

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дракон Алина Константиновна (Drakon A.K.);

вр. офтальмолог НИИ им. Гельмгольца, зав. курсом офтальмологии каф. восстановит. мед., лечеб. физкультуры, курортологии и физиотерапии, ФГБУ ДПО «Центральная Государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, канд. мед. наук, доцент. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Елфимов Михаил Алексеевич (Elfimov M.A.);

проф. каф. восстановит. мед., лечеб. физкультуры, курортологии и физиотерапии ФГБ ДПО «Центральная Государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: doctorelfimov@yandex.ru.

Илларионов Валерий Евгеньевич (Illarionov V.E.);

проф. каф. восстановит. мед., лечеб. физкультуры, курортологии и физиотерапии, ФГБУ ДПО «Центральная Государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Иванова Ирина Ивановна (Ivanova I.I.);

проф. каф. восстановит. мед., лечеб. физкультуры, курортологии и физиотерапии, ФГБУ ДПО «Центральная Государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук, E-mail: kaffizio@gmail.com.

Портнов Вадим Викторович (Portnov V.V.);

проф. каф. восстановит. мед., лечеб. физкультуры, курортологии и физиотерапии, ФГБУ ДПО «Центральная Государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: kaffizio@gmail.com.

УДК 616-03

С.А. Чорбинская, И.И. Степанова, Г.А. Барышникова, Н.Ф. Покутний, И.В. Зверков, О.Е. Блохина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГЕНЕРИЧЕСКОГО АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1 А, Москва, Россия, 121359

Статины — препараты первого выбора при гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии разной степени выраженности у широкого круга пациентов. Одним из самых эффективных препаратов из группы статинов является аторвастатин. В России аторвастатин представлен двумя десятками препаратов, большая часть которых является генериками. В статье приведены данные об эффективности, безопасности и хорошей переносимости генерического аторвастатина препарата Липтонорм.

Ключевые слова: фактор риска, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, дислипидемия, холестерин, аторвастатин, липтонорм, генерик.

S.A. Chorbinskaya, I.I. Stepanova, G.A. Baryshnikova, N.F. Pokutniy, I.V. Zverkov, O.E. Blohina. **Efficiency and safety of generic Atorvastatine in patients at high cardiovascular risk**

Central state medical academy of department of presidential affairs of the Russian Federation, 19, build. 1, Marshala Timoshenko str., Moscow, Russia, 121359

Statines are first choice medications for hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia of varying severity in wide population of patients. Atorvastatine is one of the most effective statines. In Russia, Atorvastatine is represented by nearly twenty drugs most of which are generics. The article covers data on efficiency, safety and good tolerance of Liptonorm — a generic Atorvastatine.

Key words: risk factor, cardiovascular diseases, atherosclerosis, dyslipidemia, cholesterol, atorvastatine, liptonorm, generic.

В последние десятилетия развитие основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) рассматривается с точки зрения «сердечно-сосудистого континуума», определенного впервые V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. как непрерывная цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе, от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и

прогрессирование ССЗ до развития хронической сердечной недостаточности и смертельного исхода. Концепция сердечно-сосудистого континуума в настоящее время является краеугольным камнем понимания процессов развития важнейших ССЗ и их осложнений [8].

Особо необходимо отметить медицинскую и социальную значимость проблемы ССЗ. Например, ишеми-

ческая болезнь сердца (ИБС) существенно ограничивает социальную и трудовую активность у трудоспособных и творчески активных лиц, при этом отмечается тенденция «омоложения» данной патологии. В США ССЗ объявлены «убийцей номер один»: те или иные ССЗ имеют место у каждого пятого американца. В России на долю ССЗ приходится 56,7% случаев смерти, при этом в 30% непосредственной причиной смерти являлся атеротромбоз (острый коронарный синдром, ишемический мозговой инсульт, гангрена конечностей и другие нарушения кровоснабжения тканей и органов) [3,6,7].

