



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 травної системи: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперлікемія. 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, ший, 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 частинок 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 ліпиди 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.

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 циклоспору; 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 імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). **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 ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів НbА1с. **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 Р450, який не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. *Повна інформація міститься в інструкціях 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.

Неалкогольная жировая болезнь печени как независимый фактор риска субклинического атеросклероза

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни больных, а в дальнейшем – к их инвалидизации и смерти. В первую очередь это обусловлено высоким риском прогрессирования НАЖБП с развитием неалкогольного стеатогепатита, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Общая распространенность НАЖБП в мировой популяции колеблется от 10 до 40%.



На очередном заседании Украинского общества атеросклероза был представлен доклад заместителя директора по научной работе ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), доктора медицинских наук Елены Вадимовны Колесниковой, посвященный НАЖБП как независимому фактору риска субклинического атеросклероза.

Е. В. Колесникова в своем выступлении информировала об эпидемиологических данных, назвала патогенетические механизмы, объясняющие связь жирового поражения печени с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также рассказала о современных рекомендациях по лечению НАЖБП, в частности по применению статинов.

По словам докладчика, сегодня ведется поиск нетрадиционных факторов риска ССЗ, коррекция которых способна предотвратить возникновение или замедлить прогрессирование болезней сердца и сосудов. Все чаще в качестве органа-мишени терапевтического воздействия, призванного снизить риск сердечно-сосудистой патологии, рассматривается печень. Стеатоз печени, впоследствии переходящий в неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному, является широко распространенной начальной стадией патогенетической цепи жирового поражения печени у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) и сопровождается у них более высоким, в сравнении с таковым в общей популяции, кардиометаболическим риском (Ratziu V. et al., 2015; Byrne C.D., Targher G., 2015; Ahmed A. et al., 2015).

Распространенность НАЖБП в Европе составляет в среднем 23,7%. Этот показатель характеризуется тенденцией к повышению с возрастом: у пациентов 30-39 лет распространенность НАЖБП находится на уровне 22,43%, 40-49 – 26,53%, 50-59 – 27,40%, 60-69 – 28,90%, 70-79 лет – 33,99%. Наличие неалкогольного стеатогепатита гистологически подтверждается приблизительно у 59% больных НАЖБП, а средний показатель распространенности стеатогепатита в общей популяции составляет 1,5-6,45%. Метаанализ 15 клинических исследований показал, что НАЖБП повышает риск возникновения атеросклероза и ССЗ более чем в 2 раза (19,8 vs 8,2% у лиц без НАЖБП; $p < 0,001$) (Younossi Z.M. et al., 2015).

Вместе с тем НАЖБП уделяется недостаточно внимания в учреждениях первичной медицинской помощи. Например, соответствующие рекомендации относительно модификации образа жизни получили только 14,7% пациентов исследования Р. Blais и соавт. (2015). Это отчасти можно объяснить тем, что основной причиной для прицельного гепатологического обследования является повышенный уровень печеночных трансаминаз, которые при неалкогольном стеатогепатите могут находиться в границах нормы (Blais P. et al., 2015). Исследование М. Махимо и соавт. (2015) демонстрирует, что плазменные трансаминазы не могут считаться точными маркерами активности НАЖБП, поскольку колебания их концентраций не коррелируют с гистологической стадией заболевания (стеатоз, воспаление, баллонная дистрофия, цирроз).

Наиболее ранними маркерами, свидетельствующими о наличии субклинического атеросклероза у пациентов с НАЖБП, являются утолщение комплекса интима-медиа, изменение сердечных объемов и проявления эндотелиальной дисфункции. Последняя, образно говоря, является первым шагом к атеросклерозу. Именно на этапе формирования стеатоза печени обнаружение эндотелиальной дисфункции посредством оценки потокопосредованной дилатации сосудов позволяет уменьшить темпы прогрессирования атеросклероза у пациентов с НАЖБП. Доказательством связи эндотелиальной дисфункции и НАЖБП служат результаты исследования Pugh (2014), в котором показано, что у больных с НАЖБП, верифицированной по содержанию жира в печени $\geq 5,5\%$, регистрируются

достоверно меньшие показатели эндотелийзависимой вазодилатации сосудов в сравнении с соответствующим показателем у лиц без НАЖБП. Исследование Framingham Heart Study ($n=3529$) показало более высокую частоту как клинически выраженных ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака и т. п.), так и субклинических изменений со стороны ССС, в т. ч. наличие кальцификатов коронарных сосудов, у пациентов с НАЖБП (Mellinger et al., 2015). НАЖБП является независимым предиктором раннего каротидного атеросклероза: каждый квартал повышается доли жировой ткани в печени сопровождался достоверным повышением толщины комплекса интима-медиа (LIDO Study group, 2016). Это же исследование подтвердило, что у больных с метаболическим синдромом (МС) и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий стеатоз печени способствует раннему атеросклерозу и его прогрессированию независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Полученные результаты подтверждают необходимость тщательного скрининга стеатоза печени у больных с признаками МС.

Таким образом, на данный момент установлена связь НАЖБП с клиническими и субклиническими ССЗ. Это взаимодействие является комплексным, поскольку звенья патологического процесса, объединяющего эти состояния, включают и повышение уровня адипоцитокитов, вырабатываемых жировой тканью, и дисфункцию микробиоты кишечника, и нарушение толерантности к глюкозе, и возникновение прооксидативных состояний (Francque S.M. et al., 2016). Однако влияние лечения НАЖБП на прогноз ССЗ и ассоциация гистологической стадии жирового поражения печени с сердечно-сосудистой патологией нуждаются в дальнейшем тщательном изучении. Появление подобных исследований позволит создать обобщенные и обширные клинические рекомендации по тактике ведения больных с НАЖБП с сердечно-сосудистым риском.

