



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 можливості¹



Роксера® — єдиний розувастатин у 6 дозах, що дозволяє найбільш влучно досягати цілі¹

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 С10А А07. **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 <60 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; азіатське походження; супутнє застосування фібратами; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспору; 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 можливостями¹

* 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 АТС С10А А05. **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 кровоточка. **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, alopecia, 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 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.

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 «KRKA 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, ел. пошта: info.ua@krka.biz

KRKA

60 років

Статины у пациентов высокого риска: рекомендации и клиническая практика

По материалам научно-практической конференции «Коморбидность атеросклероза: методы диагностики и лечения» (25 ноября 2014 года, г. Киев)

В настоящее время доказано, что атеросклероз сопровождается человеком на протяжении как минимум 4 тыс. лет (R.C. Thompson et al., 2013) и, вероятно, является одним из наиболее древних среди хронических заболеваний. Люди, страдающие этим заболеванием, находились в разных социальных условиях, их диета варьировала от преимущественно мясной до вегетарианской. Однако это не должно служить поводом для прекращения борьбы с атеросклерозом: как считают эксперты, сегодня мы вооружены как никогда и имеем хорошие шансы на победу.



Современным взглядам на роль статинов в профилактике и лечении атеросклероза и его осложнений был посвящен доклад **руководителя отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Михаила Илларионовича Лутая.**

Главной задачей врача при ведении пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза — ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, а также с заболеваниями, увеличивающими кардиоваскулярный риск (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, заболеванием почек), — является активное воздействие на факторы риска. Наиболее эффективным методом коррекции важнейшего фактора риска и обязательного компонента развития атеросклероза гиперхолестеринемии является статинотерапия.

Статины занимают ведущее место в современных рекомендациях по лечению дислипидемий, и результаты исследований последних лет по изучению возможностей новых гиполипидемических агентов свидетельствуют, что в ближайшем будущем эти лекарственные средства сохраняют свои позиции. Результаты исследования ASSURE с использованием препарата, увеличивающего продукцию белка — предшественника аполипопротеина I (главного белка, обеспечивающего функцию антиатерогенных частиц — ЛПВП), не оправдали ожиданий исследователей, а новые биологические агенты, блокирующие фермент, который разрушает рецепторы к холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на поверхности клеток печени (белок PCSK9), в ближайшие годы для большинства пациентов будут мало доступны, в связи с чем их применение, вероятно, будет ограничено лечением семейных гиперхолестеринемий.

В то же время в клинической практике сегодня все больше внимания уделяют не столько поиску альтернативы статинам, характеризующимся хорошей переносимостью, сколько получению максимальной пользы от профилактической стратегии, предполагающей их постоянное и длительное использование. Это возможно только при условии назначения статинов в адекватных дозах и обеспечении высокой приверженности пациентов к длительной гиполипидемической терапии. Данные аспекты, в свою очередь, неразрывно связаны с вопросами целевых уровней ХС ЛПНП и выбором доз статинов.

Один из частых вопросов, который возникает у практикующих врачей в связи с выходом в свет новых рекомендаций Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2013): следует ли продолжать стремиться к достижению целевых цифр ХС ЛПНП, обозначенных в европейском руководстве, или целесообразнее ориентироваться на рекомендации американских экспертов, касающиеся в основном интенсивности статинотерапии в зависимости от основной задачи лечения?

Отвечая на этот вопрос, следует отметить, что, несмотря на различия в европейских и американских рекомендациях по проведению гиполипидемической терапии, они сходны в главном: назначение статинов осуществляется на основании результатов оценки сердечно-сосудистого (СС) риска пациентов, а интенсивность терапии в целом определяется только степенью этого риска. Однозначно, вторичная профилактика СС-осложнений у лиц с наличием очень высокого риска предполагает применение статинов в средних и максимальных дозах — этот принцип прослеживается как в европейских, так и в американских рекомендациях.

Что касается целевых уровней ХС ЛПНП, то они сохраняются в руководстве Украинского общества кардиологов и Украинского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (2011) так же, как и в руководстве Европейского общества по лечению дислипидемий (ESC, 2011, 2012). Для пациентов очень высокого риска (10-летний риск по шкале SCORE >10%, коронарный атеросклероз или атеросклероз другой локализации, сахарный диабет, хроническое заболевание почек) в качестве целевых рекомендованы значения ХС ЛПНП ≤1,8 ммоль/л и/или снижение ≤50%; для больных высокого риска (5-10%) — ≤2,5 ммоль/л, умеренного риска (1-5%) — ≤3,0 ммоль/л.

