

SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI SEMI-GENERICKÉHO A ORIGINÁLNÍHO ATORVASTATINU (přípravky Tulip[®] 20 mg a Sortis[®] 20 mg)

doc. MUDr. Richard Češka, CSc., prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc.¹, as. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.,
Jitka Housová, Tomáš Štulc, Željko Reiner², Zvonimir Rumboldt³

III. interní klinika 1. LF UK, Praha, III. interní klinika FN Olomouc,

²Klinika za patofiziologii Medicinski fakultet Univerze u Zagrebu i KBC Zagreb, Chorvatsko,

³KBC Firule Interna klinika, Odjel kliničke farmakologie i toksikologie Split, Chorvatsko

Léčba hyperlipoproteinémií a dyslipidemií statiny je dnes považována za samozřejmost v oblasti primární a zejména pak v oblasti sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění. V naší studii jsme se zaměřili na srovnání „původního“ atorvastatinu SORTIS[®] firmy Pfizer a „semi-generického“ atorvastatinu TULIP[®] firmy Lek s cílem porovnat jejich účinnost a snášenlivost. Byla provedena randomizovaná, multicentrická, dvojitě slepá, dvojitě napodobivá („double dummy“) studie porovnávající podávání atorvastatinu obou výrobců v dávce 20 mg 1 × denně po dobu 56 dnů. Z celkového počtu 90 pacientů původně zařazených do studie bylo finálně hodnoceno 71. Studie prokázala, že oba výše zmíněné přípravky jsou z hlediska svého vlivu na plazmatické lipidy shodně účinné a nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v jejich účinnosti na snížení hladin celkového cholesterolu i LDL-cholesterolu, snížení plazmatických hladin triglyceridů a zvýšení plazmatického HDL-cholesterolu. Snášenlivost a četnost nežádoucích účinků nevykazovala u obou skupin pacientů statisticky významné rozdíly.

Klíčová slova: ateroskleróza, cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, HDL cholesterol, generikum, primární hypercholesterolemie, smíšená dyslipidémie, atorvastatin.

A COMPARISON OF GENERIC AND SEMIGENERIC ATORVASTATIN EFFECTIVITY (Tulip[®] 20 mg and Sortis[®] 20 mg)

The treatment of hyperlipoproteinemia and dyslipidemia with statins is at present considered to be the method of choice in the primary and mainly in the secondary prevention of cardiovascular diseases. In our study we compared the efficiency and tolerance of „original“ atorvastatin SORTIS[®] by Pfizer with „semi-generic“ atorvastatin TULIP[®] Lek. Randomised, multicentric, double blind and double dummy study was performed with the administration of 20 mg once a day for forthcoming 56 days. From the total number of 90 patienty originally included 71 were finally evaluated. It was shown that both above-mentioned drugs exhibited the same efficiency on plasma lipid levels and there were no statistically significant differences in their lowering-effect on total and LDL-cholesterol and triglycerides levels, also the increase in plasma HDL-cholesterol was comparable. Tolerance and frequency of adverse effects did not show statistically significant differences.

Key words: atherosclerosis, cholesterol, LDL cholesterol, triglycerids, HDL cholesterol, generic drugs, primary hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia, atorvastatin.

Úvod

Ateroskleróza patří mezi chronická degenerativní onemocnění, postihující zejména cévní stěnu velkých a středních arterií. Klinicky se ateroskleróza manifestuje většinou až vážnými komplikacemi, jako je ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin nebo cévní mozková příhoda. Rizikové faktory aterosklerózy můžeme dělit na primárně ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi ovlivnitelné faktory patří zejména kouření, obezita, pohyb, stravovací návyky, léčba arteriální hypertenze či dobrá kompenzace diabetu mellitu. Mezi neovlivnitelné faktory řadíme věk, pohlaví nebo vrozené dispozice (1–3).

Kvalitativní a kvantitativní změny sérových hladin lipidů představují jeden ze základních rizikových faktorů spolupůsobících při rozvoji aterosklerózy (4). Řadíme sem zejména zvýšenou hladinu cholesterolu, LDL cholesterolu

a triglyceridů. Alterace sérových hladin lipidů bývá nezářídka zapříčiněna vrozenými genetickými poruchami lipidového metabolismu, z nichž hypercholesterolemie představuje jeden z nejzávažnějších rizikových stavů. Sérové hladiny cholesterolu mohou být účinně kontrolovány prostřednictvím statinů (5–8), které blokují enzym HMG-CoA reduktázu – limitující krok celé metabolické dráhy biosyntézy cholesterolu. Statiny samotné lze rozdělovat z mnoha hledisek. Někdy je užíváno dělení na statiny I. generace: lovastatin, simvastatin a pravastatin, II. generace: fluvastatin a III. generace: atorvastatin. Toto dělení odpovídá jejich původu. Statiny I. generace jsou produkty plísni, fluvastatin je semisyntetický racemát. Naproti tomu atorvastatin je plně syntetický.