В настоящее время взаимосвязь ССЗ и НАЖБП рассматривается в рамках концепции гепатокардиального континуума, где печень играет ведущую роль, запуская каскад кардиометаболических событий путем влияния на топическое расположение жировой ткани и, соответственно, на формирование провоспалительного статуса и неблагоприятного адипоцитокитового профиля.

В рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD, 2012) связь НАЖБП с ССЗ отмечена только в разделе, посвященном лечению статинами. В нем говорится, что НАЖБП сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и поэтому больные с НАЖБП должны быть стратифицированы в соответствии с величиной этого риска для дальнейшего наблюдения за ними. В Рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2015) указывается, что все пациенты с НАЖБП должны быть прицельно обследованы на наличие ССЗ с дальнейшей переоценкой раз в 1-2 года в зависимости от кластеризации факторов риска. В совместных клинических рекомендациях по лечению НАЖБП Европейской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL/EASD/EASO, 2016) отмечено, что сердечно-сосудистые осложнения влияют на течение НАЖБП и диктуют необходимость обязательного скрининга ССЗ у всех пациентов для оценки факторов риска. В этих же рекомендациях утверждается, что для уменьшения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижения сердечно-сосудистого риска без негативного влияния на состояние печени могут быть использованы статины.

Оптимальным по соотношению эффективности и безопасности гиполипидемическим препаратом является розувастатин, поскольку он практически не метаболизируется в печени: только 10% поступившего препарата подвергается переработке печеночными ферментами. Небольшое количество розувастатина метаболизируется в основном ферментами CYP2C9, не принимающими участия в метаболизме

большинства других лекарственных препаратов, что обуславливает очень низкий потенциал взаимодействия с другими фармакологическими средствами. Особенно актуальным это является в тех случаях, когда пациент вынужден принимать большое количество препаратов для лечения ССЗ и коррекции сопутствующих патологических состояний (McTaggart F., 2003; Goshman L. et al., 1999).

Профиль безопасности розувастатина во всем диапазоне доз превосходит другие статины по влиянию на функцию печени, а улучшение липидного состава крови под его действием является более выраженным. В сравнении с другими статинами розувастатин позволяет более эффективно достигать целевых уровней липидов. В процессе анализа данных 12 569 пациентов не было обнаружено ни одного случая рабдомиолиза на фоне приема розувастатина, а миопатии, определенные как наличие симптомов со стороны мышц в сочетании с повышением сывороточного уровня креатинкиназы в 10 раз, наблюдалась приблизительно у 0,03% больных, принимавших этот препарат. Таким образом, розувастатин характеризуется крайне высоким соотношением «польза/риск» (Brewer H., 2003; Davidson M., 2004).

В исследовании S. Antonopoulos и соавт. (2006) применение розувастатина в дозе 10 мг на протяжении 8 мес привело не только к достоверному уменьшению общего ХС, ХС ЛПНП и триглицеридов при повышении антиатерогенного ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), но и к достоверному снижению уровней трансминаз и глутамилтранспептидазы ($p \leq 0,001$). Следует отметить, что, кроме прямого гиполипидемического действия, розувастатин также способствует перераспределению объема жировой ткани из висцеральных в подкожные жировые депо (Neto-Ferreira et al., 2013), что является подтверждением плейотропных эффектов этого представителя класса статинов – опосредованного влияния на инсулинорезистентность.

В проведенном Е. В. Колесниковой исследовании пациенты с НАЖБП и умеренным сердечно-сосудистым риском на протяжении 12 мес соблюдали персонализированную диету, выполняли дозированные физические упражнения, получали диетическую добавку на основе аргинина и бетаина, а также препарат розувастатина (Роксера, КРКА, Словения) в дозе 10 мг/сут. В динамике (через 6 мес) оценивались клинико-биохимические и антропометрические параметры (индекс массы тела, окружность талии), степень стеатоза печени. На фоне терапии было отмечено достоверное снижение проатерогенных липидных факторов: общего ХС и ХС ЛПНП, а также достоверное повышение антиатерогенного ХС ЛПВП. Помимо этого, авторы обнаружили тенденцию к снижению толщины комплекса интима-медиа под влиянием комплексной терапии с использованием препарата Роксера. Через полгода проводимой терапии получены достоверные изменения выраженности степени стеатоза печени: исходно у 25% участников исследования наблюдалась I степень выраженности стеатоза, у 55% – II и у 20% – III. После проведенного лечения III степень стеатоза не отмечалась ни у одного из пациентов, у 35% была зафиксирована II степень и у 65% – I.

Таким образом, клинические исследования демонстрируют взаимосвязь патологии печени и сердечно-сосудистой системы, подтверждая значение НАЖБП в качестве независимого фактора риска клинических и субклинических форм ССЗ. Механизмы, опосредующие эту связь, довольно разнообразны и включают эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, нарушения липидного обмена и др. Это обуславливает необходимость комплексной оценки состояния ССС пациента с учетом не только классических факторов сердечно-сосудистого риска, но и признаков субклинического поражения сердца и сосудов.

Ранняя профилактика, диагностика и лечение ССЗ при НАЖБП особенно оправданны, если учесть актуальную в наше время концепцию метаболической памяти. С целью снижения сердечно-сосудистого риска у больных с НАЖБП применяются статины, в частности розувастатин, характеризующийся минимальным метаболизмом в печени, низкой частотой развития побочных явлений, выраженным гиполипидемическим действием и благоприятными плейотропными эффектами.

Подготовила Лариса Стрильчук