

Ліпідна школа «Асіно»: як прискорити шлях від виконання рекомендацій до поліпшення прогнозу

Історія статинів налічує понад 30 років, протягом яких у численних дослідженнях було доведено їх ефективність у зниженні рівня холестерину та ризику несприятливих кардіоваскулярних подій. Водночас поява нових наукових даних та препаратів суттєво розширює терапевтичні можливості, але для досягнення мети необхідне підвищення обізнаності як лікарів, так і пацієнтів. Актуальним аспектам статинотерапії в межах первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) було присвячено другу онлайн-конференцію «Ліпідна школа «Асіно», що відбулася 8 квітня 2021 р.

Свіжий погляд на відому групу препаратів



Завідувачка кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професорка Віра Йосипівна Целуйко зазначила, що, відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця (АНА, 2018) стосовно подовження тривалості життя та зменшення імовірності серцево-судинних (СС) ускладнень, всім пацієнтам із ССЗ показано агресивну статинотерапію найпотужнішими препаратами у максимально переносимих дозах для забезпечення зниження холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) $\geq 50\%$. Цільовий рівень ХС ЛПНЩ у хворих із дуже високим ризиком становить 1,4 ммоль/л (54 мг/дл). Особам із сімейною гіперхолестеринемією при ХС ЛПНЩ $\geq 4,9$ ммоль/л статини у високих дозах призначають без визначення ризику. При цьому чим суттєвішим є зменшення вмісту ХС ЛПНЩ, тим більшою мірою знижується ризик ССЗ.

Якщо рівень ХС ЛПНЩ зберігається вище $\geq 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл), до терапії додають езетиміб. Якщо ж на тлі зазначеного лікування концентрація ХС ЛПНЩ не зменшується, додатково призначають інгібітори PCSK9.

Пацієнтам віком від 40 до 75 років із цукровим діабетом (ЦД) без ускладнень, що мають ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л, призначають статини у середніх дозах без розрахунку ризику. Хворим віком 50–75 років, що страждають на ЦД із високим ризиком, показані статини у великих дозах для зниження ХС ЛПНЩ $\geq 50\%$. Додатковим показанням для застосування статинів є кальціноз коронарних артерій; зокрема, статинотерапія потрібна, якщо індекс кальцифікації за шкалою Агатсона становить ≥ 100 або ж вік пацієнта > 55 років навіть за відсутності інших показань.

На думку лекторки, метою терапії в межах первинної профілактики є досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ або його зниження на 30%, тоді як вторинної профілактики — на 50%; при цьому останнє під силу лише аторвастатину та розувастатину (Wang et al., 2010).

Згідно з рекомендаціями ESC (2020), статини показані всім пацієнтам із гострим коронарним синдромом (ГКС) після виписки з лікарні з метою досягнення рівня ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л та/або зниження щонайменше на 50% (I, A). Варто зауважити, що сімейні лікарі не мають права відмінити статини, зменшувати дозу або переводити хворого з розувастатину чи аторвастатину, що були призначені у стаціонарі, на симвастатин. Адже застосування агресивної статинотерапії є індикатором якості ведення осіб із ГКС без підвищення сегмента ST.

За даними французького реєстру (п'ять років спостереження за 164 565 пацієнтами після інфаркту міокарда [ІМ]), лише половина хворих отримувала високоінтенсивну статинотерапію, тоді як близько 40% демонстрували відсутність комплаєнсу протягом 1,4 року. При цьому кожне підвищення інтенсивності лікування на 10%, прихильності або скорегованої прихильності до терапії було пов'язане зі зниженням ризику серйозних СС-ускладнень (MACE) на 16, 7 та 15% відповідно. Отже, вища інтенсивність статинотерапії та/або кращий комплаєнс у пацієнтів з ІМ в анамнезі асоціюється зі значно меншою імовірністю MACE, що підкреслює важливість дотримання клінічних рекомендацій для поліпшення результатів лікування.

Як вважає професорка, загалом показаннями для застосування статинів на сьогодні є:

- клінічні чи інструментальні ознаки атеросклеротичного ураження будь-якої локалізації;
- значна ймовірність розвитку MACE за наявності індивідуальних показань, як-то сімейна гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія (АГ) за артеріального тиску (АТ) > 180 мм рт. ст. чи високий сумарний ризик несприятливих подій;
- середній ризик розвитку MACE (згідно з рекомендаціями Канади та Великої Британії);
- наявність ЦД, хронічної хвороби нирок та деяких системних захворювань (ревматоїдного артриту тощо);
- профілактика контраст-індукованої нефропатії.

