



Довіра до препаратів KRKA — це довіра до європейських інновацій і високої якості

# Роксера®

розувастатин

таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

## Роксера® 15 мг та 30 мг:

унікальні дози — унікальні можливості<sup>1</sup>



### Роксера® — єдиний розувастатин у 6 дозах, що дозволяє найбільш влучно досягати цілі<sup>1</sup>

**Роксера®. Склад.** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС C10A A07. **Показання.** Гіперхолестеринемія. Первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Лікування атеросклерозу. *Діти та підлітки.* Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, в 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 (для доз 30 мг і 40 мг такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); гіпотиреоз; вроджені порушення з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази чи фібратами; алкогольна залежність; азійське походження; супутнє застосування фібрів; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів 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 дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. **Лікування гіперхолестеринемії.** Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Дозування при порушенні функції нирок.** Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. **Загальний стан.** Астенія. **З боку імунної системи.** Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. **З боку ендокринної системи.** Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). **З боку нервової системи.** Головний біль, запаморочення. **З боку травної системи.** Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. **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 ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

# АТОРИС

таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг та 60 мг

аторвастатин

нова  
доза

нова  
доза



### Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі\* з новими можливостями<sup>1</sup>

\* у Центральній, Східній, Південно-Східній та Західній Європі.

**Аторис. Склад.** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 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 ГМК КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ C10A A05. **Показання.** *Гіперліпідемія.* (Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна та гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія). *Попередження серцево-судинних ускладнень. Запобігання серцево-судинним захворюванням.* **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, в будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози 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 і 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. **Гепатобіліарні порушення:** гепатит, холестази, 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, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. **Загальні порушення:** нездужання, пірексія, 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 частинки ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30–46%), ХС ЛПНЩ (41–61%), аполіпопротеїну В (34–50%) та ТГ (14–33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпіді плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

**Посилання:** 1. ePharma Market, CEGEDIM, HmR, IMS, INSIGHT HEALTH, INTELLIX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,  
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,  
тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67;  
веб-сайт: [www.krka.ua](http://www.krka.ua), ел. пошта: [info.ua@krka.biz](mailto:info.ua@krka.biz)

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою — створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.



# Клиническое подтверждение эффективности розувастатина КРКА в лечении гиперлипидемии с акцентом на дополнительные дозировки

**Гиперлипидемия сопряжена с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что среди различных видов профилактического лечения для предотвращения ССЗ наиболее эффективным является агрессивное снижение уровня липидов, которое обеспечивается применением статинов. Данные клинических исследований показали, что даже небольшое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) имеет важный клинический эффект. В связи с этим международные руководства настаивают на максимально возможном снижении уровня ХС в крови при лечении гиперлипидемии, соблюдая принцип «чем ниже, тем лучше». Несмотря на очевидные доказательства, свидетельствующие в пользу лечения статинами, данные препараты до сих пор используются не в полной мере, что подтверждают многочисленные эпидемиологические исследования, включая EUROASPIRE III. Чтобы решить эту проблему, компания КРКА предлагает широкий выбор дозировок розувастатина, включая две дополнительные дозировки 15 и 30 мг. Они дают возможность врачам скорректировать лечение, исходя из потребностей каждого отдельного пациента, а последним – достичь целевых уровней липидов крови. Клинический опыт компании КРКА, включая данные текущего исследования ROSU-PATH, свидетельствует о целесообразности применения дополнительных дозировок в ежедневной клинической практике.**

## Введение

Связь между уровнем ХС и ССЗ была установлена более 100 лет назад, когда немецкий патолог Р. Вирхов заметил, что у людей, умерших вследствие окклюзионных заболеваний сосудов, таких как инфаркт миокарда, стенки артерий были утолщены и содержали холестерин. Однако данная связь была фактически подтверждена только в 1950-х годах, когда были опубликованы результаты Фремингемского исследования и некоторых других популяционных исследований. В настоящее время гиперлипидемия широко распространена и ассоциирована с наиболее высоким риском развития ССЗ.

Данные рандомизированных контролируемых исследований показали, что среди различных видов профилактического лечения для предотвращения ССЗ наиболее эффективным является агрессивное снижение уровня липидов, которое обеспечивается применением статинов. Эти препараты снижают риск развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) как у пациентов с ИБС (вторичная профилактика), так и у пациентов без ИБС (первичная профилактика). Не менее важным фактором является то, что терапия статинами редко приводит к развитию нежелательных реакций, что также подтверждено в исследовании Heart Protection Study (HPS). На текущий момент HPS является крупнейшим пятилетним плацебо-контролируемым исследованием статинов и остается до сих пор одним из крупнейших рандомизированных клинических исследований с точки зрения общего числа пациентов-лет в период последующего наблюдения.

