

Генерики статинов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний



В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти и инвалидности в Европе. Несколько больших популяционных исследований и их метаанализы показали положительное влияние статинов на снижение смертности и заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями при применении этих препаратов как для первичной, так и для вторичной профилактики. Использование генерических препаратов, которые биоэквивалентны оригинальным средствам, может помочь снизить расходы на лечение. Тем не менее, относительно приема генериков есть опасения у пациентов и врачей вследствие предположения, что оригинальные препараты могут быть клинически эффективнее. Цель исследования — провести анализ эффективности терапии статинами для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: статины, первичная профилактика, вторичная профилактика, замена генериком, сосудистые заболевания, атеросклероз.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти и инвалидности в Европе [15]. Несколько больших популяционных исследований и их метаанализы показали положительное влияние статинов на снижение смертности и заболеваемости ССЗ при применении этих препаратов как для первичной, так и для вторичной профилактики [15, 22]. Статины могут оказывать различные плеiotропные эффекты, в том числе на стабилизацию атеросклеротической бляшки, уменьшение воспалительных явлений, улучшение функции эндотелия и снижение тромбогенности [15, 22].

Международные клинические руководства рекомендуют для профилактики ССЗ поддерживать уровни в крови общего холестерина (ХС) < 190 мг/дл и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) < 115 мг/дл в качестве целевых для населения в целом и < 175 и < 100 мг/дл соответственно при сахарном диабете [20, 38].

Проблема роста затрат на медикаментозные препараты стала одной из важнейших в системе

здравоохранения из-за нагрузки на бюджет пациентов и государственных/частных страховщиков. Это непосредственно ведет к неблагоприятным последствиям для здоровья за счет отказа от регулярного приема важных препаратов [17, 19, 20, 27, 39], особенно в том случае, если препарат назначают пожизненно, как это бывает с использованием статинов. Основными статьями повышенных расходов являются оригинальные препараты, которые продают по высоким ценам в период патентной защиты [27]. Для снижения затрат многие производители способствовали замене этих медикаментов на их недорогие биоэквивалентные генерические аналоги, которые могут законно продавать после окончания периода рыночной эксклюзивности оригинальных препаратов [27]. Некоторые врачи и пациенты выразили обеспокоенность тем, что генерики и оригинальные препараты могут быть неэквивалентны по воздействию на различные клинические параметры, в том числе и на физиологические показатели, такие как частота сердечных сокращений и артериальное давление, важные лабораторные параметры, а также на заболеваемость или смертность [27].

Цель работы — провести анализ эффективности терапии статинами для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Статья надійшла до редакції 30 жовтня 2012 р.

Мишалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

Статины в первичной профилактике

Статины широко применяют для общей первичной профилактики ССЗ. Было проведено несколько исследований и метаанализов, в которых изучали эффективность статинов для первичной профилактики ССЗ. Результаты неоднозначны: первые три обзора и метаанализ при первичной профилактике этими препаратами установили только небольшое и клинически вряд ли значимое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости/смертности, в то время как при вторичной профилактике этот эффект был очевиден [47, 48].

Для выяснения причин несоответствия результатов указанных выше испытаний (с использованием строгих критериев включения — исключения) был проведен комплексный метаанализ 19 исследований ($n = 63\,899$) эффективности статинов для первичной профилактики, который четко определил значимость статинов в первичной профилактике смертности от ССЗ благодаря влиянию на основные сердечно-сосудистые осложнения [32].

Кохрановский анализ показал, что первичная профилактика ССЗ с использованием статинов может быть экономически эффективной и улучшать качество жизни пациентов. Также необходимо обратить внимание на осторожность при назначении статинов для первичной профилактики у лиц с низким сердечно-сосудистым риском [42]. Это подтверждается недавно опубликованными данными [23, 37].

