



ВАЛАРОКС

розувастатин /валсартан



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.

Фармакокінетична і фармакодинамічна лікарська взаємодія між розувастатином і валсартаном у здорових осіб

Валсартан є одним з найбільш застосовуваних блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) при лікуванні артеріальної гіпертензії. Препарат призначають у стартовій дозі 80 або 160 мг 1 раз на день з подальшою титрацією до 320 мг/день за необхідності. Після перорального прийому валсартану пікова концентрація в плазмі (C_{max}) досягається через 2-4 год, середня абсолютна біодоступність дорівнює 23%. Валсартан виводиться переважно в незміненому вигляді шляхом екскреції з жовчю і сечею. При застосуванні в стандартних дозах препарат демонструє лінійну фармакокінетику. Після багаторазового прийому акумуляція валсартану в плазмі є незначною (індекс акумуляції 1,2). У чоловіків і жінок фармакокінетика препарату є подібною, у пацієнтів похилого віку корекція дози не потрібна.

Розувастатин – сучасний представник інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів), що застосовується в лікуванні гіперліпідемії та змішаної дисліпідемії. Стартова доза препарату зазвичай становить 10-20 мг 1 раз/день; залежно від рівнів ліпідів дозу можна збільшувати до 40 мг/день. Показник C_{max} у плазмі досягається приблизно через 3-5 год після перорального прийому, час напіввиведення варіює в межах 13-21 год. Розувастатин майже не метаболізується в печінці і виводиться переважно з калом (90%). Після багаторазового прийому акумуляція розувастатину є незначною (індекс акумуляції 1,05 у здорових добровольців і 1,37 у пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок). Фармакокінетика препарату не залежить від статі, віку та часу призначення.

Гіпертензія і гіперліпідемія – це важливі фактори кардіоваскулярного ризику, що часто співіснують. У пацієнтів з таким поєднанням доцільним є одночасний прийом валсартану і розувастатину.

Під час будь-якої комбінованої терапії необхідно враховувати можливу взаємодію між окремими препаратами. Раніше було встановлено, що комбінування розувастатину й іншого БРА телмісартану підвищує їхні C_{max} у 2,01 та 1,35 рази відповідно.

Метою цього дослідження було вивчити потенціал лікарської взаємодії між валсартаном і розувастатином при їх одночасному багаторазовому прийомі в стандартних дозах.

Методи

Для дослідження відбирали здорових добровольців – чоловіків віком 20-50 років з індексом маси тіла 19-27 кг/м².

Дослідження складалося з 3 періодів, під час яких пацієнти 1 раз на день отримували розувастатин 20 мг, валсартан 160 мг або комбінацію цих двох препаратів. Між лікувальними періодами дотримувалися 1-тижневого періоду вимивання.

Після 4 днів прийому і досягнення рівноважного стану вимірювали плазмові концентрації розувастатину, валсартану і його активного метаболіту N-деметилвалсартану. Головними фармакокінетичними

показниками вважали AUC (площу під кривою «концентрація – час») і C_{max} . Крім того, визначали час до досягнення C_{max} (T_{max}), період напіввиведення ($t_{1/2}$) і мінімальну концентрацію в плазмі (C_{min}).

Фармакодинамічні ефекти препаратів оцінювали за показниками ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС); холестерин ліпопротеїнів високої і низької щільності (ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ); аполіпопротеїни (Апо) А1 та В), систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Оцінку профілю безпеки проводили на підставі фізіологічного обстеження, моніторингу життєвих функцій, ЕКГ, небажаних подій і клініко-лабораторних тестів.

Результати

У дослідження включили 30 здорових чоловіків (середній вік – 32±7 років, середній індекс маси тіла – 23,0±2,0 кг/м²).

Як і передбачалося, рівноважний стан двох досліджуваних препаратів досягався після 4 днів прийому.