Результаты клинических исследований показали, что даже незначительное снижение уровня ХС ЛПНП дает важный клинический эффект. Каждый процент снижения уровня ХС ЛПНП уменьшает относительный риск развития ИБС приблизительно на 1%. В рамках нескольких последних исследований сравнивались результаты терапии, проводимой в строгом соответствии с рекомендациями по профилактике ССЗ, с результатами терапии, фактически существующей в ежедневной клинической практике. Полученные данные свидетельствуют, что соблюдение рекомендаций ассоциируется с достоверным снижением уровня сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

## Проблемы в терапии гиперлипидемии

Несмотря на применение доказанных на протяжении десятилетий методов лечения, уровень сердечно-сосудистой заболеваемости остается высоким и ССЗ до сих пор являются основной причиной смерти во всем мире. Данные исследования EUROASPIRE III, а также других эпидемиологических исследований показывают, что более половины всех пациентов с ИБС и четверо из пяти пациентов высокого риска не достигают целевых уровней липидов.

Согласно различным национальным и международным рекомендациям статины обычно назначаются в минимальной дозе, которая, как правило, не увеличивается для достижения терапевтических целей.

Еще одной проблемой является низкая приверженность к длительной терапии: порядка трети или более пациентов прекращают лечение статинами в течение года. Как следствие, больные не достигают максимальной пользы от данного профилактического лечения. У таких пациентов риск развития и/или прогрессирования ССЗ остается высоким, несмотря на проводимую терапию.

В последних редакциях национальных и международных рекомендаций по лечению дислипидемий их авторы пытаются преодолеть эти проблемы с разных сторон. Так, для классификации пациентов вводится большее число категорий риска, при этом особый упор делают на первичную профилактику ССЗ, которой отдается предпочтение перед вторичной профилактикой, проводимой уже после развития ССЗ. Пациенты с диагностированным ССЗ (вторичная профилактика) или с высоким риском развития ССЗ должны получать более интенсивную терапию (в новых руководствах Европейским обществом кардиологов (ESC) рекомендуется достигать более низких целевых уровней липидов по сравнению с предыдущими изданиями). Правило «чем ниже, тем лучше» приобретает все большую силу с каждым обновлением рекомендаций. Американские рекомендации, выпущенные Американским колледжем кардиологии и Американской ассоциацией сердца, делают акцент на аторвастатине и розувастатине как двух наиболее мощных статинах, способных обеспечить необходимую высокоинтенсивную терапию. Кроме того, аторвастатин и розувастатин уникальны тем, что могут снизить уровень ХС ЛПНП более чем на 50%, следствием чего является не только замедление прогрессирования атеросклероза, но и его регресс. Однако для достижения таких результатов необходимо лечение более высокими дозами.

## Достижение целевых уровней липидов

Статины традиционно доступны в четырех дозировках, как правило, по 10, 20, 40 и 80 мг, за исключением розувастатина, который доступен в дозировках от 5 до 40 мг. С учетом того, что большинство пациентов принимают до минимальных дозировок, а врачи не стремятся их повышать, существует необходимость в большем количестве промежуточных дозировок. Таблетки розувастатина в дозировках 15 и 30 мг – это две новые дозировки розувастатина, впервые предложенные компанией КРКА для того, чтобы оптимизировать гипоплипидемическую терапию и повысить ее эффективность, оцениваемую с учетом снижения уровня общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и повышения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также улучшить кардиопротекцию благодаря молекулоспецифичным плеiotропным эффектам. Широкий спектр дозировок розувастатина позволяет скорректировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями пациента и в итоге – повысить вероятность достижения целевых уровней липидов.

Розувастатин имеет наибольшее сродство с ГМГ-КоА-редуктазой по сравнению с другими статинами.

Его системное действие является дозозависимым во всем спектре доз от 10 до 80 мг. Фармакокинетика розувастатина не зависит от возраста, пола или времени приема (утро или вечер).  $C_{max}$  и  $AUC_{0-4}$  розувастатина являются линейными в зависимости от дозы. При этом процессы, отвечающие за адсорбцию и распределение розувастатина, не изменяются в диапазоне доз от 10 до 80 мг. Розувастатин дозозависимо снижает уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ и повышает уровень ХС ЛПВП.

Несмотря на то что дозозависимое снижение уровня атерогенных липидов наблюдалось при применении всех статинов, влияние увеличения дозы не было полностью изучено до проведения метаанализа данных 32 258 пациентов (57% относились к группе высокого риска), получавших розувастатин, аторвастатин или симвастатин. Результаты метаанализа показали, что удвоение дозы статина ассоциируется с дополнительным снижением ХС ЛПНП на 4-6%.

