

Роксера®

розувастатин

таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

аторвастатин



ВАЛАРОКС

розувастатин /валсартан



Роксера. Склад. 1 таблетка, вкриті 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 АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; 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. Роксери можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астения; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протейнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинінази, а також підвищення рівнів НbА1с. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі P450 1 цієї метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Аторис. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Склад.** 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія (первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпропротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань у складнень. **Противопоказання.** 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: гіперлікемія, гіполікемія, 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 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, 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, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендопатія. Загальні порушення: нездування, пірєксія, астения, 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, спричинене 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 ліпідів плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 або 9 блистерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарокс. Склад: 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ10. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Валсартан не притягує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II у руйнує брадикінін, відповідно, він не підвищує рівні брадикініну або речовини P1 малоімовірно, що він буде асоціюватися з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4-6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект – через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарокс показаний як замінна терапія артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозуваннях і які мають високий ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперхолестеринемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, 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; міопатія; супутній прийом циклоспору; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки, біларний цироз печінки або холестаза; одночасне застосування з аліскермом для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Дітям віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валароксу – 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валароксу повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Несприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короточасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідає такій при застосуванні пачебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, поліневропатія, втрата пам'яті, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астения. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в коробці. **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.

Статинотерапія: нові амбітні цілі, можливості та COVID-19

За матеріалами XXII Національного конгресу кардіологів України, 21-24 вересня

Наприкінці вересня в інноваційному поєднаному офлайн- та онлайн-форматі відбувся XXII Національний конгрес кардіологів України, який традиційно привернув увагу кардіологів і лікарів суміжних спеціальностей. Одним із ключових фокусів наукової програми заходу стала сучасна статинотерапія.



О.А. Коваль

Професор кафедри внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук Олена Акіндинівна Коваль у своїй доповіді представила слухачам нові дані щодо доказів можливостей статинотерапії у час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Відповідно до нових рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), виданих Європейським товариством кардіологів у 2021 р., для пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ССЗ і для хворих із цукровим діабетом (ЦД) та дуже високим ризиком (зі встановленим атеросклеротичним ССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) становить <1,4 ммоль/л (або зниження вихідного показника на ≥50%); для пацієнтів із ЦД віком >40 років і високим ризиком – 1,8 ммоль/л (або зниження вихідного показника на ≥50%). У вищезазначеному документі представлена навіть рекомендація для відносно здорових осіб віком >70 років з дуже високим і високим ризиком: цим популяціям слід підтримувати вміст ХС ЛПНЩ на рівні <1,4 ммоль/л і <1,8 ммоль/л відповідно або знижувати вихідний показник на ≥50%.

Отже, цілі стають все жорсткішими, однак, на жаль, частка пацієнтів, які досягають їх, не збільшується. Значна частина лікарів вважає такі цілі недосяжними та навіть не робить спроб їх досягнути, хоча за хорошої прихильності й успішної співпраці хворого з лікарем можливе поступове (покрокове) їх досягнення.

Доповідка також нагадала аудиторії про оновлені шкали SCORE – SCORE2 та SCORE2-OP (older persons, особи літнього віку), в яких для всіх рівнів ризику (розпочинаючи з низького) враховується не ХС ЛПНЩ, а весь атерогенний холестерин, окрім холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ). Для практичної діяльності це означає, що слід звертати увагу на препарати, здатні не лише знижувати ХС ЛПНЩ, а й підтримувати на належному рівні холестерин ліпопротеїнів високої щільності. Серед таких препаратів (здебільшого це потужні статини) на думку одразу спадає розувастатин. Однак іноді статинів недостатньо; на статинотерапію необхідно «нашарувати» додаткові засоби, наприклад езетиміб, фіbrates чи інклізіран.

Нові рекомендації з профілактики ССЗ також представили розподіл країн Європи відповідно до середнього рівня серцево-судинного ризику, згідно з яким Україна опинилася в зоні дуже високого ризику, що різко підвищує актуальність питання статинотерапії саме для вітчизняних лікарів і пацієнтів.