Atorvastatin patří do skupiny hypolipidemik – statinů III. generace s největší účinností

při snižování celkového a LDL-cholesterolu (9–14). Kromě monoterapie je využíván i v kombinaci léčbě s fibráty. Atorvastatin je indikován u nemocných s izolovanou hypercholesterolemií nebo u nemocných se smíšenou (kombinovanou) hyperlipoproteinémií s převahou hypercholesterolemie a jen mírným zvýšením triglyceridů (14, 15). Léčba atorvastatinem je indikována k dosažení deklarovaných cílových hodnot lipidů a lipoproteinů. Při rozhodování o léčbě je třeba vycházet z odhadu celkového rizika. V nejvyšším riziku jsou nemocní s ICHS nebo s manifestací aterosklerózy v jiné lokalizaci. Stejně riziko je deklarováno pro nemocné s diabetes mellitus. Jinak se při indikaci léčby musíme řídit především odhadem globálního rizika. Atorvastatin je jediný ze statinů, který je indikován u nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie.

Tabulka 1. Složení podskupin pacientů v jednotlivých centrech studie

	celkový počet pacientů		ženy		muži	
	celkem	průměrný věk	celkem	průměrný věk	celkem	průměrný věk
III. interní klinika 1. LF UK, Praha	30	50,4	22	51,6	8	46,9
III. interní klinika FN, Olomouc	30	55,8	20	57,0	10	53,4
Medicinskí fakultet, Zagreb	15	57,3	10	62,6	5	47,4
Interna klinika, Split	15	52,9	7	55,7	8	50,4

Tabulka 2. Vstupní a výstupní hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů u přípravku TULIP® (n=36) a přípravku SORTIS® (n=35).

přípravek	celkový cholesterol		LDL-cholesterol		HDL-cholesterol		triglyceridy	
	mmol/l	SD	mmol/l	SD	mmol/l	SD	mmol/l	SD
Vstupní hodnoty (den 0 studie):								
TULIP	9,00	1,16	6,66	1,08	1,39	0,33	2,07	0,88
SORTIS	8,95	1,73	6,49	1,78	1,35	0,31	2,43	1,02
Výstupní hodnoty (den 56 studie):								
TULIP	5,82	0,93	3,70	0,81	1,44	0,37	1,49	0,58
SORTIS	5,54	1,13	3,44	1,09	1,36	0,29	1,63	0,57

Tabulka 3. Pokles/nárůst (vyjádřený v procentech výchozích hodnot) hodnot celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů po 56 dnech podávání atorvastatinu v dávce 20 mg 1x d u přípravku TULIP® (n=36) a přípravku SORTIS® (n=35). Pokles/nárůst po 56 dnech studie:

přípravek	celkový cholesterol		LDL-cholesterol		HDL-cholesterol		triglyceridy	
	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD
TULIP	↓ 35,12	7,69	↓ 44,36	8,33	↑ 3,91	14,19	↓ 22,81	28,13
SORTIS	↓ 37,91	6,99	↓ 47,03	7,43	↑ 2,03	11,33	↓ 26,93	25,64

Cílem našeho sledování bylo porovnat účinnost „semi-generického“ atorvastatinu TULIP® firmy Lek, připraveného vlastním patentovaným způsobem, a „originálního“ atorvastatinu SORTIS® firmy Pfizer u pacientů s primární hypercholesterolémií a primární kombinovanou hyperlipidemií. Tato studie je prioritní, neboť dosud nebylo provedeno porovnání přípravků TULIP® firmy Lek a SORTIS® firmy Pfizer.

Testovali jsme dvě hypotézy:

1. zda existuje statisticky významný rozdíl v účinnosti přípravku TULIP® potahované tablety a přípravku SORTIS® potahované tablety na hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů po podávání trvajícím 56 dnů
2. zda existuje statisticky významný rozdíl v působení přípravku TULIP® potahované tablety a přípravku SORTIS® potahované tablety na lipidový profil u žen a u mužů po 56 dnech podávání.

Metodika

Studie byla multicentrická, prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá („double dummy“). Do studie byli zařazeni pacienti s izolovanou primární hypercholesterolémií (celkový cholesterol ≥ 7 mmol/l a triglyceridy $< 2,0$ mmol/l) nebo pacienti s kombinovanou primární dyslipidemií (celkový cholesterol ≥ 7 mmol/l a triglyceridy ≤ 7 mmol/l a $\geq 4,5$ mmol/l).

