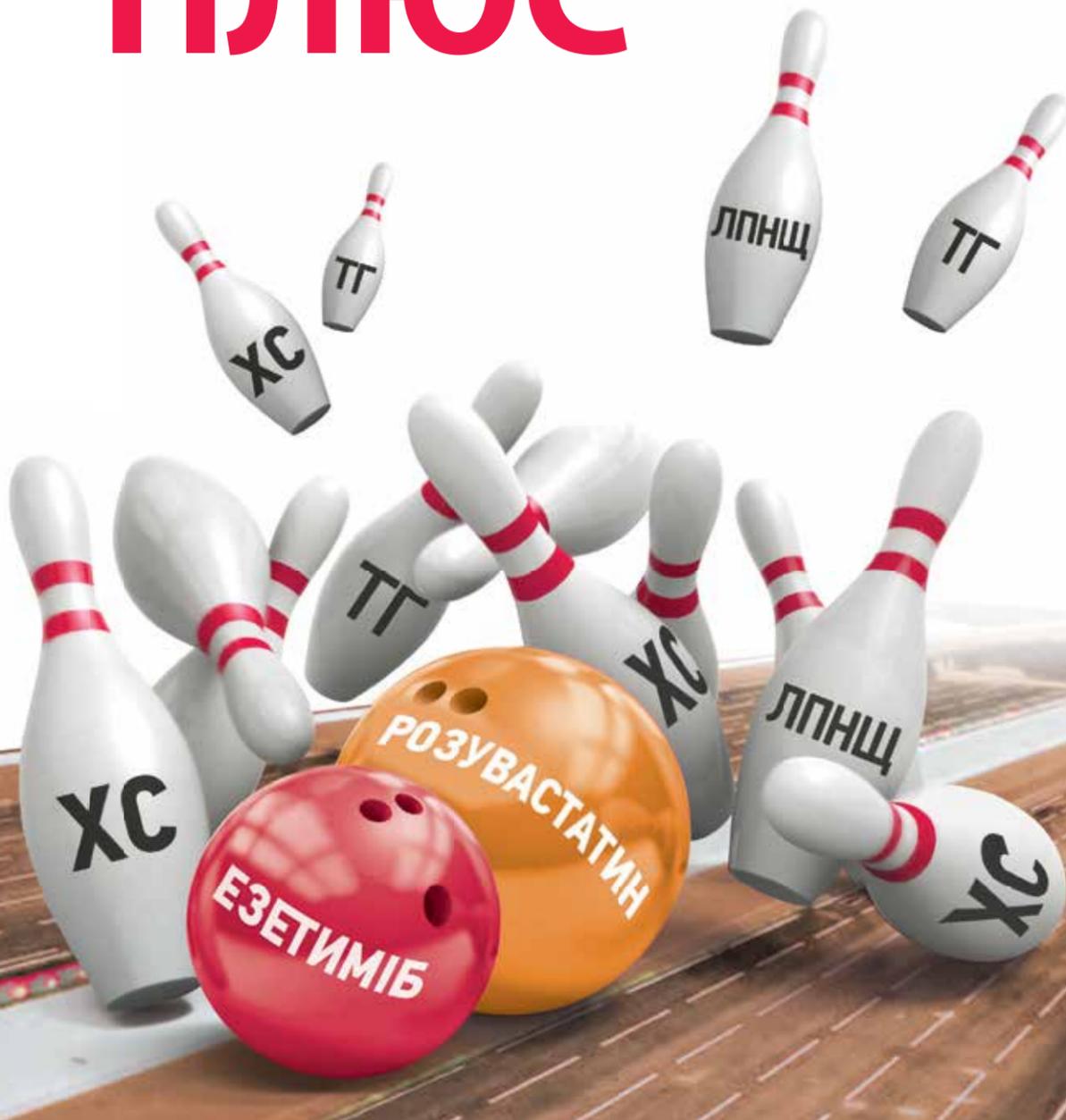


РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб

КАПСУЛИ



ПОДВІЙНИЙ¹ контроль холестерину

-  Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЦ, ніж подвоєння дози розувастатину*
-  У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЦ у порівнянні з розувастатином*
-  Додавання езетимібу до терапії статинами знижує ризик кардіоваскулярних подій**

1. European Heart Journal (2021) 42, 32273337, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530. ** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЦ — холестерин ліпопротеїни низької щільності.