Основу фармакотерапии ИБС в настоящее время, наряду со средствами, влияющими на коронарный кровоток и антиагрегантными препаратами, составляют препараты, воздействующие на уровень холестерина крови. Назначение гиполипидемических препаратов, в первую очередь статинов, всем пациентам с диагностированной ИБС является обязательным звеном терапии этого заболевания [4]. В 2012 г. Российским обществом кардиологов совместно с Национальным обществом по изучению атеросклероза и Российским обществом кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики были пересмотрены рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [4]. Согласно этим рекомендациям выделяют несколько классов гиполипидемических препаратов. Это ингибиторы фермента ГМГ-КоА редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот, производные фиброевой кислоты (фибраты), никотиновая кислота, ингибитор абсорбции холестерина — эзетимиб и препараты, содержащие ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты. Однако наиболее хорошо изученным и активно применяемым классом гиполипидемических средств являются статины.

Статины — это средство первого выбора при гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии разной степени выраженности у широкого круга пациентов. Статины снижают уровни холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу; кроме того происходит торможение синтеза холестерина в печени, увеличивается число ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток, что сопровождается усилением захвата и катаболизма ЛПНП. Помимо этого статины способствуют увеличению уровня липопротеинов высокой плотности (антиатерогенных липопротеидов). Именно с этим классом препаратов связаны надежды на изменение ситуации в сторону снижения распространенности ИБС и смертности от нее. Именно статины (наряду с антиагрегантами и антигипертензивными компонентами) включают в состав полипиплюли, которую предполагается использовать с целью первичной профилактики в группах высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. В крупных рандомизированных клинических исследованиях была продемонстрирована

способность статинов при длительном приеме (3–6 лет) снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 20–40% при одновременном снижении общей смертности [1,11,12].

Аторвастатин является одним из наиболее хорошо изученных, эффективных и безопасных представителей статинов. В исследовании REVERSAL (Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) с использованием методики внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения показана возможность замедления прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. В исследовании AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment) продемонстрированы преимущества длительной терапии аторвастатином у больных ИБС по сравнению с чрезкожной баллонной ангиопластикой.

У большинства пациентов действие проявляется через 2 недели после начала терапии аторвастатином, максимальный эффект развивается к 4-й неделе и сохраняется в течение всего периода лечения.

В России аторвастатин представлен двумя десятками препаратов, большая часть из которых является генериками, т. е. копиями. Несомненно, применение генерических аналогов оригинальных препаратов, так называемых генериков, является одним из путей снижения стоимости проводимой терапии. Генерик может отличаться от оригинального препарата по инертному связывающему веществу, наполнителям, стабилизаторам, красителям, технологии производства, внешнему виду таблеток [2,13].

При исследовании фармацевтической эквивалентности не оценивается содержание токсических примесей, наличие продуктов деградации, качество наполнителя. Но любые изменения в составе вспомогательных веществ либо оболочки лекарственного средства могут существенно изменить качество препарата и даже привести к появлению нежелательных явлений (аллергические и токсические реакции). Для подтверждения хорошего качества генерика в настоящее время помимо предоставления данных о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности целесообразно проведение ограниченных, но грамотно спланированных клинических исследований, подтверждающих его терапевтическую эквивалентность [10].

Для препаратов аторвастатина в настоящее время известно о проведении нескольких таких клинических исследований. В исследовании INTER-ARS (Comparison of the efficacy and safety of generic atorvastatin versus original atorvastatin in the patients of high coronary risk with hyperlipidemia) сравнивались параметры фармакокинетики оригинального аторвастатина (Липримар) и генерического аторвастатина (Аторис). В результате не было обнаружено разницы в концентрации препаратов в плазме крови, сопоставимым оказалось и влияние препаратов на показатели липидного спектра. В российском открытом рандомизированном, проспек-

тивном исследовании ФАРВАТЕР сравнивали влияние генерика аторвастатина Аториса в дозе 10–40 мг/сутки на функцию эндотелия, уровень С-реактивного белка, жесткость сосудистой стенки с препаратом Липримар у пациентов с документированной ИБС и гиперлипидемией [9]. Доказательства эффективности и безопасности Аториса в дозировке 10–80 мг/сутки также были получены при лечении больных ИБС с дислипидемией в исследовании Атлантика [8].

Аторвастатин — статин 3-й генерации, зарегистрированный под оригинальным брендовым названием «Липримар», выпускается в виде генерика многими фармацевтическими компаниями. Одним из таких препаратов является препарат Липтонорм.