С другой стороны, результаты все еще спорны. Во многих метаанализах отмечены преимущества статинов для первичной профилактики [8, 12, 21, 26]. В недавнем метаанализе, включенном в руководство Европейского общества кардиологов, продемонстрировано, что дальнейшее снижение уровней общего ХС и ХС ЛПНП безопасно и приводит к определенному дальнейшему сокращению количества случаев инфаркта миокарда, операций по реваскуляризации и ишемического инсульта. Снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л уменьшает годовую частоту основных сердечно-сосудистых событий на одну пятую. Пока не доказано, что снижение уровня ХС ЛПНП на 2–3 ммоль/л позволит уменьшить риск примерно на 40–50 % [9].

Влияние статинов-генериков на первичную профилактику ССЗ

Некоторые врачи и пациенты обеспокоены тем, что биоэквивалентность генериков и оригинальных препаратов может быть неодинаковой по воздействию на различные клинические параметры [27]. В систематический обзор были собраны метаанализы исследований, посвященных сравнению эффективности генериков и оригинальных сердечно-сосудистых лекарственных средств с использо-

ванием показателей клинической эффективности и безопасности. Авторы пришли к выводу, что нет доказательств большей эффективности оригинальных препаратов для лечения ССЗ по сравнению с генерическими, хотя многие исследователи являются противниками взаимозаменяемости генериков [27].

Можно найти сравнительно небольшое количество данных для точного сопоставления препаратов, среди них два испытания генерика Sattin (на основе симвастатина). V. Wiwanitkit и соавторы (Таиланд) провели рандомизированное перекрестное сравнение эффективности генерика и оригинального препарата симвастатина [49]. Их исследование не обнаружили существенных различий терапевтического эффекта и безопасности между генерическим и оригинальным продуктом симвастатина [49]. S. Assawawitoontip и соавторы [5] пришли к такому же результату.

S. Kim и соавторы (Корея) изучали эффективность и переносимость генерического и оригинального препарата аторвастатина в дозе 20 мг/сут у пациентов с высоким риском развития ССЗ с гиперхолестеринемией [28]. Завершили исследование 211 участников (50,7 % мужчин; средний возраст — $(61,7 \pm 9,2)$ года): 106 получали генерик и 105 — оригинальный препарат. После 8 нед лечения концентрация ХС ЛПНП снизилась на 44 и 46 % соответственно (различия статистически недостоверны). Различия остальных лабораторных показателей между группами также не достигли статистической значимости. Наиболее частыми событиями были гепатобилиарные изменения лабораторных показателей (1,7 %), общий соматический дискомфорт (1,7 %), а также боль в надчревной области (0,8 %) у больных, получавших генерик, и миалгия (1,7 %), боль в надчревной области (0,9 %), повышение уровня креатинфосфокиназы (0,9 %) у больных, получавших оригинальный препарат. Серьезных нежелательных явлений в группах не зарегистрировано [28].

В испытании, проведенном в Китае, изучены эффективность и безопасность двух генериков аторвастатина в таблетках по 10 мг по сравнению с базовым продуктом [31]. Это было рандомизированное последовательное открытое перекрестное исследование одной дозы с 2-недельным перерывом между приемом. Здоровые мужчины (46) были рандомизированы в группы: одна получала генерик в дозе 20 мг, другая — оригинальный препарат. В течение 48 ч получены 13 образцов крови. Концентрации в плазме аторвастатина и ортогидроксиаторвастатина (первичного активного метаболита) одновременно определены с помощью жидкостной хроматографии и подтверждены изотопной масс-спектрометрией. Рассчитаны фармакокинетические параметры, которые в целом существенно не отличались. Это исследование одной

дозы (20 мг) показало, что биоэквивалентность препаратов у здоровых мужчин-добровольцев идентична. Оба препарата в основном хорошо переносились в изучаемой популяции.

Эти исследования выявили биоэквивалентность статинов-генериков.

Канадские авторы сравнивали соотношение затраты/эффективность аторвастатина и генерика симвастатина с точки зрения ежегодных затрат на лекарственные препараты на лечение пациента для снижения уровня ХС до рекомендуемого [29]. В этой когорте было 1000 лиц с дислипидемией, и лечение аторвастатином по сравнению с симвастатином было более эффективно для достижения целевых уровней ХС, однако приводило к ежегодным дополнительным расходам в размере 1088 долларов на каждого пациента [29]. В последнее время экономическая выгода розувастатина в ряде исследований превышала таковую при замене его генериком [11, 44, 48].