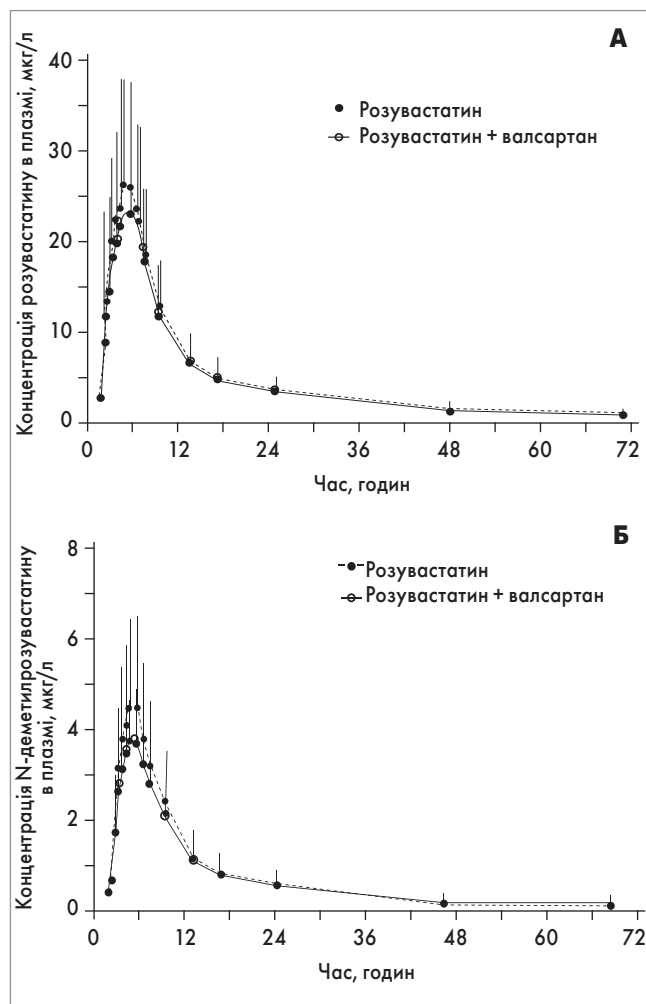


Рис. 1. Профілі концентрації в плазмі розувастатину (А) і N-деметилрозувастатину (Б) після багаторазового перорального прийому лише розувастатину та комбінації розувастатину і валсартану

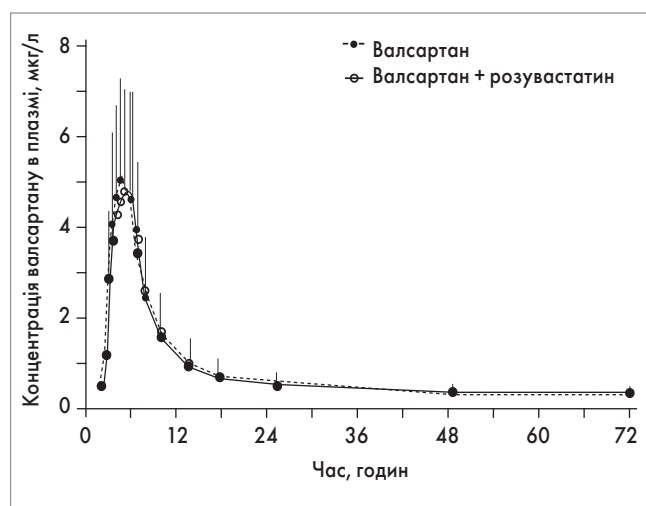


Рис. 2. Профілі концентрації в плазмі валсартану після багаторазового перорального прийому лише валсартану та комбінації валсартану і розувастатину