Останнім часом також з'явилися нові дані стосовно використання статинів. Зокрема, нещодавно було опубліковано метааналіз досліджень HOPE-3 та Jupiter щодо призначення розувастатину з метою попередження венозного тромбоемболізму. Пацієнтів в обох дослідженнях (n=30 507, середній вік — 66 років, тривалість спостереження — 3,62 року) без ССЗ анамнезі, але із середнім ризиком розвитку ССЗ рандомізували у групи розувастатину або плацебо. Первинною кінцевою точкою була венозна тромбоемболія (ВТЕ): тромбоз глибоких вен чи тромбоемболія легеневої артерії. Загалом відбулося 139 веноемболічних ускладнень.

За отриманими даними, застосування розувастатину асоціювалося зі значним пропорційним зниженням ризику ВТЕ. Не спостерігалось суттєвих відмінностей впливу розувастатину на ймовірність розвитку ВТЕ у підгрупах, стратифікованих за демографічними показниками, факторами ризику ССЗ або раком в анамнезі. Було зроблено висновок, що розувастатин корелює із пропорційним зменшенням імовірності ВТЕ на 47%, і його ефект є стабільним як за наявності, так і за відсутності клінічних факторів ризику, пов'язаних із ВТЕ (Joseph et al., 2021).

Щодо використання статинів при COVID-19, актуальними є питання профілактики розвитку коронавірусної хвороби та впливу на її перебіг. За даними південнокорейського реєстру (близько 130 тис. пацієнтів), терапія статинами може мати потенційні переваги в межах профілактики COVID-19. Водночас статини суттєво не знижували лікарняну смертність осіб із COVID-19, але це може бути пов'язано з тим, що хворі були похилого віку. З огляду на доступну вартість та безпеку, терапію статинами слід розглядати як профілактичне лікування під час пандемії COVID-19 (Oh et al., 2021).

Стосовно ефекту статинів на перебіг СС-ускладнень (особливо ІМ) у пацієнтів із COVID-19, слід зазначити, що ці препарати впливають на значну кількість ключових моментів та патогенетичних змін (запалення судин, прозапальні цитокіни, тромбоутворення), і це сприяє зниженню ризику тромботичних ускладнень (Santos et al., 2021).

Окрім того, використання статинів має безсумнівні переваги для СС-системи при тяжкому перебігу COVID-19, до того ж відсутні докази того, що статини можуть погіршити прогноз. Ці препарати здатні зменшувати прозапальний та протромботичний механізми, що притаманні тяжким випадкам COVID-19. На сьогодні немає жодних підстав переривати статинотерапію при COVID-19, за винятком ситуацій, коли відбуваються значне підвищення рівня печінкових ферментів, рабдоміоліз. З іншого боку, відсутні показання для використання статинів із метою запобігання ускладненням інфекції, спричиненої SARS-CoV2.

За результатами метааналізу 30 досліджень (n=52 122) щодо впливу статинотерапії на перебіг COVID-19 та розвиток ускладнень, внутрішньолікарняне застосування статини асоціювалося зі зниженням ризику летальних випадків у пацієнтів із COVID-19 (Permana et al., 2021). Також є докази того, що призначення статинів зменшує імовірність раптової смерті при COVID-19.

У межах додаткової терапії статини (зокрема, аторвастатин у дозі 80 мг/добу) включені до протоколу лікування хворих на COVID-19 Медичної школи Східної Вірджинії у США (EVMS, 2020).

Загалом результати досліджень збігаються в тому, що статини поліпшують прогноз. Таким чином, статини мають профілактичну дію при COVID-19, поліпшують перебіг коронавірусної інфекції та зменшують летальність.

Статинотерапія — портрети хворих та проблеми лікарів



Професорка кафедри внутрішньої медицини ЗДНУПЕТОВСЬКОГО державного університету, д. мед. н. Олена Акіндинівна Коваль зауважила, що до основних питань, які виникають у лікарів та вповільнюють динаміку призначення статинів, належать:

- гепатотоксичність статинів (чи призначати хворим зі стеатогепатитом, після гепатиту тощо);
- «м'язова» токсичність (чи призначати хворим із болем у м'язах);
- негативний вплив на обмін вітаміну D (чи призначати пацієнтам із захворюваннями суглобів, дефіцитом вітаміну D);
- недостатній ефект генеричних статинів (брак клінічних прикладів та досліджень в Україні);
- уникання призначення, відміна статину чи зменшення дози у хворих із показаннями для лікування на тлі COVID-19 (за високого ризику розвитку MACE, ССЗ та COVID-19).