Цель исследования: изучить гиполипидемическую эффективность, переносимость и безопасность генерического аторвастатина (Липтонорм) у пациентов с дислипидемией и высоким кардиоваскулярным риском, наблюдающихся в поликлинике.

Материалы и методы. В исследование были включены 33 пациента (17 мужчин, 16 женщин) с дислипидемией IIb типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст исследуемых составил $68,4 \pm 8,2$ лет. Все больные страдали ИБС и артериальной гипертензией (АГ), имели избыточную массу тела, у 18% диагностирован сахарный диабет (СД) 2-го типа.

В исследование не включали больных с симптоматической артериальной гипертензией, болезнями печени в стадии обострения, онкологическими заболеваниями.

Критерии дислипидемии: общий холестерин (ХС) >5 ммоль/л, ЛПНП $>3,0$ ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) $<1,0$ ммоль/л (мужчины) и $<1,2$ ммоль/л (женщины), триглицериды (ТГ) $>1,7$ ммоль/л. Целевым уровнем общего ХС считали уровень $<4,5$ ммоль/л, ЛПНП — $<2,5$ ммоль/л.

Исследуемым назначался препарат Липтонорм в дозе 10 мг в сутки. Длительность терапии составила 8 недель. В течение всего периода наблюдения пациенты получали ранее назначенную терапию ИБС и АГ.

У всех пациентов исходно, а затем через 4 и 8 недель лечения определяли липидный спектр крови. Для контроля безопасности терапии оценивали уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также креатинфосфокиназы (КФК). Критерием для отмены терапии было повышение уровня трансаминаз в 3 раза, а КФК в 5 раз выше верхних границ нормы.

Определение липидного спектра крови проводили с помощью энзиматического метода с использованием автоанализаторов «Hicom-60» и диагностических наборов Thermo Clinical LabSystems фирмы Kone (Финляндия).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета статистического анализа SPSS 6.0. Достоверность различий определяли по парному и непарному критериям Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На фоне приема препарата Липтонорм в дозе 10 мг/сутки уровень общего ХС через 4 недели снизился на 28,1%, а к исходу 8 недель — на 32,8% ($p < 0,05$); уровень ЛПНП снизился к концу 4 недели на 38,8% ($p < 0,05$), через 8 недель — на 42% ($p < 0,05$). У пациентов также регистрировалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ТГ — на 13,6 и 17,3% (к концу 4-й и 8-й недели соответственно).

Важно отметить, что изменение средних уровней ЛПВП на фоне лечения было незначительным на всем протяжении исследования. Это можно объяснить тем, что у большинства пациентов исходный уровень ЛПВП был близок к нормальному.

Ни у одного из пациентов за весь 8-недельный период наблюдения не было выявлено повышения уровней АСТ, АЛТ и КФК выше рекомендованных норм. Увеличение уровней АЛТ и АСТ до двух верхних границ нормы констатируется у 9,1% пациентов. Нежелательных эффектов, таких как диспепсия, метеоризм либо послабление стула, в группе наблюдаемых зарегистрировано не было.

Полученные результаты продемонстрировали гиполипидемическую эффективность изучаемого нами генерика аторвастатина (Липтонорм): было зарегистрировано достоверное снижение уровней ОХС, ЛПНП и ТГ на фоне проведенной терапии в дозе 10 мг у пациентов с дислипидемией IIb типа и высоким риском ССО.

К исходу 8-й недели лечения аторвастатином (Липтонормом) в дозе 10 мг/сут. наиболее выраженным было снижение ЛПНП, которое составило 42% по отношению к исходному уровню. Снижение ОХС составило 32,8%, а ТГ — 17,3%, что в целом согласуется с имеющимися данными по эффективности как оригинального аторвастатина (Липримар, Pfizer Inc.), так и его генерического аналога (Аторис, KRKA, Словения) [5]. Не было отмечено превышения трех верхних границ нормы уровней АСТ и АЛТ, превышения пяти верхних границ нормы уровня КФК. Лишь у 9,1% наблюдаемых пациентов отмечалось увеличение уровней АЛТ и АСТ до двух верхних границ нормы.

Препарат хорошо переносился пациентами: таких нежелательных эффектов как дискомфорт в животе, метеоризм либо послабление стула в группе наблюдаемых зарегистрировано не было.

