



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2}



АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг аторвастатин

Надійний шлях до мети



Роксера®

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

Нестримна Сила



Аторис. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань і ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дозу препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Гепатобілярні порушення: гепатит, холестаза, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шні, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. Загальні порушення: нездужання, пірекія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполіпопротеїну В (34-50%) та ТТ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпід плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 9 блистерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів НЬАТс. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Розувастатин знижує концентрації ЗХС (34-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполіпопротеїну В (34-50%) та ТТ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпід плазми розувастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Статины в повседневной практике: размер пользы и цена нерешительности

В 2016 г. в авторитетном журнале Lancet вышел большой обзор авторского коллектива из США и Великобритании, в котором подробно разъясняется значение результатов крупнейших клинических исследований статинов для рутинной практики и общественного здравоохранения. Авторы еще раз обращают внимание общественности на убедительные доказательства пользы статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых (СС) событий и на то, какой может быть цена преувеличения побочных эффектов.

Прежде всего, эксперты напоминают, что величина СС-риска пропорциональна концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Отсюда приняты критерии выбора препарата и дозы для эффективной липидснижающей терапии. Американская коллегия кардиологов (АСС) и Американская ассоциация сердца (АНА) в рекомендациях 2013 г. классифицировали режимы терапии статинами по интенсивности:

- 1) режим низкой интенсивности (<30% снижение ХС ЛПНП) – симвастатин в дозе 10 мг в сутки;
- 2) режим средней интенсивности (снижение ХС ЛПНП от 30 до <50%) – может достигаться тремя вариантами терапии:
 - симвастатин 20-40 мг в сутки;
 - аторвастатин 10-20 мг в сутки;
 - розувастатин 5-10 мг в сутки;
- 3) режим высокой интенсивности (снижение ХС ЛПНП ≥50%) – может достигаться двумя вариантами терапии:
 - аторвастатин 40-80 мг;
 - розувастатин 20-40 мг.

Например, эффективный и недорогой режим терапии генериком аторвастатина в дозе 40 мг в сутки снижает уровень ХС ЛПНП на 49% (табл.).

	Дневная доза				
	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Правастатин	15%	20%	24%	29%	33%
Симвастатин	23%	27%	32%	37%	42%
Аторвастатин	31%	37%	43%	49%	55%
Розувастатин	38%	43%	48%	53%	58%

Примечание. Ячейки, выделенные цветом, указывают наиболее эффективные режимы терапии, которые могут снизить уровень ХС вдвое, независимо от характеристик пациентов, в том числе от исходного уровня ХС.

Что это означает для практики? Терапия высокой интенсивности снижает уровень ХС ЛПНП как минимум на 2 ммоль/л у пациентов с исходным значением ≥4 ммоль/л, а это примерно половина пожилого населения, ранее не получавшего лечения (S. Finch et al., 1998; M.D. Carroll et al., 2005). У тех же, чей исходный уровень составляет 2 ммоль/л, следует ожидать снижения на 1 ммоль/л. Поскольку пропорциональное снижение частоты СС-событий в ходе статинотерапии связано с абсолютным снижением уровня ХС ЛПНП, интенсивный режим терапии следует назначать всем пациентам с высоким риском СС-событий, а не только тем, у кого высокий уровень ХС. Это отражено в рекомендациях АСС/АНА и Национального института здоровья и совершенствования клинической практики Великобритании (NICE).

Что мы получаем, назначая статины? Союзом исследователей липидснижающей терапии (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) был проведен метаанализ данных крупнейших рандомизированных контролируемых исследований статинотерапии, в которых терапия назначалась минимум на 2 года в группах минимум по 1000 пациентов (Am. J. Cardiol., 1995; 75: 1130-34). По данным метаанализа, снижение СС-риска было пропорционально снижению уровня ХС.

Объединенный анализ результатов этих исследований показал, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л сопровождается снижением частоты больших СС-событий (коронарной смерти, инфарктов миокарда – ИМ, инсультов) и потребности в реваскуляризации коронарных артерий на 25% за каждый год, в течение которого продолжается прием статинов. Соответственно, снижение уровня ХС ЛПНП на 2 ммоль/л уменьшает риск на 45%.

Абсолютная польза от приема статинов зависит от величины индивидуального абсолютного риска окклюзирующих сосудистых событий и абсолютного снижения уровня ХС ЛПНП, которое достигается в ходе терапии. Снижение ХС ЛПНП на 2 ммоль/л и поддержание достигнутого уровня в течение 5 лет на каждые 10 тыс. пациентов предотвращают большие СС-события примерно у 1000 (10%) пациентов с высоким риском развития повторного инфаркта или инсульта (то есть в группе вторичной профилактики) или у 500 пациентов (5%) категории низкого риска без явной СС-патологии (то есть в группе первичной профилактики) (рис.). Продленное наблюдение пациентов после окончания их участия в исследованиях обнаружило, что польза статинотерапии сохраняется (и может даже увеличиваться) в течение многих лет.