Дані численних експериментальних клінічних досліджень довели, що статинотерапія з метою нормалізації рівня ХС ЛПНЩ асоційована зі зменшенням прогресування хвороб печінки, печінкової недостатності, гепатоцелюлярної карциноми та смерті. Ці сприятливі ефекти зберігалися після корекції щодо тяжкості патології та інших важливих факторів. У декількох рандомізованих випробуваннях доведено, що лікування симвастатином зменшує порталний тиск та летальність. Загалом додавання статинів стабілізує процеси запалення у печінці, зменшує фіброгенез, зумовлює прямий ефект на ріст гепатоцитів та проліферативні сигнали, які можуть обірвати розвиток гепатоцелюлярної карциноми, що актуалізує тезу «старі статини — нова терапія для захворювань печінки» (Pose et al., 2019). Своєю чергою застосування такого потужного статину, як розувастатин, що майже не втручається у печінковий метаболізм, є цілком безпечним.

Якщо розглядати питання м'язової токсичності, то під час останнього Всесвітнього кардіологічного конгресу Американським коледжем кардіології (ACC, 2020) було підкреслено безпеку статинів та розвіяно міф щодо зв'язку між їх застосуванням та м'язовими симптомами. За даними рандомізованого клінічного дослідження, частота м'язових симптомів у групі статинів не відрізнялася від такої у контрольній групі. Кінцевим підсумком «великих ліпідних дебатів» було те, що м'язові (та не тільки) симптоми у більшості випадків зумовлені іншими патологічними станами та не корелюють зі статинотерапією. До того ж зменшення імовірності MACE значно переважає ризики, пов'язані з використанням статинів.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

У дослідженнях встановлено, що розвиток небажаних явищ під час статинотерапії може асоціюватися з ефектом ноцебо (Gupta et al., 2017). Зокрема, майже 80% пацієнтів із непереносимістю статинів добре переносили 20 мг засліпленого аторвастатину.

Щодо взаємозв'язку статинів із вітаміном D, він є досить незвичайним: розувастатин підвищує рівень вітаміну D у сироватці більше ніж утричі. Подібну дію має аторвастатин. Ловастатин та симвастатин також можуть збільшувати вміст вітаміну D у крові, та лише флувастатин такий ефект не притаманний. Дерматологи радять застосовувати статини для лікування захворювань, що пов'язані з дефіцитом вітаміну D (Yavuz, Ertugrul, 2012). Своєю чергою у хворих похилого віку з підвищеним індексом маси тіла вплив статинів на рівень вітаміну D не настільки виразний, як у представників молодших вікових груп (Orges et al., 2020). Натомість, існує протилежна думка — міопатія у пацієнтів на тлі статинотерапії асоційована з низькою концентрацією вітаміну D (Pennisi et al., 2019). Власні дослідження підтверджують зазначену думку, що потребує подальшого вивчення.

Професорка О.А. Коваль зазначила, що європейська спільнота підтримує застосування генеричних статинів, якщо вони є ефективними. Зокрема, було доведено біоеквівалентність генеричного препарату **Клівас**, діючою речовиною якого є розувастатин у дозі 20 мг, оригінальному розувастатину (Зупанець та співавт., 2017). Також в Україні були проведені дослідження зазначеного препарату. Зокрема, за результатами дослідження «Чисті судини» тривалістю чотири тижні, що включало 9317 осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС), частка пацієнтів, які досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ ($\leq 1,8$ ммоль/л), була у 6,5 разів більшою у групі Клівасу порівняно з іншими статинами (Мищенко, 2016).

Нарешті, що стосується статинотерапії на тлі коронавірусної хвороби, за даними метааналізу використання статинів пов'язане зі зниженням ризику тяжкого або летального перебігу COVID-19 на 30% (Cow, Hasan, 2020). Також встановлено, що статини зменшують 30-денну летальність у хворих залежно від їхніх множинних клінічних характеристик і основних видів лікування, а також покращують прогноз в осіб із COVID-19 (Gupta et al., 2020).

Припинення приймання статинів: коли, чому, кому?



