

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВОДИМЫХ ПРЕПАРАТОВ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

В.П. Воронина^{1*}, С.Н. Толпыгина¹, Н.П. Кутишенко^{1,2}, Н.А. Дмитриева¹, Ю.В. Лукина^{1,2}, С.Ю. Марцевич^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатинов у больных гиперлипидемией

В.П. Воронина^{1*}, С.Н. Толпыгина¹, Н.П. Кутишенко^{1,2}, Н.А. Дмитриева¹, Ю.В. Лукина^{1,2}, С.Ю. Марцевич^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Цель. Изучить эффективность и переносимость оригинального и дженерического симвастинов у больных гиперлипидемией.

Материал и методы. В открытое, перекрестное, рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатинов включены 30 пациентов (6 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 38 до 77 лет, которым показано применение гиполипидемических препаратов. Оценивали влияние препаратов на уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также переносимость терапии. Длительность приема препаратов (со сменой препарата) составила 12 нед.

Результаты. Через 8 нед лечения как дженерическим, так и оригинальным симвастином (20 мг/сут) целевые уровни ХС ЛПНП были достигнуты у 10 (71,4%) человек в каждой группе. Общий ХС за 8 нед терапии снизился с $6,4 \pm 0,8$ до $4,4 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$) при приеме дженерического симвастина и с $6,0 \pm 0,7$ до $4,1 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,001$) при приеме оригинального симвастина. Уровни ХС ЛПНП снизились, соответственно, с $4,4 \pm 0,7$ до $2,4 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$) и с $4,2 \pm 0,7$ до $2,2 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$). Изменения липидного спектра при приеме обоих препаратов и их переносимость оказались сопоставимыми.

Заключение. Изучаемый дженерический симвастин по гиполипидемическому эффекту соответствует оригинальному симвастину, т.е. является терапевтически эквивалентным.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, оригинальный препарат, дженерик.

РФК 2011;7(6):698-702

A comparative study of efficacy and tolerability of original and generic simvastatin in patients with hyperlipidemia

V.P. Voronina^{1*}, S.N. Tolpygina¹, N.P. Kutishenko^{1,2}, N.A. Dmitrieva¹, Yu.V. Lukina^{1,2}, S.Yu. Martsevich^{1,2}

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study efficacy and tolerability of original and generic simvastatin in patients with hyperlipidemia.

Material and methods. Patients (6 men and 24 women) aged 38 to 77 years, which needed in lipid-lowering therapy were included into the open, crossover, randomized, comparative study of efficacy and tolerability of original and generic simvastatin. The drug effects on the blood levels of total cholesterol (TC), high density cholesterol (HDC), triglycerides (TG), low density cholesterol (LDC), and tolerability of treatment were evaluated. The treatment duration (with a change of medications) was 12 weeks.

Results. The target levels of LDC after 8 weeks of treatment with both generic and original simvastatin (20 mg/day) were achieved in 10 (71.4%) patients in each group. After 8 weeks of therapy with generic and original simvastatin TC decreased from 6.4 ± 0.8 to 4.4 ± 0.6 mmol/l ($p < 0.001$) and from 6.0 ± 0.7 to 4.1 ± 0.7 mmol/l ($p < 0.001$), respectively. LDC levels decreased from 4.4 ± 0.7 to 2.4 ± 0.4 mmol/l ($p < 0.001$) and from 4.2 ± 0.7 to 2.2 ± 0.6 mmol/l ($p < 0.001$), respectively. Both simvastatin medications led to similar changes in blood lipid spectrum and had comparable tolerability.

Conclusion. The lipid-lowering effect of the generic simvastatin is comparable to this of original simvastatin. That means generic medication is therapeutically equivalent to original one.

Key words: atherosclerosis, statins, the original drug, generics.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):698-702

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vvoronina@gnicpm.ru

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности населения ев-

ропейских стран, в том числе и в России. Резкому снижению развития атеросклероза способствуют разрабатываемые во многих странах мира специальные программы его профилактики и лечения, составной частью которых является использование гиполипидемической терапии [1].

В настоящее время доказано, что факторами повышенного риска заболеваний, связанных с атеросклерозом, являются нарушения в спектре и уровнях липидов плазмы крови человека. На современном рынке среди препаратов, которые реально могут оказывать влияние на атеросклеротический процесс и развитие ИБС, ведущие позиции принадлежат препаратам из группы статинов [2]. Статины являются наиболее перспективным классом гиполипидемических средств – препаратами первой линии, которые радикально изменили подход к профилактике ИБС, атеросклероза и его осложнений, оттеснив на второй план остальные традиционные

Сведения об авторах:

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с. отдела

профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Толпыгина Светлана Николаевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель

лаборатории клинических испытаний профилактических

лекарственных препаратов того же отдела; профессор кафедры

доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., н.с. того же отдела

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаборатории

клинических испытаний профилактических лекарственных

препаратов того же отдела; ассистент кафедры доказательной

медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель

отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор

кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им.