Стремление к достижению определенных целей при проведении гиполипидемической терапии помогает решить еще одну важную проблему: повышения приверженности больных к длительной статинотерапии. Поскольку пациенты при приеме статинов не могут ориентироваться на субъективные

ощущения, необходимо вовлечь их в партнерские отношения, совместно контролируя уровни ХС ЛПНП.

Таким образом, достижение целевых значений ХС ЛПНП по-прежнему актуально для клинической практики, как и придерживание концепции «чем ниже, тем лучше», предполагающей наличие прямой корреляции между степенью снижения уровня ХС ЛПНП и уменьшением риска СС-осложнений. Одним из оснований этой концепции послужили результаты научной работы лауреатов Нобелевской премии М. Брауна и Дж. Гольдштейна, которые еще в 1986 г. показали, что наибольшая степень связывания ХС ЛПНП с мембранными рецепторами к этим частицам наблюдается при уровнях ХС ЛПНП в плазме крови 25-50 мг/дл (0,6-1,3 ммоль/л). Установлено, что при этих значениях ХС ЛПНП признаки атеросклероза отсутствуют и именно такие показатели фиксируются у новорожденных и некоторых травоядных животных, у которых экспериментальным путем невозможно вызвать атеросклероз. Целесообразность следования принципу «чем ниже, тем лучше» при коррекции уровней ХС ЛПНП у пациентов высокого риска была подтверждена в клинических исследованиях MIRACL, TNT, PROVE-IT. Сегодня мы располагаем результатами исследования IMPROVE-IT, продемонстрировавшего, что дополнительное снижение ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) у пациентов с острым коронарным синдромом является безопасным и прогностически позитивным. Уменьшение общей частоты кардиоваскулярных событий в этом исследовании при дополнительном снижении уровней ХС ЛПНП достигалось за счет снижения частоты жестких конечных точек — инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Статины являются не только средствами первой линии терапии дислипидемий, но и важным компонентом комплексного лечения пациентов высокого и очень высокого риска как препараты, обладающие доказанным влиянием на прогноз у таких больных. В рекомендациях ESC 2013 года по ведению пациентов с ИБС указывается, что другие вмешательства, направленные на снижение уровня ХС ЛПНП (использование фибратов, секвестрантов жирных кислот, никотиновой кислоты, эзетимиба), не обладают доказанным влиянием на клинические исходы при этом заболевании. Отмечено отсутствие влияния на СС-риск других гиполипидемических препаратов и в обновленном руководстве ACC/AHA по проведению гиполипидемической терапии у взрослых. В рекомендациях ACC/AHA по лечению больных ИБС роль статинов в терапии этого заболевания даже не обсуждается ввиду абсолютной доказанности пользы их применения; обозначено лишь, что статины должны назначаться в средних и высоких дозах. Первыми исследованиями, результаты которых стали основанием для включения статинов в официальные рекомендации по лечению хронической ИБС, стали классические исследования 4S и HPS. В них получены наиболее показательные результаты в снижении риска СС-смерти, смерти от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, коронарных событий у таких пациентов на фоне статинотерапии. В настоящее время применение симvastатина в высоких дозах, который использовали в исследованиях 4S и HPS, не рекомендовано Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration — FDA) в связи с относительно более высоким риском развития миопатии по сравнению со статинами последних поколений. Однако в нашем распоряжении имеются современные статины — аторvastатин и розувастатин; в исследованиях с применением этих препаратов были продемонстрированы не только снижение СС-риска при первичной профилактике (JUPITER, ASCOT), но и возможности замедления прогрессирования атеросклеротического процесса. Так, в исследованиях с использованием высокодозовой терапии аторvastатином (REVERSAL) и розувастатином (ASTEROID, SATURN, YELLOW) наблюдали замедление прогрессирования атеросклеротического процесса, что было подтверждено результатами внутрикоронарного УЗИ.

Аторvastатин и розувастатин — препараты, которые могут обеспечить наибольшее преимущество при проведении вторичной СС-профилактики. Эти статины характеризуются наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом: применение аторvastатина в дозе 80 мг/сут и розувастатина в дозе 20 мг/сут приводит к снижению уровней ХС ЛПНП на 55%, а максимальная доза розувастатина 40 мг/сут позволяет добиться уменьшения этого показателя на 63%, что соответствует требованиям международных руководств по проведению терапии статинами у пациентов высокого и очень высокого риска. Кроме того, для аторvastатина и розувастатина показаны низкие риски развития побочных реакций со стороны печени и мышечной системы: в исследованиях продемонстрирована

наиболее низкая частота повышения уровня креатинфосфокиназы в крови по сравнению с симvastатином, правастатином и цериvastатином.