Доцентка кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к. мед. н. Уляна Петрівна Черняга-Ройко зауважила, що атеросклероз є багатofакторним захворюванням, яке потребує глобального терапевтичного підходу. Відомо, що зниження рівня ХС ЛПНЩ корелює зі зменшенням кількості

СС-ускладнень та ризику, пов'язаного із ССЗ (Silverman et al., 2016). Відповідно до європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із дисліпідемією, зниження ЛПНЩ дозволяє зменшити СС-події впродовж п'яти років та має краще прогностичне значення (ESC/EAS, 2019).

Рівень ХС ЛПНЩ $>4,9$ ммоль/л не потребує оцінки додаткового ризику, але необхідно розпочати лікування середніми та інтенсивними дозами статинів. Навіть у пацієнтів групи низького ризику (SCORE $<1\%$) за умови рівня ХС ЛПНЩ $>4,9$ ммоль/л до модифікації способу життя слід додати статини (ESC/EAS, 2019). У межах вторинної профілактики у хворих із дуже високим ризиком потрібно одразу стартувати зі статинотерапії у високих дозах.

Загалом прихильність до лікування знижується через перші шість місяців. До кінця першого року терапії 50-90% хворих припиняють приймати призначені ліки (Castellano et al., 2013). У реальній клінічній практиці менш як 40% пацієнтів, яким призначено статини як первинну профілактику, застосовують їх протягом наступних трьох років. Своєю чергою в межах вторинної профілактики лише 45% хворих

дотримуються лікарських призначень упродовж трьох років, тоді як серед осіб групи високого ризику із ЦД лише 50% приймають статини. При цьому збільшення кількості пацієнтів, які отримують статини, лише на 10% асоційоване зі зниженням СС-смертності у цій когорті на 5% (Spence et al., 2016).

Отже, У.П. Черняга-Ройко зауважила, що підвищення комплаєнсу пацієнтів сприяє зменшенню імовірності СС-подій, натомість низька прихильність збільшує кількість ургентних госпіталізацій та витрати на хворого у системі охорони здоров'я. Зокрема, предикторами низької прихильності до статинів є вік пацієнта (<50 та >70 років), жіноча стать, низький дохід, коротка медична історія, відсутність ІХС тощо.

Підвищити прихильність до статинотерапії можна за рахунок заміни препарату на інший статин, шляхом зниження дози або зміни режиму приймання, припинення або навпаки — додавання до лікування засобів інших терапевтичних класів, а також застосування комбінацій молекул в одній таблетці (поліпіл).

Концепція поліпілу — спільний проєкт Національного центру кардіоваскулярних досліджень (CNIC) та іспанської фармацевтичної компанії Ferrer — втілює такі терапевтичні переваги:

- підвищення прихильності до лікування/зниження поліпрагмазії;
- захист від несприятливих подій більшої кількості пацієнтів (кращий контроль можливих факторів ризику, потенційне зниження захворюваності та смертності);
- зростання ефективності системи охорони здоров'я (економічна доцільність і вибір пацієнта).

Триномія — серцево-судинний поліпіл для базової, щоденної, тривалої терапії пацієнтів із ССЗ, який містить інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприл у дозі 2,5; 5; 10 мг (дозу обирають залежно від рівня АТ, функції нирок тощо), аторвастатин у дозі 20 мг (дві таблетки по 10 мг — доза, яку найчастіше використовують у клінічній практиці), ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 100 мг (дві таблетки по 50 мг — доза, рекомендована для тривалої СС-профілактики). Поліпіл додатково, у порівнянні з терапією монокомпонентами, знижує АТ — систолічний (САТ) на 18,9 мм рт. ст. та діастолічний (ДАТ) — на 8,7 мм рт. ст., ХС ЛПНЩ — на 0,7 ммоль/л, навіть порівняно з потужнішими статинами й подвійною комбінованою антигіпертензивною терапією (Gonzalez et al., 2020).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), цільовим рівнем ЛПНЩ для пацієнтів групи дуже високого ризику є 1,4 ммоль/л, високого — 1,8 ммоль/л, помірного — 2,6 ммоль/л, низького — 3,0 ммоль/л. Якщо цільових показників загального ХС та ХС ЛПНЩ досягти не вдається, хворого слід перевести з терапії аторвастатином у дозі 40 мг на розувастатин по 20 мг, що дозволить додатково знизити ХС ЛПНЩ на 24% (Lewis et al., 2016).