И.М. Сеченова

средства – никотиновую кислоту, фибраты, анионо-обменные смолы. В 2005 г. был проведен проспективный мета-анализ по 90 056 пациентам, участвовавшим в 14 рандомизированных исследованиях. Убедительно показана связь снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме на 1,0 ммоль/л с различными клиническими исходами сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Их широкое применение при лечении дислипидемии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гиполипидемическим действием, имеют хороший профиль безопасности и лучше переносятся больными. Они не влияют на углеводный обмен и совместимы с гипогликемическими препаратами.

По выражению W.C. Roberts, «статины для атеросклероза – то же, чем был пенициллин для инфекционных болезней». Статины по своему химическому строению представляют собой гетерогенную группу препаратов, среди которых наиболее распространенными препаратами являются аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин [4]. Причем лидером по объему продаж среди статинов в России является симвастатин, в то время как в США наибольший объем продаж приходится на аторвастатин [5]. Появление новых дженериков симвастатина в определенной степени решило проблему его доступности, но одновременно поставило проблему клинической эквивалентности [6, 7]. Так, не все дженерики симвастатина продемонстрировали полное соответствие по эффективности и безопасности [8–10]. Поэтому появление новых дженериков, соответствующих по эффективности и безопасности оригинальным препаратам имеет актуальный характер. Хотя симвастатин не самый первый синтезированный статин, наиболее веские доказательства эффективности данной лекарственной группы в отношении клинически значимых исходов ССЗ были получены именно с использованием этого препарата. Многоцентровые клинические исследования (4S, CIS, MAAS, SCAT, A to Z, JUST, IDEAL, J-LIT, HPS и т. д.) доказали эффективность симвастатина не только при вторичной профилактике ССЗ, но и у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, у лиц с дислипидемией.

Целью нашей работы является сравнительное изучение гиполипидемической эффективности и переносимости оригинального симвастатина и одного из его новых дженериков у больных гиперлипидемией.

Материал и методы

Характеристика пациентов. В открытое перекрестное рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатина были включены 30 пациентов (6 мужчин и 24 жен-

щины) в возрасте от 38 до 77 лет (средний возраст $61,8 \pm 9,8$ года).

Все пациенты удовлетворяли следующим критериям включения:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, которым показано применение гиполипидемических препаратов и которые находятся на гиполипидемической диете: 1) пациенты с подтвержденной гиперлипидемией, удовлетворяющей критерию: ХС ЛПНП ≥ 115 мг/дл ($3,1$ ммоль/л); 2) пациенты, не принимавшие гиполипидемические препараты ранее или прекратившие их прием не менее, чем за 6 нед до включения; 3) суммарный риск смерти от ССЗ [SCORE $\geq 5\%$, или установленный диагноз ССЗ атеросклеротического генеза, или сахарный диабет (СД)].

Критерии не включения или исключения из исследования:

- острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт (менее 6 мес до начала исследования);
- хроническая сердечная недостаточность (NYHA III–IV функциональный класс);
- тяжелые нарушения ритма и проводимости;
- известная повышенная чувствительность к ингибиторам ГМГ-КоА;
- отсутствие эффективной контрацепции у женщин детородного возраста;
- выраженные нарушения периферического кровообращения;
- известные поражения печени, почек [повышение печеночных трансаминаз более, чем в 2 раза превышающее верхний предел лабораторной нормы (ВПЛН), повышение уровня креатинина выше $2,0$ мкмоль/л];
- повышение креатинфосфокиназы (КФК) более, чем в 5 раз выше ВПЛН;
- повышение уровня триглицеридов выше 400 мг/дл;
- вторичная гиперлипидемия (гипотиреоз, нефротический синдром и т.д.);
- ожирение [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 32 кг/м²];
- сахарный диабет (СД) I типа, некомпенсированный СД II типа;
- наличие серьезных сопутствующих заболеваний;
- вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине;
- невозможность соблюдения ранее установленного диетического режима без какой-либо его коррекции;
- невозможность оставаться на стандартной терапии основного заболевания, не изменяя её в течение всего исследования.