Celkový počet pacientů vstupujících do studie byl 90, z toho 60 žen (po vyloučení gravidity) a 30 mužů. Průměrný věk pacientů činil 54 let (29–69 let), obě skupiny byly odpovídajícího věku, průměrná tělesná hmotnost činila 76 kg (tabulka 1). Z 90 pacientů zařazených do studie bylo hodnotitelných v závěru celkem 71 pacientů (22 mužů a 49 žen), ostatní byli vyřazeni pro formální nedostatky v patientském protokolu studie.

Ze studie byli předem vyloučeni pacienti s nádorovým onemocněním, pacienti se závažnou mentální poruchou nebo se závažným psychiatrickým onemocněním (deprese, psychóza) či osoby s abúzem alkoholu. Dále pacienti se zvýšeným rizikem myopatií nebo rhabdomyolýzy, osoby se závažným neurologickým onemocněním a pacienti, u nichž v minulosti nebyly statiny nebo probukol účinné.

Ze studie byli dále vyřazeni probandi, u nichž byly zjištěny závažné nežádoucí účinky (např. zvýšení hodnot jaterních transamináz na trojnásobek horní hranice normy nebo kreatinfosfokinázy na desetinásobek horní hranice normy) nebo na vlastní žádost probanda.

Celkem 45 pacientů užívalo přípravek TULIP® potahované tablety firmy Lek Pharmaceutical and Chemical v dávce 20 mg 1x denně spolu s placebem a 45 pacientů užívalo přípravek SORTIS® potahované tablety Pfizer v dávce 20 mg 1 x denně spolu s placebem.

Všichni zúčastnění pacienti byli informováni o cílech studie, podepsali informovaný souhlas. Numerická data pro statistické zpracování byla logaritmicke transformována (přirozeným logaritmem) a statisticky zpracována pomocí programu Statistica® (verze 6, NCSS 2004):

- a) dvoufaktorovou analýzou rozptylu při opakovaných měřeních,
- b) metodou jednorozměrných výsledků (ANOVA) pro každou závisle proměnnou,
- c) metodou mnohonásobného porovnání Fisherovým LSD testem,
- d) Levenevým testem homogenity rozptylů.

Výsledky

Na sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů neměl statisticky významný vliv typ podávaného přípravku ani pohlaví (tabulky 2, 3), statisticky významný vliv mělo u všech sledovaných parametrů opakování v čase ($p < 0,001$). Při mnohonásobném porovnání u přípravku TULIP® se statisticky významně lišila 1., 2., 3. a 4. naměřená hodnota v čase od počáteční, naopak se statisticky významně nelišila 4. hodnota od 3. hodnoty. Při mnohonásobném porovnání u přípravku SORTIS® se statisticky významně lišila 1., 2., 3. a 4. hodnota od počáteční, naopak se statisticky významně nelišila 4. hodnota od 3. hodnoty.

Ve stejných časových okamžicích se od sebe hladiny všech sledovaných parametrů u obou přípravků statisticky významně nelišily.

V průběhu studie nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky. Bylo popsáno celkem 29 nežádoucích účinků (n=90), tj. 30%. Ve skupině pacientů užívajících přípravek TULIP® bylo popsáno celkem 16 nežádoucích účinků. Ve skupině pacientů užívajících přípravek SORTIS® bylo popsáno celkem 13 nežádoucích účinků. Mezi četností výskytu nežádoucích účinků u pacientů užívajících přípravek TULIP® nebo přípravek SORTIS® nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

Diskuze

Ateroskleróza a její komplikace jsou jedním z nejčastějších socioekonomických problémů medicíny vyspělých zemí. Náklady na léčbu se pohybují ročně v miliardách dolarů a nelze se divit, že dvě ze tří předních příček pomyslného žebříčku prodeje léčiv zaujímají právě hypolipidemika (údaje 2003 in (16)). Léčba hyperlipoproteinémií a dyslipidemií statiny je dnes považována za samozřejmost v oblasti primární, a zejména pak v oblasti sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění. O hypolipidemicích se bohužel stále hovoří jako o potenciálně rizikových lécích, což je potencionováno často až bulvárním zpravodajstvím v masmédiích. Často se přehlíží fakt, že nejčastější příčinou tolik medializované myopatie je alkohol, i to, že výskyt myopatie (která je plně reverzibilní), je řádově nižší než výskyt krvácení do gastrointestinálního traktu po kyselině acetylosalicylové (kterou všichni často a jistě správně podáváme našim pacientům) (17,18).