В целом, с экономической точки зрения, общество может получить много преимуществ от замены статинов на генерики [24]. Кроме того, назначение генериков или других препаратов такого же терапевтического класса было связано с улучшением соблюдения больными схемы приема терапии, как недавно продемонстрировали W. Shrank и соавторы [39]. Изменения марки статинов при эквивалентной дозе генерика (можно и другого класса) могут быть проведены и без изменения липидного контроля [7].

Наконец, данные рандомизированных контролируемых испытаний в США использовали для оценки профилактики ССЗ при снижении расходов на терапию статинами и для прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий и оценки экономической эффективности симвастатина в дозе 40 мг/сут. Этот анализ установил, что лечение генериком симвастатина экономично выгоднее для гораздо более широких слоев населения в США, чем рекомендованный препарат, включенный в нынешнее руководство [25].

Статины для вторичной профилактики

Роль статинов для вторичной профилактики ССЗ хорошо известна. В 2007 г. был проведен Кохрановский метаанализ исследований, посвященных заболеваниям периферических артерий [6]. Были включены 18 испытаний с участием 10 049 пациентов. Исследования значительно отличались по критериям включения, оценке результатов и типу липидснижающей терапии. Только в одном испытании (PQRST) сообщали о вредном воздействии активного уменьшения уровня липидов/липопротеинов в крови. Объединенные результаты всех указанных исследований продемонстрировали, что липидснижающая терапия статистически

значимо не повлияла на общую смертность (отношение шансов (ОШ) 0,86, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,49–1,50) или на относительный риск (ОР) сердечно-сосудистых событий (ОР 0,8; 95 % ДИ 0,59–1,09). Тем не менее, анализ подгруппы, из которой были исключены данные PQRST, показал, что при липидснижающей терапии значительно уменьшается риск сердечно-сосудистых событий (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,55–0,98). Это происходило в основном за счет положительного влияния на частоту общих коронарных событий (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,67–0,87). Наиболее значимое доказательство эффективности обнаружили при использовании симвастатина у лиц с уровнем ХС в крови $\geq 3,5$ ммоль/л (НПС). Объединение результатов нескольких небольших испытаний по целому ряду различных липидснижающих препаратов свидетельствовало, что их прием сопровождается улучшением общего расстояния ходьбы (взвешенная разность средних (ВРС) 152 м; 95 % ДИ 32,11–271,88) и безболевого ходьбы (ВРС 89,76 м; 95 % ДИ 30,05–149,47), но существенно не влияет на лодыжечно-плечевой индекс (ВРС 0,04 м; 95 % ДИ 0,01–0,09). На данный момент статины оказались самыми эффективными препаратами в этой популяции [34].

Метаанализ рандомизированных исследований статинов в сочетании с другими превентивными стратегиями у 165 792 лиц показал, что каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл) снижения уровня ХС ЛПНП приравнивается к снижению риска развития инсульта на 21,1 % (95 % ДИ 6,3–33,5; $p = 0,009$). Во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта интенсивное снижение уровня ХС статинами также значительно снижает риск повторного инсульта (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,71–0,99; $p = 0,03$) и основных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,69–0,92; $p = 0,002$). Будущие направления исследований включают оценку уровня ХС при целевой концентрации менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл), эффект снижения уровня триглицеридов при терапии отдельными статинами или их комбинациями и последствия лечения при повышенном уровне ХС липопротеинов высокой плотности [4].

Для изучения результатов лечения ишемической болезни сердца был выполнен метаанализ 76 рандомизированных контролируемых исследований с участием 170 255 пациентов. Терапия статинами уменьшила смертность от всех причин (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,86–0,94; $p \leq 0,0001$), смертность от ССЗ (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,74–0,87; $p < 0,0001$); частоту летального инфаркта миокарда (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,75–0,91; $p < 0,0001$), нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,67–0,81; $p \leq 0,001$), реваскуляризации (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,70–0,81; $p \leq 0,0001$), а также частоту летальных и нелетальных инсультов (ОР 0,86; 95 %

ДИ 0,78–0,95; $p = 0,004$). Побочные эффекты, как правило, умерены. Исследования не выявили существенных различий в отношении результатов применения разных статинов [33].