Рандомизированное клиническое исследование включило 477 пациентов (исходный уровень ХС ЛПНП – 4,1-6,5 ммоль/л), которые вначале получали розувастатин в стартовой дозе на протяжении 12 недель. Пациентам, не достигшим целевых уровней липидов, дозу могли повышать до максимальной суточной в течение последующих 40 недель. Средняя доза розувастатина составила 13,8 мг и привела к снижению уровня ХС ЛПНП в среднем на 48%. Помимо благотворных липидоснижающих эффектов розувастатин оказывает дозозависимое (усиливающееся с повышением дозы) плеiotропное действие, улучшающее клинический результат. Кроме того, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, статины подавляют синтез изопреноидов, которые являются важными липидными фрагментами внутриклеточных сигнальных молекул. Этим, возможно, объясняются холестерин-независимые или плеiotропные эффекты. Недавние исследования показали, что статины могут играть важную роль в течении заболеваний, не зависящих от уровня холестерина.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о благоприятном воздействии розувастатина на функцию эндотелия, окисление ЛПНП, воспалительные процессы, стабильность атеросклеротических бляшек, ремоделирование сосудов, гемостаз, миокард и компоненты нервной системы. Агрессивная терапия розувастатином (40 мг/сут) приводит к регрессу атеросклероза не только благодаря снижению уровня липидов, а также вследствие улучшения функции эндотелия, оказания антиоксидантных эффектов, ремоделирования сосудов, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, стабилизации атеросклеротических бляшек.

Особого внимания заслуживает высокочувствительный С-реактивный белок (вч. СРБ) – биомаркер воспаления, связанный с повышением риска развития инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий и внезапной сердечной смерти даже у внешне здоровых людей с нормальным уровнем ХС ЛПНП. В клиническом исследовании с участием 17 802 пациентов с повышенным уровнем вч. СРБ белка >2 мг/л и ХС ЛПНП <3,4 ммоль/л розувастатин достоверно снизил частоту больших сердечно-сосудистых событий на 44%, инфаркта миокарда – на 54%, инсульта – на 48%, реваскуляризации артерий – на 46% и смерти от всех причин – на 20%. На основании этих результатов показания для применения розувастатина были расширены, и к ним была добавлена первичная профилактика ССЗ.

В соответствии с результатами опубликованных клинических исследований и метаанализов клиническая эффективность дозировок розувастатина

Продолжение на стр. 16.

# Клиническое подтверждение эффективности розувастатина КРКА в лечении гиперлипидемии с акцентом на дополнительные дозировки

Продолжение. Начало на стр. 15.

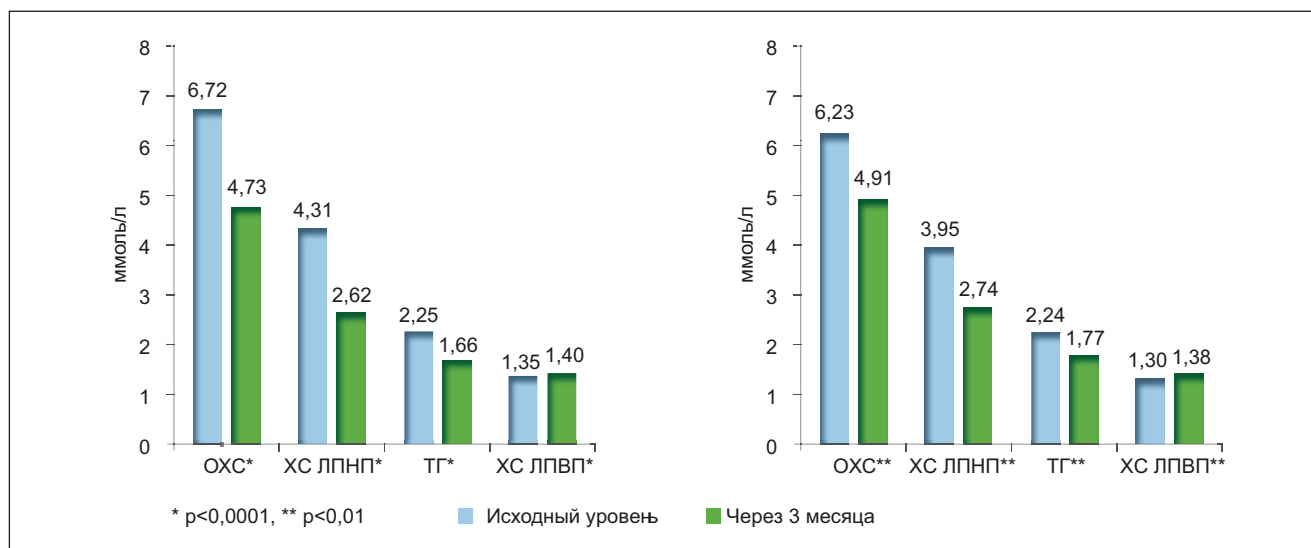


Рис. 1. Клиническая эффективность (средние значения изменения липидных параметров) Роксеры в исследованиях, проводимых в Словении (слева) и Словакии (справа)