Спікерка підкреслила, що при застосуванні препарату Клівас (розувастатин) у сім разів більше пацієнтів досягають цільових значень ХС ЛПНЩ (Мищенко, 2016). Клівас — препарат європейської якості з підтвердженою біоеквівалентністю до оригінального розувастатину, використання якого дозволяє ефективніше знижувати ХС ЛПНЩ та частіше досягати цільових рівнів.

Слід зазначити, що перед початком терапії ліпідознижувальними засобами у хворих потрібно провести щонайменше два виміри ХС ЛПНЩ з інтервалом 1-12 тижнів (виключення становлять особи із дуже високим ризиком та/або ГКС, яким призначають статини незалежно від рівня ХС ЛПНЩ). Після старту/зміни терапії обстеження пацієнтів на предмет ліпідогамії необхідно проводити через 8 (+4) тижнів, а за умови досягнення цільових показників — щорічно.

Визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) рекомендоване перед початком статинотерапії та кожні 8-12 тижнів після старту лікування / збільшення дози препарату (за трикратного перевищення норми терапії слід перервати та обговорити зменшення дози препарату, провести повторне тестування через 4-6 тижнів). Також перш ніж розпочинати терапію, необхідно визначити вміст креатинінази (при перевищенні норми у чотири рази статини не призначають) (ESC/EAS, 2019).

Переосмислення стратегії вторинної профілактики — цінність концепції застосування багатокomпонентних комбінацій або поліпілу



Професор Хозе Марія Кастеллано, науковий керівник дослідницького фонду федерації НМ госпіталів та наукової програми здоров'я серцево-судинної системи Університетської лікарні Монтепрінсіпе, Національний центр досліджень серцево-судинної системи імені Карла III (Мадрид, Іспанія), підкреслив, що актуальність поліпілу в часи персоналізованої медицини зумовлена

відсутністю позитивних зсувів у лікуванні пацієнтів із ССЗ, зокрема з ІХС та після ІМ, а також незадовільним контролем факторів ризику — АТ та ХС ЛПНЩ. Близько 55% хворих після ІМ мають рівень ХС ЛПНЩ, що перевищує цільовий.

Відповідно до клінічних рекомендацій, основною метою після перенесеного ІМ є контроль чинників ризику в межах вторинної профілактики. Обов'язковою умовою при цьому є дотримання здорового способу життя та приймання на постійній основі кардіопротекторних препаратів, що потребує прихильності до терапії (Castellano et al., 2017).

Приблизно 3 з 4 пацієнтів із хронічною патологією мають низький комплаєнс, тоді як недотримання лікувального режиму спричиняє негативний вплив на кількість госпіталізацій і смертність. Відповідно, це відбивається на прямих та непрямих витратах у сфері охорони здоров'я (Colantonio et al., 2019).

Загальний рівень прихильності до терапії через три місяці після виписки зі стаціонару становить лише 40%, що пояснює вкрай поганий контроль факторів ризику та вторинної профілактики. При цьому дотримання режиму лікування статинами залишається низьким: у межах первинної профілактики навіть $<40\%$, тоді як при вторинній, незважаючи на максимальні зусилля щодо інформування пацієнтів, показник залишається стабільним протягом останніх 10 років і становить близько 60%.

Існує прямий зв'язок між кількістю застосувань препаратів на день та прихильністю до лікування. Приймання чотирьох таблеток на добу зумовлює прихильність близько 50% (Claxton et al., 2001). Своєю чергою поліпіли за рахунок спрощення схеми терапії підвищують комплаєнс хворих, що покращує контроль факторів ризику, позитивно впливає на клінічні результати та супроводжується нижчими витратами.

Кореляцію між рівнем прихильності до вторинної профілактики та МАСЕ (як-то загальна смертність, інсульт, ІМ, коронарна реваскуляризація) у довготривалій перспективі оцінювали в когорті постінфарктних хворих ($n=4015$) та у групі вторинної профілактики атеросклерозу ($n=12\,976$) (Bansilal, Castellano, 2016). Через шість місяців після ІМ тільки 43% пацієнтів були повністю прихильні до іАПФ та статинів, 26% не дотримувалися рекомендацій, тоді як 31% демонстрували частковий комплаєнс. Через два роки після ІМ у хворих із повною прихильністю спостерігався майже на 30% нижчий ризик серйозних СС-подій.

Серед осіб з атеросклерозом через два роки після ІМ повний комплаєнс мав місце у 34%, що показали на 44% меншу ймовірність МАСЕ порівняно тими, хто зовсім (28%) або частково (38%) не дотримувався режиму лікування.