Рекомендуемые дозы препаратов, назначаемых с целью вторичной СС-профилактики (прежде всего при хронической ИБС), составляют 40-80 мг/сут для аторvastатина и 20-40 мг/сут для розувастатина.

Пользу от применения статинов в виде улучшения клинических исходов у разных категорий пациентов демонстрируют данные недавнего метаанализа, включившего 26 рандомизированных клинических исследований (n=170 000). Согласно полученным результатам терапия статинами обеспечивает снижение смертности в результате ИБС на 20%, общей смертности — на 10%, частоты возникновения инсультов — на 16%, смертности от них — на 4% (СТТ, Lancet, 2010).

Следует отметить, что доказательная база эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике инсультов на сегодняшний день включает крупный метаанализ, выполненный P. Amarengo (2009). На основании полученных данных сделан вывод об уменьшении риска фатальных инсультов на фоне терапии статинами при первичной (исследования HPS, JUPITER) и вторичной профилактике (исследование SPARCL с аторvastатином в дозе 80 мг). Кроме того, авторы метаанализа отметили, что снижение уровней ХС ЛПНП на каждые 1 ммоль/л приводит к уменьшению относительного риска инсультов на 21%.

Что касается возможной связи статинотерапии с риском возникновения геморрагических инсультов на ее фоне, то данное предположение подтверждается не во всех работах. Крупный метаанализ с включением более 91 тыс. пациентов (31 исследование) показал, что статины не увеличивают риск геморрагического инсульта (J.C. McKinney, 2012). Учитывая значительное преобладание ишемических инсультов над геморрагическими, польза от применения статинов очевидна.

Результаты одного из последних метаанализов в области применения статинов свидетельствуют, что возможности этих препаратов не ограничиваются оптимизацией липидного спектра и снижением СС-риска. T. Lin и соавт. сделали вывод, что длительная (4,5 года) терапия статинами приводит к достоверному снижению частоты новых случаев пресенильной и сенильной деменции несосудистой этиологии у пациентов в возрасте старше 65 лет и этот эффект является дозозависимым. При этом наиболее эффективными в отношении уменьшения риска деменции оказались аторvastатин и розувастатин.

Бесспорно, реализовать все преимущества статинов можно только при условии их постоянного, непрерывного приема. Помимо контроля уровня липидов повысить мотивацию и приверженность пациентов к лечению поможет квалифицированное и доступное разъяснение главных целей терапии статинами и последствий отказа от нее. Не менее важным является назначение качественных препаратов, доступных для пациентов. Таким критериям соответствуют качественные европейские препараты аторvastатина и розувастатина — Аторис и Роксер, которые производит компания KRKA с использованием инновационных технологий. Аторис и Роксер — одни из немногих генерических препаратов, которые имеют не только подтвержденную биоэквивалентность к оригинальным препаратам, но и доказанную в клинических исследованиях эффективность и безопасность.

Эффективность этих лекарственных средств изучена в украинских и международных исследованиях у разных категорий больных. Например, в исследовании с участием пациентов с ИБС, перенесших процедуру коронарного стентирования, применение Роксера на протяжении 2 мес в средней дозе 12,2 мг/сут обеспечило снижение уровня общего ХС на 38%, триглицеридов — на 20%, ХС ЛПНП — на 45%, а также повышение уровня ХС ЛПВП на 9%.

Наличие препаратов Аторис и Роксер в самом широком диапазоне доз позволяет проводить гибкую гиполипидемическую терапию и предоставляет новые возможности в лечении дислипидемий. Так, Роксеру сегодня можно назначать не только в стандартных для розувастатина дозах 5, 10, 20 и 40 мг, но и в альтернативных дозах 15 и 30 мг. При этом применение Роксера в дозе 15 мг приводит к снижению ХС ЛПНП практически наполовину, в связи с чем данную дозировку можно рассматривать как оптимальную дозу для лечения пациентов с ИБС (очень высокого СС-риска). В то же время Роксер в дозе 30 мг является хорошим выбором в случае необходимости интенсивной статинотерапии и позволяет избежать назначения максимальной дозы розувастатина 40 мг, назначения которой врачи часто опасаются из-за возможного риска развития побочных эффектов. Точную дозу статина для лечения каждого больного позволяют подобрать и новые дозировки препарата Аторис 30 и 60 мг. Такой широкий диапазон дозировок аторvastатина и розувастатина позволяет в итоге повысить приверженность больных к лечению и, как следствие, снизить риск СС-осложнений.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