Генерики статинов для вторичной профилактики

Замена генериком — экономичный метод, но имеются данные об ухудшении при этом липидного профиля. В недавнее исследование К. Tunceli и соавторов включили пациентов ($n = 18\,061$), которым с 1 сентября 2004 г. до 31 октября 2008 г. была проведена замена статина генериком либо не изменен препарат: фиксированная комбинация эзетимиба и симвастатина, розувастатин или аторвастатин. Относительная разница уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходным составила 25,2; 13,0 и 3,1 (95 % ДИ) для комбинации эзетимиба и симвастатина, розувастатина и аторвастатина соответственно, после поправки на возраст, пол и начальную дозу терапии. Доля лиц с уровнем ХС ЛПНП 100 мг/дл в последующие дни после замены оригинального препарата генериком снизилась с 83,5 до 63,8 % в группе применения фиксированной комбинации эзетимиба и симвастатина, с 67,7 до 52,7 % — в группе применения розувастатина и с 65,1 до 60,2 % — в группе применения аторвастатина. Доля пациентов с уровнем ХС ЛПНП 70 мг/дл при последующем наблюдении была ниже во всех группах, в которых заменили препарат. Примечательно, что конечные точки не были проанализированы в этом исследовании [45].

По данным IDEAL, лечение аторвастатином в дозе 80 мг снизило частоту основных сердечно-сосудистых (ОР = 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,98) и коронарных (ОР = 0,84; 95 % ДИ 0,76–0,91) событий. При профилактике сердечно-сосудистых событий у больных с перенесенными инфарктами миокарда лечение аторвастатином в высокой дозе оказалось немного экономически более эффективной стратегией по сравнению с применением генерика симвастатина в дозе 20–40 мг в Дании, Норвегии и Швеции. В Финляндии пришли к мнению, что при лечении больных с высоким риском лучше использовать оригинальный препарат. Ключевым фактором эффективности затрат была разница в цене между аторвастатином в дозе 80 мг и генериком симвастатина [30].

Этот результат подтвержден и в США исследованиями, основанными на данных 13 584 подобранных пар пациентов: лечение аторвастатином по сравнению с применением симвастатина было связано с уменьшением риска госпитализации при ССЗ, более высокой приверженностью к лечению и меньшим использованием других липидоснижающих препаратов. Увеличение расходов, связанных с аторвастатином по сравнению с симвастати-

ном, почти полностью компенсируется за счет сокращения медицинского обслуживания и косвенных расходов [40]. За период двухлетнего наблюдения у больных, принимавших аторвастатин, определяли значительно более низкие показатели количества койко-дней, связанных с ССЗ (7,5 по сравнению с 8,2 %; $p = 0,02$). Лечение аторвастатином также сопровождалось меньшим количеством дней больничных листов (12,2 по сравнению с 12,5; $p = 0,02$) и меньшим общим количеством дней потери работы (23,0 по сравнению с 23,1; $p = 0,04$), более высоким уровнем приверженности к лечению (36,3 по сравнению с 33,1 %; $p < 0,001$), а также снижением частоты одновременного приема других липидоснижающих препаратов (20,3 по сравнению с 24,9 %; $p < 0,001$). Как и ожидалось, расходы на аторвастатин остаются выше, чем на симвастатин, вследствие использования генериков симвастатина (946 по сравнению с 489 долларами США; $p < 0,001$).

Анализируя данные ALLIANCE (сравнение аторвастатина с генериком статинов), можно прийти к такому же результату. При приеме аторвастатина экономия проявляется в дальнейшей перспективе, а ожидаемое воздействие генерика аторвастатина было смоделировано [35].

