

П. П. МАЛЫШЕВ,
В. И. КАМИННАЯ,
Т. А. РОЖКОВА,
В. С. ТУТУНОВ,
В. В. КУХАРЧУК,

Институт клинической
кардиологии
им. А. Л. Мясникова

Сравнительная гиполипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомакс® и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией

В настоящее время большое внимание уделяется первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), лидирующих среди причин смерти взрослого населения экономически развитых стран. В течение последних десятилетий во всем мире значительно увеличилось число пациентов, которым необходима коррекция нарушений липидного обмена (основной причины ССЗ и их осложнений).

Для достижения так называемых целевых уровней липидов крови, согласно современным рекомендациям, требуются как изменения образа жизни, включая диету, так и медикаментозная терапия (1, 2). Для ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) получено наибольшее число веских доказательств, указывающих и на благоприятные изменения липидного профиля, и на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Увеличение использо-

вания статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ в соответствии с новыми рекомендациями NCEP ежегодно сможет предотвращать десятки тысяч случаев преждевременной смерти (2). Более широкое внедрение статинов в клиническую практику возможно с помощью генериков, имеющих более низкую стоимость по сравнению с оригинальными препаратами. Тем не менее, по клиническому эффекту и профилю безопасности генерические продукты должны соответствовать оригинальному препарату. В настоящей работе мы представляем результаты сравнительного рандомизированного перекрестного исследования гиполипидемической эффективности, безопасности и переносимости препарата АТОМАКС® (генерический аторвастатин, ЗАО «МАКИЗ-Фарма», Россия) по сравнению с оригинальным препаратом ЛИПРИМАР (Pfizer, США) у пациентов с по-

вышенным уровнем холестерина (ХС) крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе лаборатории гемодиализа и плазмафереза Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова. Все лабораторные анализы выполнены в лаборатории клинической биохимии этого же учреждения. Уровни общего ХС, триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли стандартными ферментативными методами. Уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Friedewald.

Препараты АТОМАКС® и ЛИПРИМАР назначали в дозе 10 мг в сутки. На каждом визите, кроме заключительного, больному выдавали тестируемый препарат из расчета на 6 недель терапии. Всех пациентов инструктировали принимать препарат по одной таблетке вечером после ужина.

ДИЗАЙН И ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критериями включения пациентов в исследование были: 1) возраст от 18 до 80 лет; 2) документированная ишемическая болезнь сердца (ИБС) или другие клинические формы атеросклероза (ишемический инсульт в анамнезе, симптомы каротидного или периферического атероскле-

Увеличение использования статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ в соответствии с новыми рекомендациями NCEP ежегодно сможет предотвращать десятки тысяч случаев преждевременной смерти. Более широкое внедрение статинов в клиническую практику возможно с помощью генериков, имеющих более низкую стоимость по сравнению с оригинальными препаратами. Тем не менее, по клиническому эффекту и профилю безопасности генерические продукты должны соответствовать оригинальному препарату.

роза, аневризма брюшной аорты); 3) сахарный диабет; 4) наличие 2-х и более факторов риска при 10-летнем риске ИБС 10-20%; 5) уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови $\geq 2,6$ ммоль/л после 4-х недельного периода гиполипидемической диеты у больных с ИБС или ее эквивалентами, и $\geq 3,4$ ммоль/л при наличии 2-х и более факторов риска с 10-летним риском ИБС 10-20%; 6) подписание информированного согласия на участие в исследовании. Пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями или после оперативных вмешательств включали в исследование не ранее 3-х месяцев с момента этих событий.

Критериями, исключающими участие в исследовании, были: гиперчувствительность при применении статинов в анамнезе; беременность или лактация; уровень общего ХС в сыворотке крови $\geq 9,0$ ммоль/л или ТГ $> 4,5$ ммоль/л; вторичная дислипидемия (за исключением диабетической); заболевания печени в активной стадии или повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) более, чем в 2 раза от верхней границы нормы; превышение уровня КФК более, чем в 5 раз от верхней границы нормы; острые состояния (инфекция, обострение хронических заболеваний, травма, хирургические вмешательства) в течение последних 3 месяцев от начала исследования; злоупотребление алкоголем; одновременный прием препаратов (циклоспорина, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, варфарина, кетоконазола или итраконазола – для исключения возможного взаимодействия вышеупомянутых препаратов с тестируемым лекарственным средством); прием гиполипидемических средств в течение 4-х не-

дель, предшествующих началу исследования.