Як на сучасні погляди на статинотерапію вплинув COVID-19? Насамперед пандемія коронавірусної хвороби підтвердила наші знання щодо важливості плейотропних ефектів статинів. Так, відомо, що статинами притаманний неспецифічний (зниження вмісту С-реактивного білка, металопротеїназ 2 та 9, інтерлейкіну-6 і підвищення вмісту інтерлейкіну-10), а також специфічний (зниження рівня окиснених ЛПНЩ – основного антигену при прогресуванні атеросклерозу) ефект впливу на гуморальну імунну відповідь, а ще й здатність модулювати клітинну імунну відповідь. Властивість статинів знижувати вміст металопротеїназ дуже важлива, оскільки за будь-якої коронарної події концентрація останніх зростає. Маркер реперфузії міокарда після ревазуляризації MBG (myocardial blush grade) тісно пов'язаний з концентрацією металопротеїназ. Окрім того, статини як клас впливають на інтенсивність експресії молекул комплексу гістосумісності II типу на мембрані імунних клітин і таким чином безпосередньо залучені до активації Т-лімфоцитів і їхньої продукції інтерферону γ. Ще в 2000 р. професор Базельського університету (Швейцарія) В. Квак довів, що статини посилюють клітинну, в тому числі протівірусну, імунну відповідь.

Уже давно відомо, що запалення та тромбоз тісно пов'язані. За даними дослідження JUPITER, застосування розувастатину спричиняло зниження кількості випадків системних тромбоемболічних подій у пацієнтів з підвищеним рівнем С-реактивного білка. В метааналізі S. Kunutsor і співавт. (2017), у якому було проаналізовано результати 36 досліджень за участю >3 600 000 хворих, з'ясувалося, що застосування статинів асоціюється зі зниженням частоти венозних та артеріальних тромботичних подій. Під час

аналізу підгруп за видом статину виявилось, що максимальне зниження ризику забезпечував розувастатин (відношення ризиків 0,57).

Важливо, що статини зменшують вміст холестерину в мембранах клітин, що може запобігати проникненню вірусу SARS-CoV-2 до клітини, оскільки вірус використовує для цього т. зв. холестеринний механізм.

Отже, статини запобігають тромбозам і запаленню, генералізованому вірусному ендотеліиту. Крім того, деякі зі статинів демонструють навіть більше пригнічення особливо важливої у патогенезі COVID-19 металопротеїнази Mrp0, ніж інгібітори протеаз, що є можливим поясненням механізму пригнічення статинами реплікації вірусів.

Вплив статинів на перебіг COVID-19 широко вивчався різними дослідницькими групами. В початковому періоді результати схожих досліджень були суперечливими: одні автори отримали дані про відсутність впливу, інші – про позитивний вплив. Масштабне дослідження F. Ferrati та R.D. Santos (2021) продемонструвало таке: незважаючи на дані стосовно того, що низькі рівні загального холестерину асоціюються з несприятливим перебігом COVID-19, немає інформації, що застосування статинів може погіршити прогноз. Навпаки, ці ліки можуть пригнітити прозапальні та протромботичні механізми, що відрізняють тяжкий перебіг COVID-19. Показанням для відміни статинів може бути лише значне підвищення печінкових ферментів або рабдоміоліз.

Наразі триває дослідження INSPIRATION-S, присвячене порівнянню проміжних або стандартних доз антикоагулянтів і статинів із плацебо в пацієнтів з COVID-19, які лікуються у відділенні інтенсивної терапії. Відповідно до гіпотези авторів, статинотерапія сприятиме зниженню кількості венозних тромбоемболій, потреби в екстракорпоральній мембранній оксигенації та загальної смертності порівняно із плацебо.

Уже оприлюднених результатах індійського дослідження RESIST, до якого залучили госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 віком 40-75 років з оцінкою тяжкості перебігу COVID-19 за шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я на рівні 3-5 балів, були передбачені 4 групи допоміжного лікування: група аторвастатину (40 мг 1 р/добу), група ацетилсаліцилової кислоти (АСК, 75 мг 1 р/добу), група їхньої комбінації (аналогічні дози) та група контролю. За хворими спостерігали лише 10 днів, тому клінічних подій за такої нетривалій термін було дуже мало, що не дозволило зробити відповідних висновків. Однак у групі сумісного прийому аторвастатину й АСК спостерігалися достовірне зниження маркерів запалення, зокрема інтерлейкіну-6, а також чітка тенденція до зниження С-реактивного білка. Збільшення кількості небажаних побічних явищ на тлі аторвастатину зафіксовано не було.

Метааналіз ретроспективних обсерваційних досліджень, проведений А. Kollias і співавт. (2021), довів, що статинотерапія асоціювалася зі зниженням уточненого ризику смерті в госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 на 35% (порівняно із хворими, котрі не приймали статини). Аналогічного висновку дійшли й автори American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry: догоспітальне застосування статинів, у т. ч. у поєднанні з антигіпертензивною терапією, асоціювалося зі зниженням уточненого ризику смерті до 0,59. Для пацієнтів без ССЗ різниця не досягла рівня достовірності.