С другой стороны, существует большая разница между рандомизированными многоцентровыми и клиническими исследованиями. В двух диагностических медицинских центрах Лондона выяснилось, что из 1008 пациентов (755 после коронарной ангиопластики и 253 после аортокоронарного шунтирования) использовали ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов соответственно 97, 98, 81, 76 и 18 % больных. Сочетали любые четыре класса препаратов 65 % лиц [10]. Почти все пациенты, которые не получали ацетилсалициловую кислоту или статины по клиническим противопоказаниям, применяли альтернативные средства. Оригинальные препараты использованы у 52 % лиц, наиболее часто (33 %) назначали аторвастатин. Клинические причины для применения оригинальных, а не генерических препаратов были выявлены только в 13 % случаев.

Выводы

Таким образом, переход на дешевые генерики статинов может не быть связанным с ухудшением липидного профиля и с увеличением тем самым риска неблагоприятных клинических исходов. Чтобы ответить на оставшиеся вопросы об оптимальных дозах статинов у больных с ишемической болезнью сердца, R. Spector и S. Snapinn провели метаанализ по трем крупным долгосрочным (око-

ло 5 лет) исследованиям (TNT, IDEAL и SEARCH) и сравнили их результаты с более ранними данными, включая долгосрочные, о безопасности [41]. Результаты показали, что повышение дозы симвастатина или аторвастатина до 80 мг не дает никаких преимуществ с точки зрения снижения смертности и частоты побочных реакций, наблюдается только небольшое уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с таковым при использовании более низкой дозы.

В Украине изучали эффективность и безопасность генерика аторвастатина «Аторкор» (Dr. Reddis) у больных с ишемической болезнью сердца [1–3]. Отмечены хорошая переносимость препарата и достоверное снижение уровня триглицеридов крови до терапевтического. Также наблюдали клиническое улучшение, которое проявилось в сниже-

нии частоты ангиальных приступов, доз кратковременно действующих нитратов.

Однако следует подчеркнуть, что в свете доказательной медицины производителям генериков следует проводить исследования по биоэквивалентности своего продукта, так как это не менее важный параметр, чем клиническая эффективность.

Результаты нашего обзора свидетельствуют о том, что экономичное лечение одной безопасной дозой (10–20–40 мг недорогих аналогов аторвастатина и симвастатина) приемлемо почти для всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и делает мониторинг уровня холестерина (за исключением проверки соблюдения схемы приема лекарства) ненужным. Кроме того, это может усилить слабое звено применения статинов — адекватность приема по назначенной схеме.