Протокол исследования. Всего были включены 30 пациентов. Все пациенты прошли два 4-недельных

курса активного лечения препаратами воспроизведенным симвастатином (Овенкор, ООО «Озон», Россия) и оригинальным препаратом (Зокор, Merck Sharp & Dohme Idea Inc., Швейцария). Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Период включения пациентов составлял не более 4 мес от момента начала исследования. Длительность исследования для каждого пациента составляла 12-16 нед [отмена предыдущей гиполипидемической терапии (4 нед), подбор терапии основными препаратами (4 нед), два курса активного лечения каждым препаратом (по 4 нед)].

Через 4 нед от начала приема препаратов проводился контрольный анализ уровня холестерина. Если целевой уровень холестерина был достигнут на дозе 20 мг/сут, то лечение принимаемым препаратом продолжалось в прежней дозе еще в течение 4-х нед. Если желаемый эффект не был достигнут, то доза препаратов была увеличена и лечение в течение последующих 4-х нед продолжалось дозой 40 мг/сут. Через 4 нед лечения пациенту производилась замена препаратов: оригинального на воспроизведенный и наоборот с последующим приемом в течение 4 нед. Во время исследования пациенты принимали все назначенные ранее препараты без изменения их дозировки и кратности приема.

Пациенты, включенные в исследование, прошли обследование с учетом данных анамнеза. Учитывались следующие показатели: дата рождения, пол, вес, рост, наличие факторов риска (ФР) развития ССЗ, длительность основного заболевания, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, уровень артериального давления (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). Исходно и через каждые 4 нед исследования проводился контроль уровней общего ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, креатинина, билирубина, глюкозы, а также активность ферментов: аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, КФК.

Проводилась оценка общей переносимости, контроль АД и ЧСС, а также фиксировались возможные побочные действия препарата.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим Комитетом.

Эффективность препаратов оценивали по изменению липидного спектра.

Европейскими рекомендациями в качестве целевых определены уровень общего ХС $<4,5$ ммоль/л и ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л. Концентрации же ХС ЛПВП и ТГ не используются в качестве первичных целевых. Однако уровни ХС ЛПВП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) и ТГ натощак $>2,0$ ммоль/л (180 мг/дл) являются показателями повышенного коронарного риска; это следует

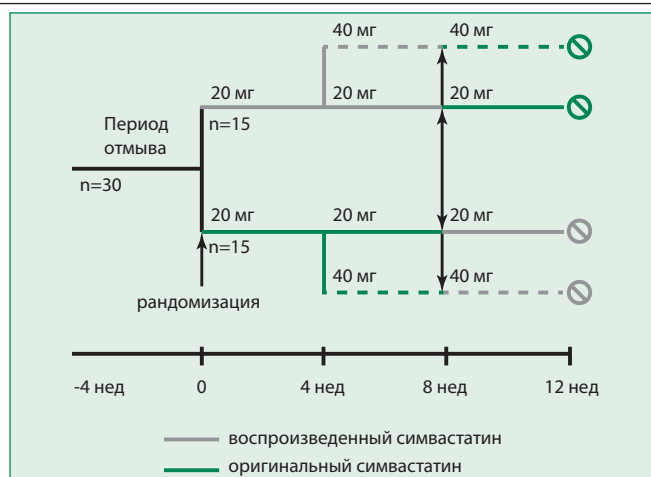


Рисунок 1. Дизайн исследования (описание в тексте).

учитывать при выборе метода лечения пациента.

Статистический анализ. Обработку данных проводили при помощи стандартных методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ MS Excel 2003. Они представлены как $M \pm SD$. Производилось описание распределений переменных с помощью вычисления средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок средних для непрерывных характеристик. Для демонстрации «успеха» рандомизации применялись стандартные критерии сравнения. Достоверность различий оценивали с использованием парного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование завершили 28 больных, двое больных выбыли до начала титрования дозы препаратов по причине отказа от участия в исследовании (полностью курс лечения воспроизведенным и оригинальным статином завершили 28 человек). Группы больных, случайным образом начавших прием одного из исследуемых препаратов (Овенкор или Зокор) были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1).

Контроль показателей гемодинамики в ходе исследования не выявил значимого колебания ЧСС и АД на протяжении всего периода наблюдения. Не менялась также и сопутствующая терапия пациентов.

У больных, принимавших сначала воспроизведенный симвастатин в дозе 20 мг/сут, целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 9 чел., увеличение дозы препарата до 40 мг/сутки потребовалось у 6 чел. В группе пациентов, сначала принимавших оригинальный симвастатин, распределение доз препарата выглядело следующим образом: 20 мг/сут у 11 чел., 40 мг/сут — 4 пациентов.