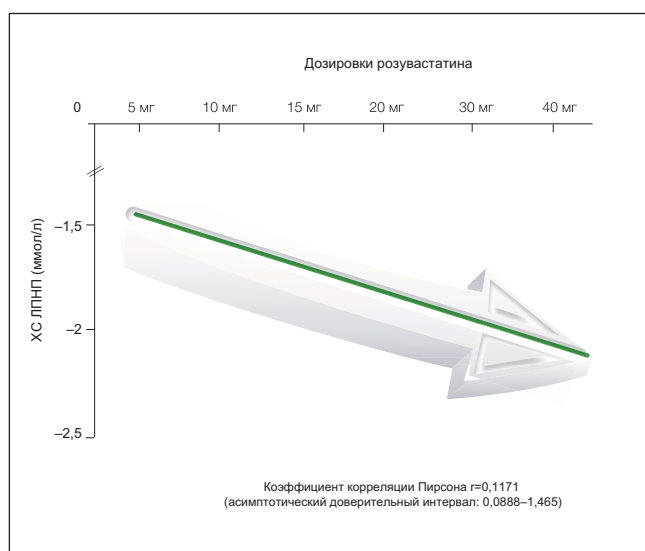


Рис. 2. Среднее снижение уровня ХС ЛПНП в зависимости от дозировки Роксеры

15 и 30 мг является прогнозируемой в интервале доз, уже утвержденных к применению и давно присутствующих на рынке. С целью получения реальных клинических доказательств, подтверждающих эффективность и безопасность широкого спектра доз розувастатина, включая 15 и 30 мг, компания КРКА провела несколько клинических исследований с препаратом Роксера\*.

Нами получены результаты двух пострегистрационных исследований, проведенных с участием 6878 пациентов, а также ожидаются окончательные результаты международного клинического исследования ROSU-PATH, посвященного оценке эффективности и безопасности титрования доз розувастатина при лечении гиперлипидемии. В данной работе представлены промежуточные результаты клинического исследования ROSU-PATH, которое продолжается в настоящее время.

## Эффективность и безопасность широкого спектра доз Роксеры, включая 15 и 30 мг, в лечении гиперлипидемии

Было проведено два пострегистрационных клинических исследования — одно в Словении и одно в Словакии — для изучения эффективности и безопасности титрования доз Роксеры при терапии гиперлипидемии. Целью обоих исследований заключалась не только в оценке общей эффективности и безопасности Роксеры, но и эффективности и безопасности отдельных доз препарата, включая дозы 15 и 30 мг, в обычной клинической практике.

В исследовании приняли участие 6366 пациентов из Словении и 512 — из Словакии. В обеих странах мониторинг пациентов продолжался 3 месяца.

В исследование были включены пациенты с гиперлипидемией обоих полов, в возрасте старше 18 лет, с первичной гиперхолестеринемией, смешанной гиперлипидемией (типа IIb) или с семейной гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, у которых диета и другие нефармакологические меры не дали желаемого эффекта.

Результаты обоих исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность Роксеры, включая дозировки 15 и 30 мг, при лечении гиперлипидемии. К концу исследования уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ были достоверно снижены при повышении уровня ХС ЛПВП (рис. 1). Результаты двух исследований были аналогичны:

- в исследовании, проводимом в Словении, при средней дозе 17,3 мг среднее снижение составило: ОХС — на 29,6%, ХС ЛПНП — на 39,2%, ТГ — на 26%, при этом ХС ЛПВП повысился на 3,7%;
- в исследовании, проводимом в Словакии, при средней дозе 19,3 мг среднее снижение составило: ОХС — на 21,2%, ХС ЛПНП — на 30,6%, ТГ — на 21%, при этом ХС ЛПВП повысился на 6,2%.

Была установлена линейная зависимость между дозой розувастатина и снижением уровня ХС ЛПНП (рис. 2).

В обоих исследованиях общий результат лечения Роксерой оценивался как «очень успешный» при достижении целевого уровня ХС ЛПНП (ХС ЛПНП  $\leq 2,99$  ммоль/л в первичной профилактике или ХС ЛПНП  $\leq 2,49$  ммоль/л во вторичной профилактике), «успешный», если уровень ХС ЛПНП был снижен более чем на 10%, но целевые значения не были достигнуты, или «неуспешный», если уровень ХС ЛПНП был снижен менее чем на 10% или изменения по сравнению с исходным уровнем ХС ЛПНП отсутствовали.

В исследовании, проводимом в Словении, общая клиническая эффективность Роксеры была оценена

«очень успешно» или «успешно» в 96% случаев (рис. 3).

В исследовании, проводимом в Словакии, результаты лечения у 92% пациентов были оценены «очень успешно» или «успешно» (рис. 3).

Общее количество нежелательных реакций составило менее 3% в течение всего срока исследований, что свидетельствует о высокой безопасности Роксеры.