СКРИНИНГ

На этом визите проверяли соответствие пациентов критериям включения и исключения, кроме лабораторных показателей. Назначенные ранее этим больным липидоснижающие препараты были отменены. Затем в течение 4-х недель включенные в исследование пациенты соблюдали низкохолестериновую диету и принимали только рекомендованные антиангинальные и гипотензивные препараты (если это было необходимо).

ИССЛЕДОВАНИЕ

После получения письменного информированного согласия и осмотра у всех пациентов были взяты пробы крови для проведения биохимического анализа (определение уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП). Пациентов, соответствовавших критериям включения и исключения, были распределены в 2 группы путем простой рандомизации для участия в перекрестном исследовании без периода «отмывки». Первая группа получала ЛИПРИМАР в течение первых 6 недель, затем ее переводили на АТОМАКС®, и, наоборот, вторая группа пациентов в течение первых 6 недель получала АТОМАКС®, а следующие 6 недель – ЛИПРИМАР.

В течение 12 недель терапии больных наблюдали с 6-недельными интервалами, таким образом, было запланировано 3 визита. На каждом визите фиксировали жалобы, артериальное давление (АД), частоту сердеч-

ных сокращений (ЧСС), вес пациентов, изменения в сопутствующей терапии и брали кровь для биохимического исследования (см. выше). Согласно протоколу, исключение пациентов из исследования в процессе лечения было предусмотрено в следующих случаях: трехкратное превышение верхней границы нормы для печеночных

Одним из способов повышения доступности лекарственных средств на фоне возрастающей в них потребности является организация местного производства качественных генерических препаратов. В настоящей работе мы представляем результаты сравнительного рандомизированного перекрестного исследования гиполипидемической эффективности, безопасности и переносимости препарата АТОМАКС® (генерический аторвастатин, ЗАО «МАКИЗ-Фарма», Россия).

трансаминаз или десятикратное превышение верхней границы нормы для КФК в сыворотке крови; появление симптомов патологии печени или миопатии с повышением уровня соответствующих ферментов в крови; возникновение иных серьезных побочных эффектов; а также низкая (менее 80%) приверженность пациента к назначенному лечению.

Основным показателем при оценке данного исследования был уровень ХС ЛПНП сыворотки крови.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

При статистической обработке данных применяли программное обеспечение Statistica 6.0, предусматривающее возможность параметрического и непараметрического анализа. Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли непарный непараметрический метод анализа по Манн-Уитни. Оценка динамики на

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов обеих групп на начальном визите

Параметры	1 группа (n=14)	2 группа (n=13)	p
Пол (муж/жен)	3/14	2/13	
Возраст (годы)	63,1 ± 7,6	59,4 ± 7,5	нд
Общий ХС, ммоль/л	7,32 ± 0,96	6,95 ± 1,15	нд
ТГ, ммоль/л	1,51 ± 0,62	1,65 ± 0,76	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,60 ± 0,34	1,53 ± 0,33	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,03 ± 0,92	4,67 ± 0,98	

Таблица 2. Уровень липидов сыворотки у пациентов обеих групп после приема препаратов в течение первых 6 недель

Параметры	1 группа (n=14)	2 группа (n=11)	p
Общий ХС, ммоль/л	5,60 ± 1,10	5,57 ± 1,25	нд
ТГ, ммоль/л	1,26 ± 0,57	1,69 ± 0,98	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,50 ± 0,44	1,52 ± 0,32	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,52 ± 1,02	3,28 ± 0,96	нд

Таблица 3. Показатели липидов крови пациентов обеих групп после перекреста и продолжения терапии в течение следующих 6 недель

Параметры	1 группа (n=14)	2 группа (n=11)	p
Общий ХС, ммоль/л	5,56 ± 1,12	5,26 ± 1,41	нд
ТГ, ммоль/л	1,36 ± 0,52	1,50 ± 0,95	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37 ± 0,27	1,32 ± 0,56	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,57 ± 1,07	3,26 ± 1,03	нд

фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 27 пациентов, которые удовлетворяли критериям включения. 14 больных случайным способом были распределены в первую группу, получавшую ЛИПРИМАР, 13 – во вторую, получавшую АТОМАКС®. Между группами не было значимых различий по возрасту, полу и исходным параметрам липидов сыворотки крови (таблица 1).