При оценке степени индивидуальной гиполипидемической эффективности лечения Овенкором в дозе 20 мг/сут в течение 8 нед, оказалось, что целевые

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных из разных групп лечения

Параметр	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	p
Пол (м/ж), n	3/12	3/12	>0,05
Возраст, лет	63,7 ± 7,2	59,9 ± 11,8	>0,05
ИМТ, кг/м ²	25,1 ± 6,2	25,1 ± 7,1	>0,05
САД, мм рт.ст.	132,5 ± 12,6	132,5 ± 5,9	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	81 ± 7,3	81,1 ± 3,8	>0,05
ЧСС, мин ⁻¹	65,8 ± 4,3	68,1 ± 7,1	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,4 ± 0,8	6,0 ± 0,7	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,3	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4 ± 0,7	4,2 ± 0,7	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,7	>0,05
Группа 1 – воспроизведенный/оригинальный симвастатин; группа 2 – оригинальный/воспроизведенный симвастатин. Данные представлены в виде M±SD			

уровни ХС ЛПНП (< 2,5 ммоль/л) были достигнуты у 10 из 14 пациентов. В группе пациентов, получавших Зокор в дозе 20 мг/сут в течение 8 нед, целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут также у 10 чел. Средние арифметические значения уровней липидов в сыворотке крови в трех точках исследования представлены в табл. 2.

Как видно, в группе 1 уровень общего ХС достоверно снизился уже через 4 нед от начала приема Овенкора в дозе 20 мг/сутки, к концу следующих 4-х нед также отмечено значимое снижение уровня общего ХС по сравнению с исходным значением ($\Delta 1,9 \pm 0,8$ ммоль/л), сохранившееся до конца исследования. К концу 8-й нед приема препарата в 1 группе отмечено значимое снижение уровня ТГ по сравнению с исходным значением ($p < 0,01$). Уровень ХС ЛПВП в 1 группе за 12 нед лечения достоверно не изменился по сравнению с исходным значением (табл. 2).

Во 2 группе уровень общего ХС значимо снизился через 4 нед приема препарата, а к 12-й нед уровень общего ХС снизился на $2,1 \pm 0,9$ ммоль/л от исходного значения. Снижение уровня ХС ЛПНП во 2 группе к концу исследования достигло $\Delta 2,02 \pm 0,9$ ммоль/л. Уровни ХС ЛПВП и ТГ на фоне приема препаратов во 2 группе значимо не изменились.

Переносимость препаратов и побочные эффекты

Во время исследования только у 2 пациентов было зарегистрировано нежелательное явление (миалгии), возможно, связанное с приемом препаратов: 1 во время приема Зокора и 1 – во время приема Овенкора. Миалгии не сопровождалась изменением активности ферментов, не носили характера серьезных, в связи с чем не требовали коррекции или отмены терапии.

Изменения биохимических показателей крови представлены в табл. 3. В обеих группах отмечалась однонаправленная динамика. Так, хотя уровни АЛТ и АСТ увеличивались к окончанию исследования ($p > 0,05$), однако значения этих показателей, как и КФК, не выходили за пределы референсных значений.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведено изучение клинической эквивалентности по модифицированному протоколу, позволившему сократить время исследования. Разработанный нами протокол стандартного клинического рандомизированного контролируемого исследования, позволяет на небольшой группе сравнивать близкие по действию лекарственные препараты (в частности, оригинальные препараты и дженерики).

Не для каждого зарегистрированного дженерика имеются четкие данные о соответствии его клинического эффекта эффекту оригинального препарата [10]. В связи с этим в нашем исследовании особое внимание уделялось безопасности оригинального симвастатина и его дженерика. Исследование проведено на современном методическом уровне: проведена рандомизация и оценено качество рандомизации [11].

Полученные данные свидетельствуют о вполне сопоставимом гиполипидемическом эффекте двух препаратов симвастатина (Овенкор и Зокор) у пациентов с гиперлипидемией и высоким риском ССЗ. При проведении статистического анализа с использованием стандартных методов описательной статистики оказалось, что по влиянию на основные показатели (общий ХС, ХС ЛПНП), также как и на ХС ЛПВП, между препаратами достоверных отличий выявлено не было.

Не было выявлено также значимых отличий в от-

Таблица 2. Динамика показателей липидного спектра во время исследования.