Чем заплатят пациенты за снижение риска развития СС-катастроф? Единственными достоверно доказанными рисками, связанными с терапией статинами, являются миопатия и развитие сахарного диабета (СД). Возможна также связь с развитием геморрагического инсульта, но убедительных доказательств этому нет. Эти риски могут иметь значение в определенных группах пациентов и в определенных обстоятельствах, однако их абсолютные величины остаются незначительными при сопоставлении с абсолютной пользой от приема статинов.

Под миопатией следует понимать мышечную боль или слабость в сочетании со значительным повышением концентрации креатинкиназы в плазме крови (биомаркер повреждения мышц). Авторы обзора обращают внимание на то, что, несмотря на установленную причинно-следственную связь с редкими случаями миопатии и рабдомиолиза, данные рандомизированных контролируемых исследований указывают на отсутствие прямой связи терапии статинами с менее выраженными мышечными симптомами (миалгией или слабостью), хотя на практике эти жалобы часто приписываются именно действию статинов. Мышечная боль и слабость возникали с частотой до 1% (100 пациентов на 10 тыс. пролеченных в течение 5 лет). Однако в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях убедительно доказано, что почти все симптомы, которые в рутинной практике считаются побочными эффектами статинов, на самом деле вызваны не статинами.

Лечение статинами 10 тыс. пациентов в течение 5 лет с использованием стандартных режимов (например, аторвастатин в дозе 40 мг в сутки) связано с примерно 5 случаями миопатии, 50-100 новыми случаями развития СД и 5-10 геморрагическими инсультами. Из этих 5 случаев миопатии только в 1 случае без прекращения приема статинов состояние может ухудшиться до развития рабдомиолиза.

Таким образом, абсолютный риск побочных явлений не превышает 100-200 на 10 тыс. пациентов (то есть 1-2%) за 5 лет. Маловероятно, что будут открыты еще какие-либо серьезные негативные последствия приема статинов. Побочные эффекты статинов обычно носят обратимый характер и полностью проходят после прекращения терапии без каких-либо последствий для здоровья. В то же время последствия инфарктов и инсультов, которые могут произойти без профилактического лечения статинами, обычно являются инвалидизирующими и необратимыми. Ежегодно в результате терапии статинами в миллионной популяции наблюдается около 100 случаев миопатии. За это же время статины предотвращают 20 тыс. повторных СС-событий (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Lancet, 2012; 380: 581-90).

Последствия негативных новостей

В заключительной части обзора приводятся несколько примеров того, как преувеличение или некорректное истолкование побочных эффектов статинов отражается на показателях их использования в общей практике и статистике СС-заболеваний. Недавнее исследование, проведенное в Дании, показало, что негативные новости о статинах в средствах массовой информации в среднем на 10% повышают вероятность самостоятельного прекращения приема этих препаратов пациентами (S.F. Nielsen, B.G. Nordestgaard, 2016). Австралийская телевизионная программа Heart of the Matter была снята с эфира, потому что искажала данные о безопасности статинов. Но тех выпусков, которые уже вышли в эфир, было достаточно, чтобы вызвать общественный резонанс, и в следующий за этим год в стране снизилась частота назначений статинов пациентам с повышенным риском инфаркта и инсульта (A. Schaffer et al., 2015). Исследователи установили, что статины принимали примерно на 60 тыс. австралийцев меньше, чем прогнозировалось по статистике прошлых лет, и что если эта часть населения будет продолжать избегать статинов еще в течение 5 лет, то это приведет к развитию 1500 инфарктов и 3000 инсультов, которых можно было бы избежать.

Подобным образом, после ряда публикаций, в которых было сказано, что статины вызывают побочные эффекты у каждого пятого пациента (R.F. Redberg, M.H. Katz, 2012; A. Malhotra, 2013; J.D. Abramson et al., 2013), частота самостоятельной отмены

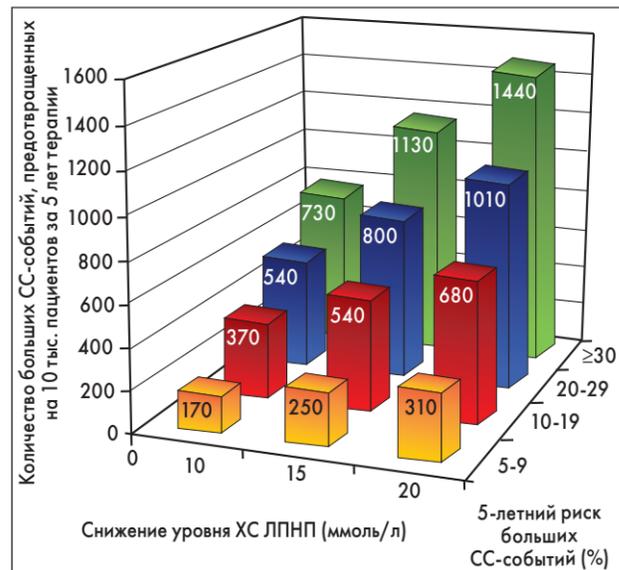


Рис. Прогнозируемое абсолютное снижение риска больших СС-событий (с отсчетом после первого года приема статинов) при поддержании сниженного уровня ХС ЛПНП в течение 5 лет у лиц с разными уровнями абсолютного риска