После назначения препаратов в течение первых 6 недель терапии две пациентки второй группы были исключены из исследования в связи с самостоятельным прекращением терапии. Одна больная прекратила прием препарата в связи с обнаружением у нее опухоли молочной железы, у другой пациентки после 8 дней терапии появились боли в икроножных мышцах, которые прекратились после отмены препарата. Поскольку больная сообщила об этом явлении только накануне очередного визита, т. е. через месяц, данными об уровне КФК в крови во время развития симптомов мы не располагаем.

Из таблицы 2 видно, что показатели липидов крови в конце первого периода исследования (6 недель терапии) не имели статистически значимых различий между двумя группами.

По окончании первого периода все пациенты первой группы (n=14) были переведены на АТОМАКС®, а пациенты второй группы – на ЛИПРИМАР (n=11). Лечение продолжалось в течение последующих 6 недель. Дальнейшего выбывания пациентов

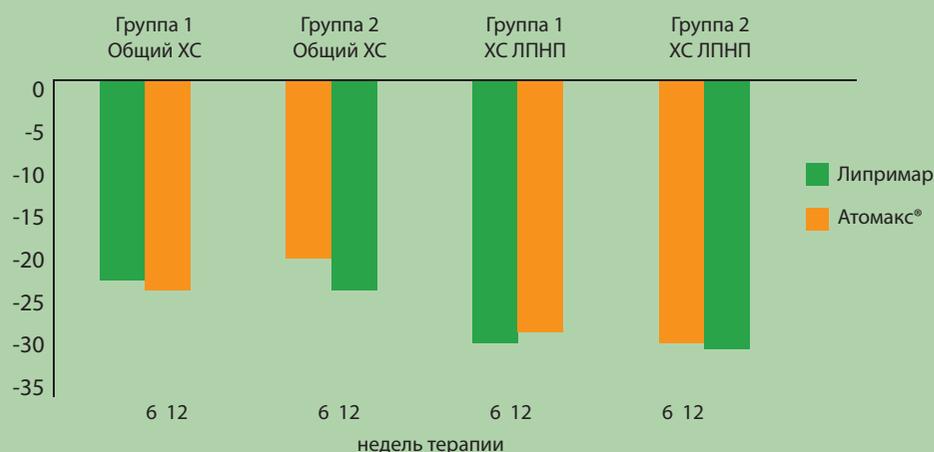


Рисунок 1. Динамика уровней общего ХС и ХС ЛПНП в сравниваемых группах относительно исходных значений. Все изменения статистически достоверны

Аторвастатин

АТОМАКС®

отечественный гиполипидемический препарат группы статинов

Эй, товарищ, больше жизнью!

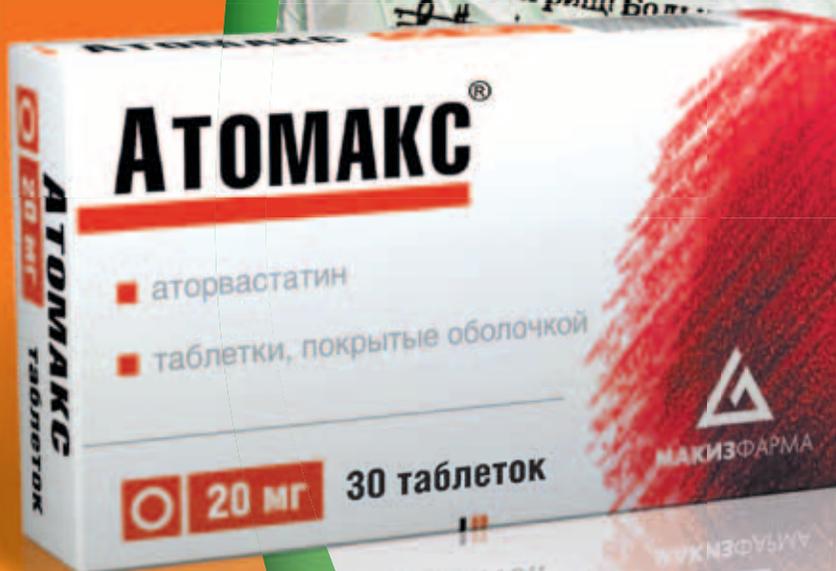
На 43%! *

МАРШ СЕРДЕЧНИКОВ

слова и музыка

«МАКИЗ-ФАРМА»