Під час обрання оптимального статину слід звернути увагу на лікарські взаємодії. Деяким препаратам притаманний потенціал взаємодії зі статинами, оскільки вони метаболізуються в системі цитохрому Р450; до таких препаратів належать, зокрема, кетоконазол, кларитроміцин, інгібітори вірусних протеаз, верапаміл, дилтіазем, амлодипін, аміодарон, ранолазин. Розувастатин властивий дуже низький потенціал взаємодії з іншими препаратами, оскільки він проходить лише мінімальний метаболізм у печінці. Внаслідок цього розувастатин практично не взаємодіє з антибіотиками, протигрибковими препаратами, блокаторами кальцієвих каналів, бета-блокаторами, цукрознижувальними засобами та нестероїдними протизапальними препаратами. Крім того, розувастатин притаманний мінімальний вплив на м'язову тканину та ферменти печінки.

Обираючи розувастатин, варто звернути увагу на якісні генерики, наприклад на препарат Роксера (фармацевтична компанія KRKA, Словенія). Ефективність та безпечність Роксери вивчені для всього спектра дозувань, у т. ч. для тих доз, які надзвичайно рідко зустрічаються серед статинів: 15 та 30 мг. Клінічні дослідження Роксери охоплюють >13 тис. пацієнтів із 8 країн. За даними дослідження ROSU-PATH (2005), на тлі лікування Роксерою очікуване зниження ризику інсульту становило 35%, інфаркту – 48%, смерті від ішемічної хвороби серця – 39%.

На завершення виступу Олена Акіндинівна надела два клінічні випадки із власної практики.

Клінічний випадок 1

Хворий К., 64 роки, має ЦД 1 типу; 2 роки тому переніс інфаркт міокарда з успішним первинним черезшкірним коронарним втручанням, захворів на COVID-19 з розвитком пневмонії, з приводу чого був госпіталізований до інфекційної лікарні. На жаль, на тлі лікування пневмонії глюкокортикоїдами й антибіотиками пацієнту відмінили розувастатин, який він постійно приймав після інфаркту міокарда. Після відміни розувастатину загальний холестерин одразу зріс до 7,86 ммоль/л, а ХС ЛПНЩ – до 5,51 ммоль/л, унаслідок чого різко збільшився ризик серцево-судинних подій у цього хворого. Наразі немає рекомендацій щодо припинення статинотерапії на тлі COVID-19.

Клінічний випадок 2

Хворий Є., 74 роки, 1,5 міс тому переніс аортокоронарне шунтування, має мультифокальний атеросклероз. Призначення Роксери в початковій дозі 20 мг дозволило досягти в цього пацієнта рівня ХС ЛПНЩ 1,21 ммоль/л. Цей клінічний випадок є достойною відповіддю тим скептикам, які вважають, що нові ліпідні цілі є недосяжними (особливо для генеричних статинів). У цього пацієнта вже через 1,5 міс застосування стартової дози Роксери було досягнуто цільового показника, а за потреби є ще можливість подальшого нарощування дози за допомогою широкої дозової лінійки цього препарату.

ВИСНОВКИ

- 1 Плейотропні властивості статинів можуть бути використані для зменшення неспецифічної гіперактивації запальної відповіді при COVID-19 та подолання подальших автоімунних розладів. Це має особливе значення сьогодні, коли лікарі мають справу не лише з гострою коронавірусною хворобою, а й з пролонгованим COVID-19, у т. ч. з тяжкими міокардитами, перикардитами та васкулітами.
- 2 Вплив статинів на зазначені механізми є саме модулюючим – пригнічення імунної відповіді відбувається винятково за наявності її гіперактивації.
- 3 Наразі немає жодних підстав для відміни терапії статинами при COVID-19. Якщо пацієнт отримує статини, слід продовжувати таке лікування; якщо хворому з COVID-19 та показаннями до статинотерапії їх досі не призначили, необхідно призначити.
- 4 В періоді реконвалесценції після COVID-19 статинотерапія дозволяє подолати залишковий прозапальний та протромботичний «шлейфи», тому доцільно якнайшвидше призначити чи поновити попередньо відмінену статинотерапію.
- 5 Оптимальним статином для реалізації сучасних амбітних цілей статинотерапії є розувастатин – потужний препарат з мінімальною кількістю лікарських взаємодій та побічних ефектів.
- 6 Препарат розувастатину Роксера (фармацевтична компанія KRKA, Словенія) добре вивчений у багатьох клінічних дослідженнях у 8 країнах, а додатково його перевагою є широкий вибір доз, що дозволяє максимально точно пристосувати статинотерапію до потреб пацієнта.

Підготувала Лариса Стрільчук