## Исследование ROSU-PATH: эффективность и безопасность титрования дозы розувастатина в лечении пациентов с гиперлипидемией

### Цель исследования

Целью данного исследования, которое на данный момент не завершено, является определение эффективности и безопасности Роксеры для широкой популяции пациентов (пациенты с высоким абсолютным риском развития ССЗ в первичной и вторичной профилактике) с первичной гиперхолестеринемией и смешанной гиперлипидемией (типа IIb) с особым вниманием к дополнительным дозировкам 15 и 30 мг.

Данное клиническое исследование является международным, мультицентровым, открытым, проспективным исследованием. В общей сложности в исследовании должны принять участие около 500 пациентов из 7 стран (Хорватии, Чешской Республики, Венгрии, Румынии, России, Словении и Украины).

### Материалы и методы

Продолжительность лечения составляет 12 недель. Схема лечения включает назначение Роксеры в дозах от 10 до 40 мг. График мониторинга пациентов включает 4 визита: на 0-й, 4-й, 8-й и 12-й неделе. В первой группе пациентов титрование дозы розувастатина производится по стандартной схеме в соответствии с обычной клинической практикой: 10 мг — 20 мг — 40 мг, тогда как во второй группе используется альтернативная схема титрования дозы: 15 мг — 30 мг — 40 мг (рис. 4).

Первичной конечной точкой является оценка эффективности Роксеры в достижении целевых уровней ХС ЛПНП согласно рекомендациям ESC/EAS 2011 г. Вторичными конечными точками являются:

- установление линейной зависимости между дозой розувастатина и снижением уровней ХС ЛПНП;
- сравнение различий между группой, получающей лечение, предусмотренное обычной клинической практикой по стандартной (10 мг — 20 мг — 40 мг) схеме титрования, и группой, получающей лечение по альтернативной (15 мг — 30 мг — 40 мг) схеме;
- оценка процентного соотношения изменений уровня ХС ЛПВП, ОХС и ТГ к исходному уровню во всех временных точках (4, 8, 12 недель);
- оценка процентного соотношения пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП, установленных рекомендациями ESC/EAS 2011 г., во всех временных точках (4, 8, 12 недель);
- вычисление частоты проявления нежелательных реакций, связанных с лечением.

### Промежуточные результаты

Промежуточные результаты исследования продемонстрировали эффективность и безопасность Роксеры в лечении гиперлипидемии. У пациентов, завершивших лечение, были статистически достоверно снижены уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ наряду с повышением уровня ХС ЛПВП.

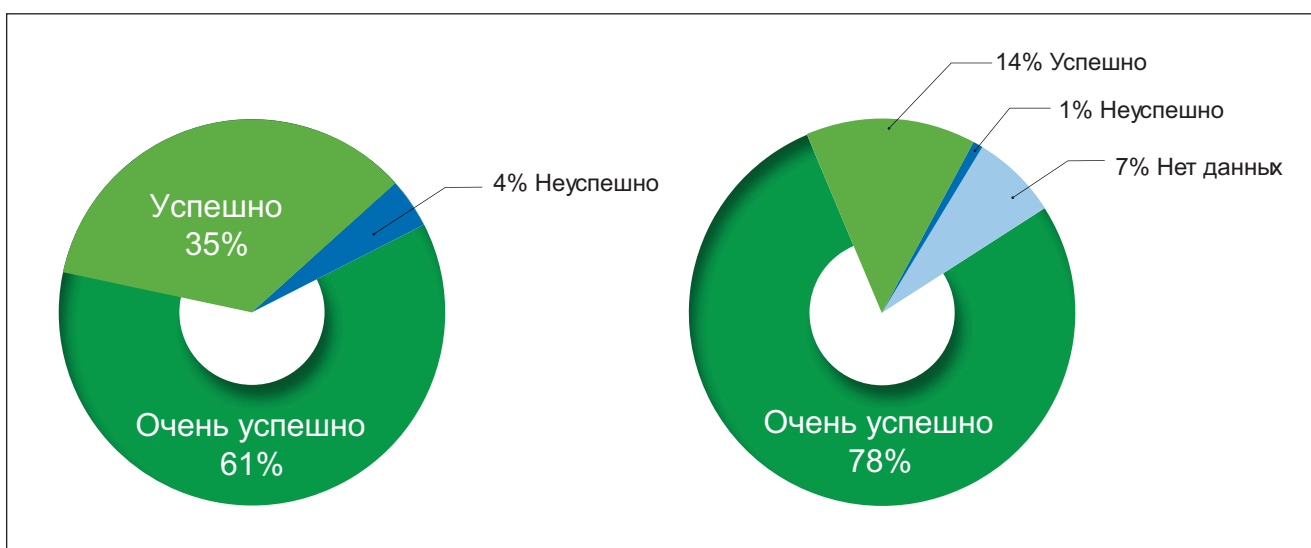


Рис. 3. Клиническая эффективность Роксеры в исследованиях, проводимых в Словении (слева) и Словакии (справа)

\*Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Роксера, Росвер, Сорваст).