Показатель	Группа 1 (воспроизведенный/оригинальный симвастатин; n=14)				Группа 2 (оригинальный/воспроизведенный симвастатин; n=14)			
	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
Общий ХС	6,4±0,8	4,8±1,1***	4,4±0,6***	4,4±0,6***	6,0±0,7	4,2±0,6***	4,1±0,7***	4,0±0,6***
ТГ	1,4±0,7	1,2±0,8**	1,2±0,6**	1,2±0,7**	1,6±0,7	1,4±0,7	1,6±0,6	1,4±0,4
ХС ЛПНП	4,4±0,7	2,8±0,9***	2,4±0,4***	2,4±0,4***	4,2±0,7	2,4±0,5***	2,2±0,6***	2,2±0,5***
ХС ЛПВП	1,4±0,3	1,4±0,3	1,4±0,4	1,5±0,3	1,1±0,3	1,2±0,3	1,1±0,3	1,2±0,3
*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (по сравнению с исходными значениями). Данные представлены в виде M±SD								

Таблица 3. Динамика активности ферментов во время исследования

Показатель	Группа 1 (воспроизведенный/оригинальный симвастатин; n=14)				Группа 2 (оригинальный/воспроизведенный симвастатин; n=14)			
	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
АЛТ, ед/л	24,1±15,5	20,0±8,7	23,6±12,2	24,4±13,8	29,2±16,6	27,6±10,9	32,7±24,8	33,4±20,7
АСТ, ед/л	22,8±9,3	20,8±5,8	22,8±9,1	25,2±11,3	20,9±5,8	22,0±5,7	23,6±8,9	24,1±7,9
КФК, ед/л	149,1±54,3	148,3±68,0	141,3±60,6	163,9±85,4	120,1±39,8	135,9±59,5	123,4±65,3	117,4±44,0

Данные представлены в виде M±SD

ношении переносимости обоих препаратов и регистрации побочных явлений в группах, различавшихся по последовательности назначавшихся препаратов. Зарегистрированные побочные эффекты были типичны для этого класса препаратов и были неоднократно описаны другими исследователями [8]. Таким образом, можно считать, что изучаемый воспроизведенный симвастатин по основному критерию эффективности, в первую очередь по способности добиваться целевых цифр ХС ЛПНП, соответствует оригинальному препарату симвастатина, т.е. является терапевтически эквивалентным.

Заключение

Использование препарата Овенкор, у которого имеются объективные доказательства его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату (Зокор), можно считать вполне оправданным. Однако необходимо помнить, что при назначении данного препарата, как и других гиполипидемических препаратов, следует проводить индивидуальный подбор эффективной суточной дозы, следить за эффективностью терапии в динамике, контролировать появление возможных побочных явлений.

Литература

1. Aronov DM. Atherosclerosis: current status and prospects of prevention and treatment. Ter Arkh 1999;71(8):5-9. Russian (Аронов Д.М. Современное состояние и перспективы профилактики и лечения атеросклероза. Терапевтический Архив 1999; 71(8):5-9).
2. Keller R. et al. Defined daily doses in relation to hypolipidemic effect of lovastatin, pravastatin and simvastatin. Lancet 1994; 343: 1554-55.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366(8): 1267-78.
4. Dobordzhinidze L.M., Gratsianskiy N.A. Statins: Achievements and new perspectives. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2001; 9(18):15. Russian (Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: Достигновения и новые перспективы. Русский Медицинский Журнал 2001; 9(18):15).
5. Malhotra H.S., Goa K.L. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. Drugs 2001; 61 (12): 1835-81.
6. Martsevich S.Y. Problem of treatment with statins in Russia: will generics help? Rational Pharmacother Card 2006; 2: 57-60. Russian (Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: Помогут ли дженерики? РФК 2006;(2):57-60).
7. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Primary prevention of cardiovascular complications: value of statins. Rational Pharmacother Card 2009;4:80-84. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. РФК 2009;(4):80-84).
8. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interoperability? Vestnik Roszdravnadzora 2009; (4):48-51. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? Вестник Росздравнадзора 2009; (4):48-51).
9. Martsevich S.Yu., Perova N.V., Kutishenko N.P. et al. The open clinical trial of efficacy and safety of a new generic simvastatin - simvastol. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya 2005;14(3):55-7. Russian (Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – симвастола. Клиническая Фармакология и Терапия 2005;14(3):55-7).
10. Aronov D.M.; Bubnova M.G., Nikitin Yu.P. et al. Efficacy and safety of Simla (simvastatin) in patients with coronary artery disease with hypercholesterolemia (the results of a multicenter clinical trial). Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2003;11(19):1088-1092. Russian (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 Медицинский Журнал 2003;11(19):1088-1092).
11. Oganov RG, editor. News of Cardiology. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2010. Available at: http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/Vestnikardologii2010_2.pdf. Russian (Оганов Р.Г., редактор. Вести кардиологии. М.: ВНОК; 2010. Доступно на: http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/Vestnikardologii2010_2.pdf).

Поступила 19.12. 2011

Принята в печать 21.12.2011