Прихильність пацієнтів до терапії комбінованим препаратом у межах вторинної профілактики ССЗ було вивчено в дослідженні FOCUS (Castellano et al., 2014). Загальний рівень комплаєнсу при лікуванні АСК, β -блокаторами, іАПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА), статинами у пацієнтів після ІМ ($n=2118$) становив 45-50%. При цьому чим більше таблеток приймав пацієнт, чим нижчу мав освіченість та чим більше факторів ризику — тим меншою виявилася прихильність до терапії. Через дев'ять місяців хворі групи поліпілу мали кращий комплаєнс порівняно з контрольною групою.

Результати метааналізу проспективних даних 3140 пацієнтів у шести країнах продемонстрували перевагу поліпілу порівняно зі звичайним лікуванням (Webster et al., 2016). На підставі отриманих даних ESC включило до настанов із ведення хворих на гострий ІМ рекомендацію щодо призначення поліпілу з метою поліпшення прихильності до терапії (ESC, 2017).

Вплив поліпілу на контроль факторів ризику ССЗ також вивчали у пацієнтів груп високого та дуже високого ризику протягом одного року спостереження (Castellano et al., 2019). Було встановлено, що на тлі лікування:

- рівень ХС ЛПНЩ знизився на 24,9 мг/дл (18,7%);
- вміст загального ХС зменшився на 59,3 мг/дл (24,3%);
- рівень тригліцеридів (ТГ) знизився на 72,7 мг/дл (30,7%).

При цьому було зафіксоване додаткове зниження ХС ЛПНЩ на 0,7 ммоль/л, САТ на 18,9 мм рт. ст. (12,8%), ДАТ — на 8,7 мм рт. ст. (9,7%).

Також застосування поліпілу в первинній та вторинній профілактиці ССЗ (n=50 045, вік — 40-75 років) було ефективним у запобіганні основним СС-подіям. Дотримання терапії виявилось високим, а кількість несприятливих подій — незначною. Таким чином, стратегія поліпіл — це дієвий інструмент у контролі факторів ризику ССЗ (Roshandel et al., 2019).

Терапевтичний шлях до бажаної мети: від якісного препарату до якісного лікування



Професорка кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, д. мед. н. Наталія Володимирівна Бездітко нагадала слухачам, що існують певні відмінності між оригінальними та генеричними засобами. Оригінальні препарати мають велику доказову базу, натомість є дорожчими за генерики. І якщо оригінальний засіб один, то його генерики можуть бути представлені у значній кількості. Критеріями якості генеричного препарату є:

- якість сировини;
- сертифікат якості GMP (належної виробничої практики);
- підтверджена біоеквівалентність оригінальному препарату;
- клінічні дослідження за участю певної кількості пацієнтів.

Генеричний препарат розувастатину Клівас виробляють із якісної сировини (використовують тільки перевірені субстанції) на заводі «Фарма Старт», який 2019 р. отримав європейський сертифікат GMP, що відкриває його препаратам вихід на ринок ЄС. На виробничому майданчику «Асіно» здійснюється швейцарський контроль якості на всіх етапах виробництва. До того ж компанія «Асіно» отримала акредитацію як незалежна лабораторія з контролю якості інших виробництв.

Важливе значення для біодоступності та, відповідно, клінічної ефективності лікарського засобу мають допоміжні речовини (наповнювачі, барвники, особливості покриття) та технологія виробництва, що можуть суттєво відрізнятися в оригінальних препаратах та різних генериків. Зокрема, швидкість абсорбції та біодоступність розувастатину кальцію можна змінювати за допомогою лугуючих речовин, що впливають на розчинність препарату в ШКТ та, відповідно, його всмоктуваність (Angelo, 2019).

Найбільш об'єктивний критерій якості генерика — доведена біоеквівалентність, дізнатися про яку можна у довіднику еквівалентності лікарських засобів «Rx index». Біоеквівалентність препарату Клівас (20 мг розувастатину) оригінальному засобу Крестор (20 мг розувастатину) підтверджена в клінічному дослідженні за участю здорових добровольців. Високий рівень еквівалентності Клівасу позначений у довіднику «Rx index» індексом В1. Проведені на ґрунті підтвердженої біоеквівалентності клінічні дослідження Клівасу підтвердили його високу ефективність у досягненні пацієнтами цільових рівнів ХС ЛПНЩ (Міщенко, 2016).