Выводы. 1. Полученные данные свидетельствуют о том, что аторвастатин (Липтонорм) оказывает липиднормализующее действие в достаточно короткие сроки и хорошо переносится пациентами. 2. Исследование в динамике уровней АСТ, АЛТ, КФК продемонстрировало высокий профиль безопасности препарата Липтонорм у пациентов с дислипидемией IIb типа и высоким риском ССО. 3. Генерический аторвастатин Липтонорм является эффективным препаратом, а более низкая его стоимость по сравнению с оригинальным препаратом делает Липтонорм доступным для пациентов, поскольку статины назначаются на длительное время, а одной из причин отказа от продолжения

терапии статинами пациенты называют высокую их стоимость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 10–13)

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Фомин И.В. // Кардиосоматика. — 2012. — Т. 3. — № 2. — С. 3–10.
2. Гиляревский С.Р., Ларин А.Г., Лопотовский П.Ю. и др. // РМЖ. — 2011. — Т. 19. — №2. Репринт. — С. 1–5.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М, 2001. — 328 с.
4. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии. — 2012. — №2. — С. 27–31.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. // РМЖ. Кардиология. — 2009. — Т. 17. — № 18. — С. 1172–1176.
6. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия. Под ред. Лепяхина В.К. — М.: Эксмо, 2009. — 482 с.
7. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б. // Кардиология. — 2008. — № 11. С. 4–13.
8. Рожкова Т.А., Погорелова О.А., Балахонova Т.В. и др. // Кардиология. — 2006. — Т. 46. — №9. — С. 4–10.
9. Трухан Д.И. // Справочник поликлинического врача. — 2012. — №5. — С. 5–8.

REFERENCES

1. Bubnova M.G., Aronov D.M., Fomin I.V. // Kardiosomatika. — 2012; V. 3. — 2. — P. 3–10 (in Russian).
2. Gilyarevskiy S.R., Larin A.G., Lopotovskiy P.Yu., et al. // RMZh. — 2011. — V. 19. — 2 reprint. — P. 1–5 (in Russian).
3. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Brain ischemia. — Moscow, 2001. — 328 p. (in Russian).
4. Karpov Yu.A., Gendlin G.E. // Atmosfera. Novosti kardiologii. — 2012. — 2. — P. 27–31 (in Russian).
5. Kosarev V.V., Babanov S.A. // RMZh. Kardiologiya. — 2009. — V. 17. — 18. — P. 1172–1176 (in Russian).
6. Kosarev V.V., Babanov S.A., Astakhova A.V. Pharmacology and medical therapy. In: Lepakhin V.K., ed. — Moscow. — Eksmo, 2009. — 482 p/ (in Russian).
7. Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N., Oganov R.G., Barbik-Zhagar B. // Kardiologiya. — 2008. — 11. — P. 4–13 (in Russian).

8. Rozhkova T.A., Pogorelova O.A., Balakhonova T.V., et al. // Kardiologiya. — 2006. — V. 46. — 9. — P. 4–10 (in Russian).

9. Trukhan D.I. Spravochnik poliklinicheskogo vracha, 2012. — 5. — P. 5–8 (in Russian).

10. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. // Curr. Med. Res. Opin. — 2002. — V. 18. — №4. — p. 220–228.

11. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. // Lancet. — 2010. — V. 37. — p. 1670–1681.

12. Nightingale S.L. // JAMA. — 1998. — V. 279. — p. 645.

13. Nissen SE American // Journal of Cardiology. — 2005. — V. 5;96 (5A). — p. 61–68.

Поступила 11.01.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чорбинская Светлана Алексеевна (Chorbinskaya S.A.);

зав каф. семейной мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Степанова Ирина Ираклиевна (Stepanova I.I.);

доц. каф. семейной мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, канд. мед. наук. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Барышников Галина Анатольевна (Baryshnikova G.A.);

проф. каф. семейной мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: bargalan@mail.ru

Покутний Николай Феодосиевич (Pokutniy N.F.);

зам. гл. вр. по мед. части ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук, проф.

Зверков Игорь Владимирович (Zverkov I.V.);

проф. каф. терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Блохина Ольга Евгеньевна (Blokhina O.E.);

асс. каф. семейной мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. E-mail: kaffizio@gmail.com.