип	Вазилип	Тулип	Вазилип
Исходно	24,9±1,1	25,2±1,1	23,3±1,2	22,6±1,1	127,7±7,2	128,3±7,6
3 недели лечения	28,3±3,5	25,3±1,1	25,2±1,4	26,5±1,6	134,1±8,4	133,7±10,3
6 недель лечения	24,7±0,9	26,1±1,6	25,8±1,3	25,1±1,3	142,3±9,3 *	149,9±10,9**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – достоверность различий с исходными значениями.