Середні плазмові концентрації валсартану і розувастатину при окремому та комбінованому прийомі представлені на рисунках 1 і 2. У разі одночасного прийому валсартану і розувастатину показники T_{max} , C_{min} та $t_{1/2}$ не змінювалися. Пікова експозиція розувастатину і валсартану була відповідно на 12 і 7% нижчою в разі комбінованого застосування порівняно з монотерапією, але це зниження не є клінічно значимим. Порівняно з монотерапією при комбінованому прийомі показники AUC та C_{max} розувастатину становили 88,09% (95% довірчий інтервал – ДІ – 78,73-98,57) та 91,51% (95% ДІ 86,32-97,01) відповідно, валсартану – 93,0% (95% ДІ 79,46-108,84) та 100,72% (95% ДІ 88,93-1,14) відповідно. Співвідношення AUC N-деметилвалсартану до AUC валсартану при монотерапії та комбінованому лікуванні було зівставним.

Після прийому валсартану вихідні показники САТ, ДАТ і ЧСС значно знижувалися порівняно з прийомом розувастатину та були подібними до таких після комбінованої терапії (табл. 1). Показники АТ поверталися до вихідних через 24-48 год після прийому останньої дози.

Рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та АпоВ/АпоА1 значно знижувалися після поєднаного застосування валсартану та розувастатину порівняно з монотерапією валсартаном ($p<0,001$), проте різниця між монотерапією розувастатином та його комбінацією з валсартаном була статистично не значимою (табл. 2).

Комбінована терапія валсартаном і розувастатином добре переносилася, серйозних небажаних подій не зафіксовано.

Частота небажаних подій, потенційно пов'язаних з лікуванням, була зівставною після прийому розувастатину, валсартану та їх комбінації. Серед таких подій найчастіше спостерігалися зниження рівня гемоглобіну (16,7%), астенія (10,0%) та гіпотензія (10,0%). Інші побічні реакції (втома, назофарингіт, підвищення рівня креатинфосфокінази або білірубину в крові, головний біль, свербіж) відзначалися лише в 1 або 2 осіб (<10%). Усі небажані події мали легкий характер і минали самостійно.

Висновки

У здорових добровольців фармакокінетичні профілі розувастатину і валсартану в разі одночасного прийому були подібними до таких при окремому застосуванні препаратів. Це вказує на відсутність значимої фармакокінетичної взаємодії між валсартаном і розувастатином, які зберігають свої корисні фармакодинамічні ефекти при одночасному прийомі.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Jung J.A., Lee S.Y., Kim J.R. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction between rosuvastatin and valsartan in healthy subjects. Drug Des Devel Ther. 2015 Mar 2; 9: 745-52.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

Таблиця 1. Зміни САТ, ДАТ та ЧСС після багаторазового прийому розувастатину і валсартану окремо та в комбінації			
	Розувастатин 20 мг	Валсартан 160 мг	Розувастатин 20 мг + валсартан 160 мг
Середні зміни порівняно з вихідним рівнем			
САТ, мм рт. ст.	-5±10	-10±12	-9±12
ДАТ, мм рт. ст.	-6±8	-10±9	-9±9
ЧСС, уд./хв	-4±11	-6±10	-5±11
Максимальні зміни порівняно з вихідним рівнем			
САТ, мм рт. ст.	-14±16	-20±16	-17±17
ДАТ, мм рт. ст.	-13±13	-18±13	-19±11
ЧСС, уд./хв	-4±18	-8±17	-6±19

Таблиця 2. Зміни ліпідного профілю після багаторазового прийому розувастатину і валсартану окремо та в комбінації			
	Розувастатин 20 мг	Валсартан 160 мг	Розувастатин 20 мг + валсартан 160 мг
Тригліцериди, мг/дл	-18±40	3±48	-9±40
ЗХС, мг/дл	-38±14	1±16	-45±18
ХС ЛПНЩ, мг/дл	-32±14	8±14	-36±17
ХС ЛПВЩ, мг/дл	-4±5	-5±7	-8±5
АпоВ/АпоА1	-0,13±0,08	0,09±0,07	-0,13±0,08