Таким чином, Клівас — ефективна статинотерпія швейцарської якості, що створює умови для високого комплаєнсу пацієнтів. Додатковим фактором прихильності хворих до лікування є соціальна програма «З турботою про співвітчизників» компанії «Асіно», що триває вже понад 15 років.

Дискусія

У межах заходу відбулася панельна дискусія, під час якої учасники обговорили нагальні питання призначення статинів.

? Чи можна призначати Триномію пацієнтам групи дуже високого ризику (які мають СС-ускладнення), і чи зумовлюватиме аторвастатин у дозі 20 мг належний гіполіпідемічний ефект?

Х.М. Кастелано: Близько 50% наших пацієнтів не досягають цільових рівнів ХС ЛПНЩ незважаючи на застосування високих доз аторвастатину та розувастатину. Водночас перехід на поліпіл Триномія після терапії іншими статинами (зокрема у високих дозах) дозволяє додатково знижувати вміст ХС ЛПНЩ та краще контролювати АТ (Castellano et al., 2019). Це можна пояснити відсутністю прихильності до попередньої терапії, отже, перехід на приймання однієї таблетки навіть із дозою аторвастатину 20 мг допомагає розв'язати цю проблему, хоча й не є панацеєю. Якщо потрібно ще більше покращити контроль ЛПНЩ, дозу аторвастатину можна збільшити.

В.Й. Целуйко: На жаль, статини у максимальній дозі призначають нечасто. При ініціації терапії лікарі підбирають дозування та сподіваються, що доза аторвастатину 20 мг буде оптимальною. Слід пам'ятати, що подвоєння дози статину зумовлює зниження рівня ХС ЛПНЩ не удвічі, а лише на 6%. Водночас застосування поліпілу Триномія, що містить 20 мг аторвастатину, сприяє зменшенню ХС ЛПНЩ на 7% більше, ніж аторвастатин у дозі 20 мг у вигляді монотерапії, що еквівалентно подвоєній дозі статинів (Gonzalez et al., 2019). Отже, при використанні Триномії, що містить 20 мг аторвастатину, можна очікувати гіполіпідемічний ефект, порівнянний із таким при застосуванні аторвастатину в дозі 40 мг.

? Коли потрібно призначати препарат Триномія після хірургічного втручання?

Х.М. Кастелано: Оскільки дози діючих речовин є фіксованими, може виникнути ситуація, що після хірургічного втручання пацієнт має припинити застосування хоча б однієї з них. У такому разі приймання Триномії слід перервати перед операцією, натомість застосовувати монотерапію потрібними препаратами, зокрема статинами. Використання Триномії можна відновити за відсутності протипоказань до компонентів.

В.Й. Целуйко: Триномію відмінюють на термін 5-7 діб перед великою операцією (насамперед на паренхіматозних органах) через наявність у її складі АСК, щоб не підвищувати ризик кровотеч.

? Що є важливішим для хворих на АГ, зокрема тих, що мають такі ускладнення, як ІХС: призначення препарату Триномія, до складу якого входить раміпріл, чи комбінованого антигіпертензивного лікування, монотерапії статинами та АСК?

О.А. Коваль: За даними ретроспективного аналізу, при застосуванні Триномії контроль АТ протягом 12 місяців лікування покращується від вихідного рівня 20,1 до 55,4%, тобто більш ніж удвічі. Проте, якщо йдеться про тяжку АГ, відзначу наступне: Триномія — не антигіпертензивний препарат, це єдиний в Україні серцево-судинний поліпіл, що контролює три фактори ризику одночасно, тому Триномію можна розглядати як базову терапію для пацієнтів з ІХС та АГ 1-2-го ст. При тяжкій АГ, залежно від віку пацієнта, до Триномії можна додати препарати інших груп (антагоністи кальцію, тiazидоподібні діуретики тощо) відповідно до рекомендацій щодо антигіпертензивної терапії. Таким чином, Триномія — варіант вибору для застосування в межах базового лікування.

? До складу Триномії входить АСК, яку не показано пацієнтам з АГ. Отже, чи доцільно застосовувати препарат у цій групі хворих?

О.А. Коваль: Триномія не є препаратом для лікування АГ. За наявності атеросклерозу та його високого ризику, а також АГ 1-го чи 2-го ст. є підстави призначити Триномію, але питання слід розглядати індивідуально.