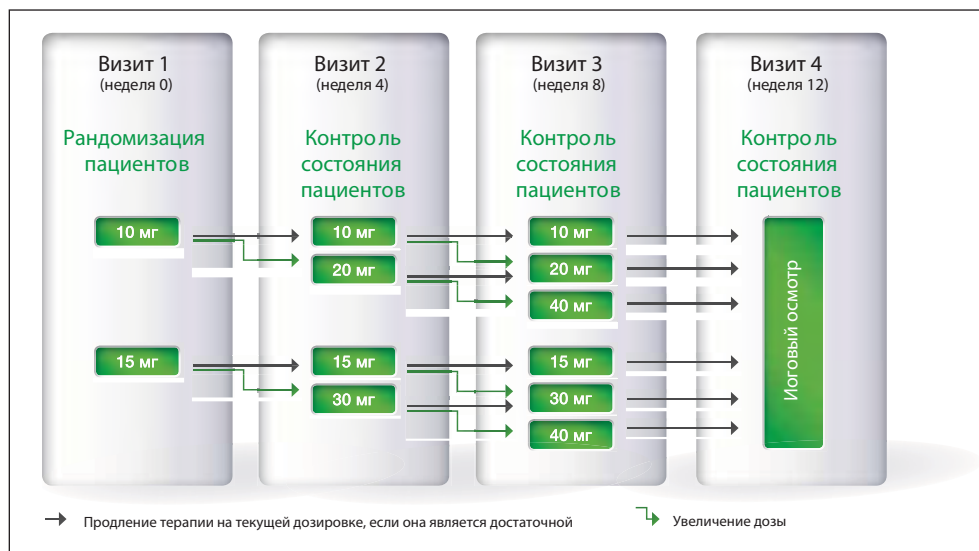


Рис. 4. Схема исследования ROSU-PATH

Средняя доза розувастатина в обеих группах составила 22,1 мг. При использовании стандартной схемы титрования со стартовой дозой 10 мг средняя доза препарата составила 20,5 мг. У пациентов, получавших розувастатин по альтернативной схеме титрования со стартовой дозой 15 мг, средняя доза розувастатина составила 23,7 мг.

Среднее снижение показателей было следующим:

— в группе стандартной схемы титрования: ОХС — на 34,4%, ХС ЛПНП — на 47,6%, ТГ — на 24,8%; повышение ХС ЛПВП — на 1,3% (рис. 5);

— в группе альтернативной схемы титрования: ОХС — на 35,6%, ХС ЛПНП — на 49,7%, ТГ — на 28,3%; повышение ХС ЛПВП — на 4,4% (рис. 5).

Среднее снижение уровня ХС ЛПНП при применении конечной дозы розувастатина на 12-й неделе при обеих схемах титрования:

— стандартная схема титрования: 10 мг — на 40,7%, 20 мг — на 45,7%, 40 мг — на 51,3% (рис. 6);

— альтернативная схема титрования: 15 мг — на 49,0%, 30 мг — на 49,8%, 40 мг — на 48,1% (рис. 6).

Терапевтическая эффективность оценивалась на основании нормализации уровня ХС ЛПНП (рис. 7):

— «хорошо» — при достижении целевых значений ХС ЛПНП: <1,8 ммоль/л, <2,5 ммоль/л или <3,0 ммоль/л к концу исследования в зависимости от группы риска или если уровень ХС ЛПНП снижался на ≥50% от

исходного значения при невозможности достижения целевых уровней у пациентов очень высокого риска;

— «удовлетворительно» — если уровень ХС ЛПНП был снижен как минимум на 10%;

— «неудовлетворительно» — если уровень ХС ЛПНП был снижен менее чем на 10%.

Дальнейший анализ терапевтической эффективности показал, что целевые уровни липидов были достигнуты в группах пациентов с умеренным (ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л) и высоким риском (ХС ЛПНП

<2,5 ммоль/л), но в группе пациентов с очень высоким риском целевой уровень (ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л) был труднодостижим, что отображено на рисунке 8.

Общая частота нежелательных реакций, большинство из которых имело место в начале терапии, составила 14,5%. В конце исследования этот показатель снизился до 5,5%. Наиболее распространенной нежелательной реакцией была головная боль, которая отмечалась в 3,0% случаев. Из нежелательных реакций, обычно имеющих причинно-следственную связь с приемом статинов, в 2,7% случаев отмечены бессимптомные изменения функциональных тестов печени и почек и в 2,1% случаев — миалгии.

Большинство нежелательных реакций проявлялись в легкой или умеренной степени, и только 1,5% пациентов испытывали тяжелые нежелательные реакции. К ним относились боли в животе, депрессия, головокружение, метеоризм, головная боль, бессонница, слабость в мышцах, миалгия и тошнота. Один из пациентов с тяжелой нежелательной реакцией был исключен из исследования, тогда как у других участников была снижена доза препарата или начато симптоматическое лечение. За весь период из исследования исключили 4 пациента. Ни один из участников не был госпитализирован в связи с нежелательными реакциями.