Pozitivní vliv podávání statinů se opírá jak o experimentální data, tak o výsledky řady menších klinických studií prokazujících regresi nebo zpomalení progresu aterosklerózy angiograficky nebo opakovaným ultrazvukovým vyšetřením (v případě atorvastatinu dokonce i opakovaným ultrazvukovým vyšetřováním intrakoronárních charakteristik). Základem argumentace pro podávání statinu jsou však velké intervenční „megastudie“.

Atorvastatin obecně se řadí mezi statiny velmi dobře tolerované. Pro úplnost můžeme uvést výsledky nedávno publikované analýzy 44 studií, ve kterých bylo zařazeno 16 495 pacientů, z nichž 9 416 užívalo atorvastatin (12). Pouze 3% nemocných léčených atorvastatinem přerušilo léčbu pro možné nežádoucí účinky ve srovnání s 1% u placeba a 4% u ostatních statinů. Nejčastěji udávané nežádoucí účinky se pojily s gastrointestinální problematikou. Elevace aminotransferáz vyšší než trojnásobek normy byla popsána u 0,5% nemocných léčených atorvastatinem, výraz-

nou, 10násobnou elevaci kreatinínázy se podařilo zachytit pouze u jednoho nemocného, který však neměl myopatii. Výskyt myalgií byl obecně nízký a představoval 1,9% ve srovnání s 0,9% u placeba. Nebyla zachycena ani jedna rambdomyolýza. Autoři uzavírají, že výskyt nežádoucích účinků atorvastatinu je nízký a jen výjimečně tyto nežádoucí účinky vedou k vysazení nebo přerušení léčby.

S rozvojem trhu s hypolipidemiky je logické, že kromě inovativních firem jako producentů nových molekul se po skončení doby patentové ochrany snaží na trhu prosadit i firmy generické. Samotný mechanismus vývoje generických léčiv by si zasloužil samostatný článek a zájemce o tuto problematiku odkazují na velice instruktivní článek v Chemických listech „Jak se rodí lék, aneb vybrané aspekty výzkumu a vývoje chemických léčiv“ (16).

Na našem trhu je v současné době velké množství generických preparátů simvastatinu. Účinnost těchto generik na snižování jednotlivých lipidových parametrů je podobná, nic-

méně se velmi liší snášenlivost jednotlivých generik zapříčiněná jistě odlišným složením pomocných substancí (excipient).

Naše provedená studie je prioritní v tom, že zatím nebylo provedeno porovnání přípravků TULIP® firmy Lek a SORTIS® firmy Pfizer, z nichž oba obsahují shodnou aktivní substanci – atorvastatin. TULIP® firmy Lek vykazuje stejný hypolipidemický potenciál jako originální přípravek firmy Pfizer. Snášenlivost obou přípravků a počet nežádoucích účinků je podobný a nevykazuje statisticky významnou odlišnost.

Závěr

Naše studie prokázala, že přípravek TULIP® je z hlediska svého vlivu na plazmatické lipidy shodně účinný jako přípravek SORTIS® a nebyly podrobnější statistickou analýzou nalezeny statisticky významné rozdíly v jejich účinnosti na snížení hladin celkového cholesterolu i LDL-cholesterolu, snížení plazmatických hladin triglyceridů a zvýšení plazmatického hladiny HDL-cholesterolu.

Literatura

- Chilton RJ. Pathophysiology of coronary heart disease: a brief review. *J Am Osteopath Assoc* 2004; 104 (9 Suppl 7): S5–8.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285 (19): 2486–2497.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Blood Press* 1998; 7 (5–6): 262–269.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104 (10): 1108–1113.
- MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 23–33.
- Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgerisson G, Troedsson L, Kristianson J, Berg K, Cook TJ, Hagfeldt T, Kjekshus J, Miettinen T, Olsson AG, Pyörälä K, Wedel H. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86 (3): 257–262.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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 (9364): 1149–1158.
- EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*. *Eur Heart J* 1997; 18 (10): 1569–1582.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81 (5): 582–587.
- Melenovsky V, Wichterle D, Simek J, Malik J, Haas T, Ceska R, Malik M. Effect of atorvastatin and fenofibrate on autonomic tone in subjects with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2003; 92 (3): 337–341.
- Mikhailidis DP, Wierzbicki AS. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (4): 215–219.
- Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9 416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92 (6): 670–676.
- Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial—FAT). *Cardiovasc Res* 2001; 52 (2): 290–298.
- Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien PJ, Jones PH, Haber HE, Black DM. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (5): 678–682.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (12): 2125–2134.
- Rádl S. Jak se rodí lék, aneb vybrané aspekty výzkumu a vývoje chemických léčiv. *Chemické listy* 2004; 98: 1073–1084.
- Federman DG, Hussain F, Walters AB. Fatal rhabdomyolysis caused by lipid-lowering therapy. *South Med J* 2001; 94 (10): 1023–1026.
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346 (7): 539–540.