В.Й. Целуйко: У межах первинної профілактики АСК може покращити прогноз у пацієнтів груп високого та дуже високого ризику, а також у хворих на ЦД, АГ і додаткових факторів ризику (наприклад, куріння),

навіть за відсутності атеросклеротичного ураження будь-якої локалізації, доцільним є призначення АСК та статинів, а отже, Триномії.

? Як застосування Триномії впливає на прихильність до терапії?

У.П. Черняга-Ройко: Якщо пацієнт із різних причин переходить на монотерапію, через якийсь час він звертається з проханням відновити лікування поліпілом, наголошуючи на зручності застосування однієї капсули 1 р/добу порівняно із застосуванням трьох та більше препаратів протягом дня. Відповідно до опитувальника TSQM-9 щодо задоволеності лікуванням, поліпіл не тільки ефективніший порівняно з монотерапією (75,02 та 67,55% відповідно), але й має суттєві переваги щодо зручності (80,51 і 60,85% відповідно), а також позитивно впливає на глобальну задоволеність пацієнтів лікуванням (77,35 та 71,19% відповідно) (Cosin-Sales et al., 2019).

? Яким чином лікарі-практики обрати найкращий генерик?

Н.В. Бездітко: Секретів багато, але лікарі-практики достатньо відкрити довідник «Rx index». Позначка В1 свідчить про найвищий рівень дослідження біоеквівалентності генеричного препарату.

? Після 50 років доцільно приймати статини на постійній основі чи у форматі циклічної терапії?

В.Й. Целуйко: Для статинів не передбачене переривчасте приймання, це є позитивною терапією.

? Чи можна приймати статини під час лікування COVID-19 та у постковідному періоді?

В.Й. Целуйко: Усі міжнародні рекомендації наголошують на необхідності безперервної статинотерапії у хворих на COVID-19.

О.А. Коваль: У постковідному періоді за показаннями дозу статинів може бути збільшено. Але на сьогодні немає консенсусу щодо призначення статинів саме для лікування COVID-19.

? Уявімо, що пацієнта, який потребує статинотерапії, госпіталізують із COVID-19 та відмінюють Триномію: який статин краще обрати?

О.А. Коваль: Я раджу розувастатин, оскільки серед статинів він має найбільший антитромботичний ефект, запобігає лейкоцит-опосередкованому та запальному тромбозу.

В.Й. Целуйко: Оскільки досліджень із цього приводу поки що немає, я раджу призначати аторвастатин або розувастатин індивідуально, щоб отримати найбільший ефект із найменшими побічними явищами.

? Віро Йосипівно, а чи приймаєте Ви особисто статини?

В.Й. Целуйко: На сьогодні у мене немає високого чи дуже високого ризику, але я лікар та викладач. І я наполягаю на необхідності призначення статинів для первинної профілактики. Пацієнти не віритимуть лікарям, якщо вони не будуть вірити самі. Отже — так, я приймаю статини, вірю у їх ефективність і доцільність застосування.

? Чи доцільно замінити статини на поліненасичені жирні кислоти омега-3/-6?

В.Й. Целуйко: У жодному разі! Якщо наявні високий рівень ТГ (>5 ммоль/л) і підозра на панкреатит, статини треба призначати з обережністю та обов'язково проводити обстеження підшлункової залози. Водночас є група хворих, що потребують одночасного призначення і статинів, і поліненасичених жирних кислот омега-3/-6.

Підготувала **Олександра Демецька**

Клівас

Час судинам працювати
без холестерину



Ефективно знижує
рівень ХС та ХСЛПНЦ¹

Висока якість
виробництва,
підтверджена
європейським GMP
сертифікатом²

Доступна терапія,
завдяки соціальній
програмі³

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Клівас.
Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЦ (ХС-ЛПНЦ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень.

Протипоказання. Перечутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищує верхню межу норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності та годування груддю, жінам репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в індиві-

дуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі крові; належність пацієнтів до монголоїдної раси; супутнє застосування фібрів.

Побічні реакції. Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астения. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Р.П. №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. Виробник: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, Київ, 6-р В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» (група швейцарської компанії АСІНО).

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1 – Розувастатин ефективно знижує рівень ХС ЛПНП (загальний ХС не є цільовим показником) і підвищує ХС ЛПВП.

Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152-60

2, 3 – Внутрішні файли компанії.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»,
Київ, 6-р Вацлава Гавела, 8, 03124
Компанія Acino Group, Швейцарія,
+38 044 281 2333
acino.ua