статинов в Великобритании, по данным UK Clinical Practice Research Datalink, выросла на 10%. Также сократилось количество пациентов, у которых врачи оценили СС-риск для принятия решения, назначать статины или нет. Было подсчитано, что более 200 тыс. британцев прекратили прием статинов, и в зависимости от того, в каком проценте случаев терапия будет возобновлена, в последующие 10 лет произойдет от 2000 до 6000 новых СС-событий, которые можно было бы предотвратить (A. Matthews et al., 2016).

Авторы призывают осторожнее относиться к сообщениям о возможных побочных эффектах статинов, поскольку в результате пациенты с высоким риском развития инфаркта и инсульта могут не получить необходимой терапии для их профилактики.

Источник: R. Collins, C. Reith, J. Emberson, et al. Lancet, 2016 Nov 19; 388 (10059): 2532-2561. Опубликовано онлайн 08.09.2016 г.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5).

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Комментарий специалиста



Прокомментировать данные обзора зарубежных экспертов мы попросили **руководителя отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Шумакова:**

– Несмотря на то что в настоящее время статины рассматриваются как средства первого выбора для снижения риска СС-осложнений при дислипидемии, ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе ИМ, атеросклерозе другой локализации, у пациентов с СД, перенесших ишемический инсульт, и т.д., их применение в реальной клинической практике крайне ограничено, особенно в нашей стране. При том что частота назначения статинов врачами клиник больших городов Украины достигает 79% (EUROASPIRE IV), что приближается к европейским показателям, количество пациентов, реально принимающих статины, очень мало. Если рассчитать проданные в Украине упаковки статинов, исходя из приема препарата 1 раз в сутки, то за период январь-апрель 2017 года статины в Украине принимали около 295 тыс. пациентов. Учитывая, что согласно статистическим данным распространенность ИБС в Украине составляет почти 8 млн пациентов, которые должны обязательно принимать статины, становится понятно, что только 4% из них получают лечение. Соответственно, большинство пациентов остаются без лечения, находясь в зоне повышенного кардиоваскулярного риска. При этом следует помнить, что пациентам очень высокого риска (в частности, после перенесенного ИМ) необходима интенсивная терапия высокими дозами статинов, и это понимание не сразу, но пришло за рубежом. Так, в США число пациентов, получающих интенсивную терапию статинами после выписки из госпиталя по поводу ИМ, увеличилось за 3 года с 24,8 до 57,5% согласно программе Medicare (R.S. Rosenson et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69 (22): 2696-706), что, безусловно, сыграло положительную роль в снижении количества СС-осложнений.

Ситуация с приемом статинов в Украине еще далека от таковой в развитых странах. Несмотря на достаточно высокую частоту назначения, эти препараты принимаются пациентами нерегулярно и неэффективно, что обусловлено низкой приверженностью к длительному лечению препаратами, эффект от применения которых виден не сразу. Одной из причин низкой приверженности к лечению может быть высокая стоимость препаратов. Однако наличие качественных, эффективных и доступных генерических препаратов, таких, например, как Роксера (KRKA, Словения), позволяет преодолеть эту проблему. Другой проблемой, хорошо изложенной в данной статье, является боязнь развития побочных эффектов.

Наиболее частым опасением пациентов при приеме статинов (да и многих других лекарственных препаратов) являются возможные нежелательные реакции со стороны печени. Хотя риск развития этих побочных эффектов незначительный и даже в случае их возникновения, как то повышение уровня трансаминаз, они полностью обратимы при снижении дозы или отмене препарата, необоснованные опасения пациентов приводят к отмене лечения, что полностью нивелирует всю пользу статинов в улучшении прогноза. Как показано в статье, возможный риск развития побочных эффектов при приеме статинов несопоставим с той пользой, которую они способны оказать, снижая риск СС-осложнений и смерти.

В связи с этим врачам при назначении статинов следует уделять большое внимание разъяснению важности и необходимости регулярного и длительного приема данных препаратов.

Учитывая изложенные в статье данные, становится понятно, что если украинские пациенты по-прежнему не будут принимать статины, то в течение ближайших 5 лет это приведет к развитию около 700 тыс. больших СС-событий, включая 175 тыс. инфарктов и 350 тыс. инсультов, которых возможно избежать. А если учесть пациентов первичной профилактики, которых во много раз больше, чем пациентов с ИБС, то становится понятен огромный потенциал по снижению кардиоваскулярных осложнений и смертности украинских пациентов.