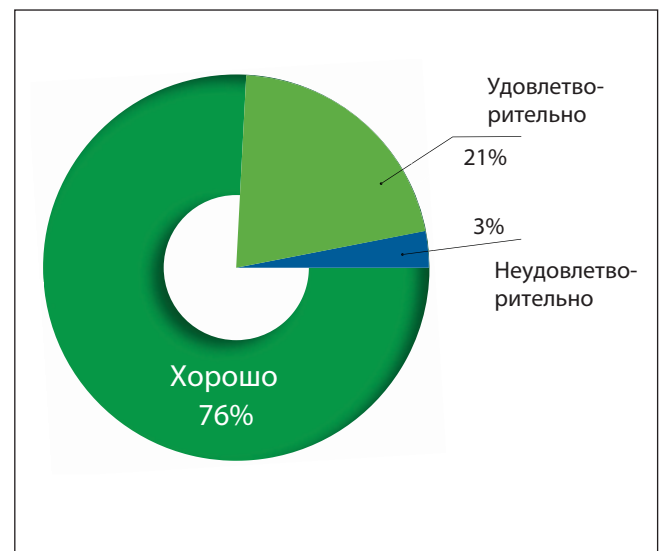


Рис. 7. Терапевтическая эффективность оценивалась как «хорошо» или «удовлетворительно» в 97% случаев

Сравнение переносимости стандартной и альтернативной схем титрования не показало существенных различий в проявлении нежелательных реакций.

### Заключение

В ряде клинических исследований было показано, что лечение, проведенное в строгом соблюдении рекомендаций по профилактике ССЗ, позволяет достичь более значительного влияния на заболеваемость и смертность, чем лечение, которое проводится в обычной клинической практике. В международных руководствах подчеркивается проблема назначения статинов в минимальных дозах без последующего их повышения до достижения целевых уровней липидов. Как следствие, пациенты не получают максимальной пользы от назначенного лечения и сохраняют повышенный риск развития и прогрессирования ССЗ.

У пациентов очень высокого риска уровень ХС ЛПНП снизился в среднем до 2,08 ммоль/л, и лечение было оценено как «удовлетворительное».

Учитывая, что большинство пациентов получают терапию минимальными дозами статинов, а врачи редко назначают высокие дозы, существует необходимость промежуточных доз. Широкий спектр дозировок Роксеры, включая 15 и 30 мг, позволяет скорректировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов и увеличить количество пациентов, достигающих целевых уровней липидов.

Пострегистрационные исследования с участием почти 7000 пациентов уже подтвердили хорошую эффективность и переносимость Роксеры, включая дозы 15 и 30 мг. Кроме того, была установлена линейная зависимость между дозировкой препарата и снижением уровня ХС ЛПНП. Предварительные результаты клинического исследования ROSU-PATH показали преимущества применения промежуточных доз розувастатина 15 и 30 мг. При лечении дозами 15 и 30 мг большее количество пациентов достигают целевых уровней липидов в сравнении с пациентами, получавшими лечение дозами 10 и 20 мг. Особенно важно, что в ходе исследования не было выявлено различий в переносимости розувастатина, поскольку при титровании по обеим схемам отмечена одинаковая частота нежелательных реакций.