Allegretto



*** на 43%
снижается общая
смертность
у больных
коронарной
болезнью сердца
при лечении
аторвастатином
в течение трех
лет.**

эффективно снижает уровень общего холестерина
и липопротеинов низкой плотности

снижает общую и коронарную смертность,
частоту инфарктов миокарда и инсультов
эффективнее большинства других статинов

прекрасно переносится и отличается
низкой частотой побочных эффектов

**МАКИЗФАРМА**

Согласно результатам нашей работы, между двумя исследованными препаратами аторвастатина не отмечалось значимых статистических отличий ($p > 0,05$) в динамике уровня ХС ЛПНП как на 6-й (-1,51 и -1,43 ммоль/л), так и на 12-й неделе (+0,05 и -0,02 ммоль/л). Полученные данные свидетельствуют о том, что с точки зрения клинической эффективности продукты АТОМАКС® и ЛИПРИМАР были эквивалентны.

не наблюдалось, таким образом, исследование завершили 25 человек. У этих пациентов отмечалась хорошая переносимость препаратов, вне зависимости от производителя. Данные таблицы 3 демонстрируют отсутствие значимых различий в уровне липидов между сравниваемыми группами по окончании второго периода (и завершения) исследования.

В обеих группах в процессе лечения отмечалось значимое изменение уровней общего ХС и ХС ЛПНП ($p < 0,05$) (рисунок 1). Снижение уровня ХС ЛПНП при приеме ЛИПРИМАРА составляло 30-31% от исходного уровня, АТОМАКСА® – 29-30%. Что касается ТГ и ХС ЛПВП, их динамика в обеих группах была статистически недостоверной (данные не показаны).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из способов повышения доступности лекарственных средств на фоне возрастающей в них потребности является организация местного производства качественных генерических препаратов. Такая стратегия популярна во мно-

гих странах, особенно с развивающейся экономикой. Оценка безопасности и эффективности этих лекарственных средств является существенным моментом, влияющим на их применение в клинической практике. В данной статье мы представили результаты рандомизированного перекрестного исследования клинической эффективности отечественного генерического аторвастатина АТОМАКС® по сравнению с оригинальным импортным продуктом ЛИПРИМАР у 27 пациентов с гиперхолестеринемией.

Согласно результатам нашей работы, между двумя исследованными препаратами аторвастатина не отмечалось значимых статистических отличий ($p > 0,05$) в динамике уровня ХС ЛПНП как на 6-й (-1,51 и -1,43 ммоль/л), так и на 12-й неделе (+0,05 и -0,02 ммоль/л). Полученные данные свидетельствуют о том, что с точки зрения клинической эффективности продукты АТОМАКС® и ЛИПРИМАР были эквивалентны.

Снижение содержания ХС ЛПНП сыворотки крови при лечении как оригинальным препа-

ратом (30-31%), так и генериком (29-30%) аторвастатина, достигнутое в этой работе, аналогично результатам, полученным на большом количестве пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг в сут. в исследовании ASCOT-LLA (-29%) (3).

В нашем исследовании был зарегистрирован только один случай побочного действия, связанный с приемом генерического препарата – появление боли в икроножных мышцах, прекратившейся после отмены препарата. Вследствие несвоевременного сообщения пациенткой об этом явлении, исследования уровня КФК в крови во время развития симптомов не проводилось. Таким образом, мы не можем исключить эффект статина, хотя симптомы могли носить и неспецифический характер.

Другим проявлением побочного эффекта у больных, получающих статины, может быть повышение ферментов печени, которое обычно наблюдается в 0,5-2% случаев (4). В нашем исследовании трехкратное превышение верхней границы нормы для печеночных трансаминаз не отмечалось ни у одного из 25 пациентов, принимавших исследуемые препараты аторвастатина.

Результаты данного исследования показали, что препараты АТОМАКС® (ЗАО «МАКИЗ-Фарма», Россия) и ЛИПРИМАР (Pfizer, США) в дозе 10 мг в сутки были эквивалентны по клинической эффективности и обладали схожей переносимостью. 

Список литературы:

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция атеросклероза ВНОК. Москва, 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2004;№2:3-35.
2. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C. et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. Circulation 2004;110:227-239.
3. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., et al.; 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): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-1158.
4. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. Circulation 2002; 106:1024-1028.