Литература

- Багрій А.З. Місце статинів в кардіології. Ефективність і безпека аторвастатину // *Новости медицины и фармации.*— 2011.— № 13—14.— С. 376—377.
- Гончарова О.А., Ильина И.М., Холодный А.В. Гиполипидемический и плейотропный эффекты аторвастатина у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // *Ліки України.*— 2011.— № 6.— С. 152.
- Пристапа Л.Н. Клініко-імунологічне обґрунтування доцільності застосування аторкору у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням // *Новости медицины и фармации.*— 2010.— № 10.— С. 374—376.
- Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention // *Lancet. Neurol.*— 2009.— 8.— P. 453—463.
- Assawawitoontip S., Wiwanitkit V. A randomized crossover study to evaluate LDL-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin (Unison Company) compared to simvastatin (Zocor) in hypercholesterolemic subjects // *J. Med. Assoc. Thai.*— 2002.— 85.— P. S118—124.
- Aung P.P., Maxwell H.G., Jepson R.G. et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— CD000123.
- Billups S.J., Plushner S.L., Olson K.L. et al. Clinical and economic outcomes of conversion of simvastatin to lovastatin in a group-model health maintenance organization // *J. Manag. Care Pharm.*— 2005.— 11.— P. 681—686.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.*— 2009.— 338.— P. b2376.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet.*— 2010.— 376.— P. 1670—1681.
- Corp E.V., Antoniou S., Wright P.G. et al. Use and cost of branded and generic drugs in patients with coronary heart disease—results from a prospective survey of 1008 patients in two London hospitals // *QJM.*— 2009.— 102.— P. 843—849.
- Costa-Scharplatz M., Ramanathan K., Frial T. et al. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective // *Clin. Ther.*— 2008.— 30.— P. 1345—1357.
- Delahoy P.J., Magliano D.J., Webb K. et al. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis // *Clin. Ther.*— 2009.— 31.— P. 236—244.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.*— 2011.— 32.— P. 1769—1818.
- Feher A., Pusch G., Harang G. et al. Aspirin resistance in cerebrovascular patients // *Int. J. Cardiol.*— 2011.— 152.— P. 111—112.
- Feher A., Pusch G., Koltai K. et al. Statintherapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic cerebrovascular diseases // *Int. J. Cardiol.*— 2011.— 148.— P. 131—138.
- Feher G., Feher A., Pusch G. et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance // *World J. Cardiol.*— 2010.— 2.— P. 171—186.
- Fischer M.A., Avorn J. Potential savings from increased use of generic drugs in the elderly: what the experience of Medicaid and other insurance programs means for a Medicare drug benefit // *Pharmacoeconom. Drug Saf.*— 2004.— 13.— P. 207—214.
- Galuscan G., Georges J.L., Gardemat-Leboire S. et al. Secondary prevention after acute coronary syndrome: therapeutic goals achievement in relation with changes in guidelines // *Ann. Cardiol. Angeiol.*— 2008.— 57.— P. 268—274.
- Goldman D.P., Joyce G.F., Zheng Y. Prescription drug cost sharing: associations with medication and medical utilization and spending and health // *JAMA.*— 2007.— 298.— P. 61—69.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // *Atherosclerosis.*— 2007.— 194.— P. 1—45.
- Grammer T.B., Maerz W. Are statins really useless in «primary prevention»? Recent Cochrane meta-analysis revisited // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 2011.— 49.— P. 293—296.
- Greving J.P., Visseren F.L., de Wit G.A., Algra A. Primary prevention with statins: for whom is it cost-effective? // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*— 2011.— 155.— P. A3411.
- Greving J.P., Visseren F.L., de Wit G.A., Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis // *BMJ.*— 2011.— 342.— P. d1672.
- Gumbs P.D., Verschuren W.M., Souverein P.C. et al. Society already achieves economic benefits from generic substitution but fails to do the same for therapeutic substitution // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2007.— 64.— P. 680—685.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Statin cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*— 2009.— 2.— P. 65—72.
- Kang H.Y., Ko S.K., Liew D. Results of a Markov model analysis to assess the cost-effectiveness of statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease in Korea: the Korean Individual-Microsimulation Model for Cardiovascular Health Interventions // *Clin. Ther.*— 2009.— 31.— P. 2919—2930.

27. Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*.— 2008.— 300.— P. 2514–2526.
28. Kim S.H., Park K., Hong S.J. et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial // *Clin. Ther.*— 2010.— 32.— P. 1896–1905.
29. Lachaine J., Merikle E., Tarride J.E. et al. A model for assessing the cost-effectiveness of atorvastatin and simvastatin in achieving Canadian low-density lipoprotein cholesterol targets // *Clin. Ther.*— 2007.— 29.— P. 519–528.
30. Lindgren P., Graff J., Olsson A.G. et al. Costeffectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin // *Eur. Heart J.*— 2007.— 28.— P. 1448–1453.
31. Liu Y.M., Pu H.H., Liu G.Y. et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two different atorvastatin calcium 10-mg tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy fasted Chinese adult males // *Clin. Ther.*— 2010.— 32.— P. 1396–1407.
32. Mills E.J., Rachlis B., Wu P. et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2008.— 52.— P. 1769–1781.
33. Mills E.J., Wu P., Chong G. et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials // *QJM*.— 2001.— 104.— P. 109–124.
34. Momsen A.H., Jensen M.B., Norager C.B. et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2009.— 38.— P. 463–474.
35. Mullins C.D., Rattiner G.B., Kuznik A., Koren M.J. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin treatment in high-risk patients compared with usual care in a postgeneric statin market: economic analysis of the Aggressive Lipidlowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) study // *Clin. Ther.*— 2008.— 2.— P. 2204–2216.
36. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // *JAMA*.— 2011.— 305.— P. 2556–2564.
37. Ray K.K., Seshasai S.R., Erqou S. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants // *Arch. Intern. Med.*— 2010.— 170.— P. 1024–1031.
38. Seabra-Gomes R. The paradigm of stains: will the lower cost of generics translate into health gains? // *Rev. Port. Cardiol.*— 2007.— 26.— P. 497–501.
39. Shrank W.H., Hoang T., Ettner S.L. et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— 166.— P. 332–337.
40. Simpson R.J., Jr., Signorovitch J., Birnbaum H. et al. Cardiovascular and economic outcomes after initiation of lipid-lowering therapy with atorvastatin vs simvastatin in an employed population // *Mayo Clin. Proc.*— 2009.— 84.— P. 1065–1072.
41. Spector R., Snapinn S.M. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose // *Pharmacology*.— 2001.— 87.— P. 63–69.
42. Taylor F., Ward K., Moore T.H. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2001.— CD004816.
43. Thavandiranathan P., Bagai A., Brookhart M.A., Choudhry N.K. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— 166.— P. 2307–2313.
44. Tran Y.B., Frial T., Miller P.S. Statin's cost-effectiveness: a Canadian analysis of commonly prescribed generic and brand name statins // *Can. J. Clin. Pharmacol.*— 2007.— 14.— P. e205–214.
45. Tunceli K., Sajjan S.G., Ramey D.R. et al. Switching from high-efficacy lipid-lowering therapies to simvastatin and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in coronary heart disease/coronary heart disease-equivalent patients // *J. Clin. Lipidol.*— 2010.— 4.— P. 491–500.
46. Voller H., Reibis R., Pittrow D. et al. Secondary prevention of diabetic patients with coronary artery disease in cardiac rehabilitation: risk factors, treatment and target level attainment // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2009.— 25.— P. 879–890.
47. Vreecer M., Turk S., Drinovec J., Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Metaanalysis of randomized trials // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 2003.— 41.— P. 567–577.
48. Ward S., Lloyd J.M., Pandor A. et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events // *Health Technol. Assess.*— 2007.— 11.— P. 1–160.
49. Wiwanitkit V., Wangsaturaka D., Tangphao O. LDL-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin compared to simvastatin (Zocor) in Thai hypercholesterolemic subjects — a randomized crossover study, the first report from Thailand // *BMC Clin. Pharmacol.*— 2002.— 2.— P. 1.

Генерики статинів у лікуванні серцево-судинних захворювань

В.Г. Мішалов, Н.Ю. Літвінова

Серцево-судинні захворювання — це головна причина смерті та інвалідності в Європі. Кілька великих популяційних досліджень та їх метааналізи засвідчили позитивний вплив статинів на зниження смертності і захворюваності на серцево-судинні захворювання при застосуванні цих препаратів як для первинної, так і для вторинної профілактики. Використання генеричних препаратів, біоеквівалентних до оригінальних засобів, може допомогти знизити витрати на лікування. Проте щодо прийому генериків пацієнти і лікарі мають сумніви внаслідок припущення, що оригінальні препарати можуть бути клінічно ефективнішими. Мета дослідження — провести аналіз ефективності терапії статинами для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: статини, первинна профілактика, вторинна профілактика, заміна генериком, судинні захворювання, атеросклероз.

Generics of statins in treatment of cardiovascular diseases

V.G. Mishalov, N.Yu. Litvinova

Cardiovascular diseases is a major cause of death and disability in Europe. Several large population studies and their meta-analyses have shown a positive effect of statins on the decrease of mortality and morbidity of cardiovascular disease by applying them both for primary and secondary prevention. Using generic drugs that are bioequivalent to original products, may help to reduce the cost of treatment. However, doctors and patients have doubts about receiving generics because of the assumption that original drugs may be clinically more effective. The aim of the research is to analyze the effectiveness of statin therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

Key words: statins, primary prevention, secondary prevention, generic substitution, cardiovascular diseases, atherosclerosis.