S. Brus, KRKA, MPharm

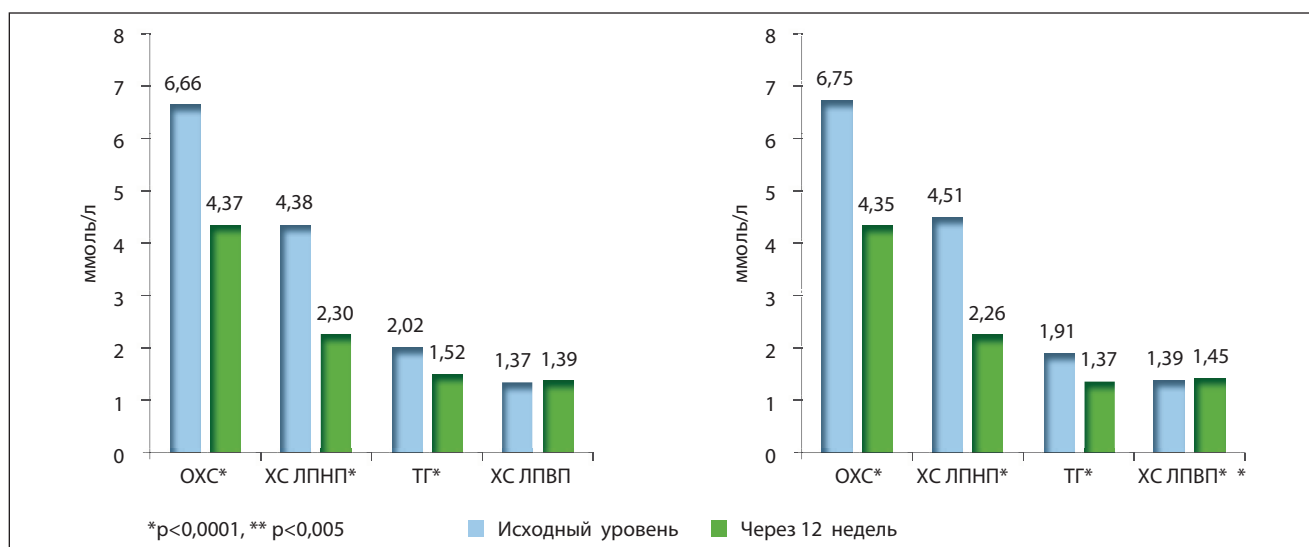


Рис. 5. Клиническая эффективность (средние изменения липидных параметров) Роксеры в группе стандартной (слева) и альтернативной (справа) схем титрования

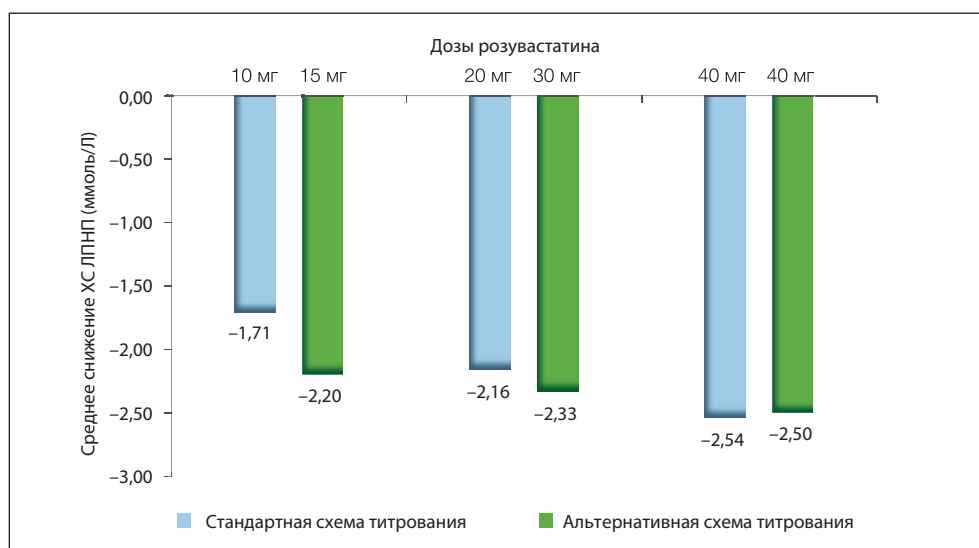


Рис. 6. Среднее снижение уровня ХС ЛПНП при получении конечной дозы розувастатина на 12-й неделе при обеих схемах титрования

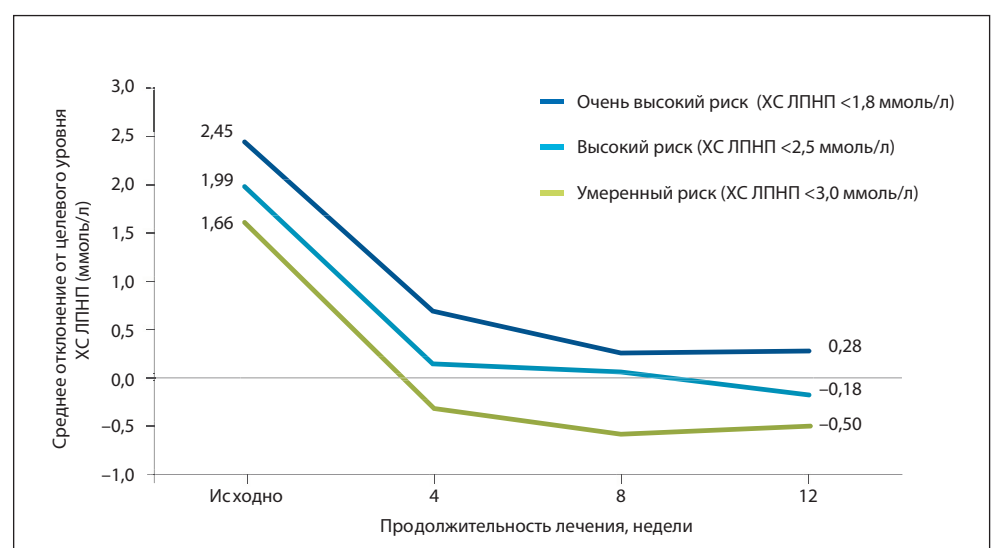


Рис. 8. Средние значения отклонений от целевых уровней липидов во время каждого контрольного посещения для пациентов различных групп риска (достижение целевых значений &lt;1,8 ммоль/л, &lt;2,5 ммоль/л и &lt;3,0 ммоль/л)