РОЗУЛІП® ПЛЮС. 1 капсула містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг; або 1 таблетку розувастатину 20 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг. **Показання.** Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: • для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами; • заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація Розуліп® Плюс. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжке порушення функції нирок; міопатія; одночасне застосування циклоспорину; дитячий вік; вагітність, період годування груддю та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін***. Р.П. № UA/16808/01/01, № UA/16807/01/01. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС

*** Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Розувастатин і розувастатин/езетиміб у лікуванні гіперхолестеринемії

Дисліпідемія та атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ) є провідною причиною передчасної смерті в усьому світі (Bianconi V. et al., 2021). Гіперхолестеринемія – третій за поширеністю (після артеріальної гіпертензії та дієтологічних порушень) фактор кардіоваскулярного ризику в світі (Roth G.A. et al., 2020), а в низці європейських країн і, зокрема, в Польщі вона посідає перше місце. Актуальні дані свідчать, що 70% дорослого населення Польщі страждають на гіперхолестеринемію (Banach M. et al., 2023). Загалом дані Польщі як сусідньої східноєвропейської країни можна екстраполювати і на Україну.

Найефективніший підхід до первинної та вторинної профілактики АСССЗ – ліпідознижувальна терапія (ЛЗТ). ЛЗТ як захід первинної профілактики асоціюється зі зменшенням ризику смерті від усіх причин на 11%, кардіоваскулярної смерті – на 20%, гострого коронарного синдрому – на 38%, інсульту – на 17%, нестабільної ішемічної хвороби серця – на 25% та значущих кардіоваскулярних подій – на 26% (Yebo H.G. et al., 2019). У разі вторинної профілактики ЛЗТ спричиняє зниження ризику смерті від усіх причин на 22%, кардіоваскулярної смерті – на 31%, гострого коронарного синдрому – на 38%, потреби в коронарній ревазуляризації – на 44% і цереброваскулярних подій – на 25% (Ma W. et al., 2021). Водночас статинотерапія та комбінована ЛЗТ дуже добре переносяться: 93-95% пацієнтів лікуються без жодних проблем із безпекою (Banach M. et al., 2023).

Оптимальна ЛЗТ має три ключові принципи: якнайраніший початок (the earlier the better – що раніше, то краще), висока інтенсивність статинотерапії для зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (the lower the better – що нижче, то краще), застосування впродовж усього життя (the longer the better – що триваліше, то краще) (Banach M. et al., 2023).

Під час обрання засобу для ЛЗТ у більшості випадків доцільно надати перевагу найпотужнішій та найсучаснішій молекулі – розувастатину. Крім доведеної потужної гіполіпідемічної дії, розувастатину властиві й інші переваги: низький потенціал міжлікарських взаємодій (Egom E.E., Hafeez H., 2016; Azemawah V. et al., 2019; Climent E. et al., 2021), достовірне зменшення кількості нефатальних інсультів та інфарктів міокарда, зниження показників смертності від усіх причин і кардіоваскулярної смертності (Yebo H.G. et al., 2019), зменшення сумарного об'єму атероматозних бляшок (Kumar A. et al., 2020), вмісту С-реактивного білка (Ma Q. et al., 2016), сприятливий вплив на метаболічний профіль у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисліпідемією (Werida R. et al., 2021), покращення функції ендотелію, антиоксидантна дія, протидія проліферації гладком'язових клітин судин, протизапальний, а також антитромботичний ефект (Choudhary A. et al., 2023).

Препарат Розуліп (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) представлено в дозах 10 та 20 мг. Застосування Розуліпу в первинній та вторинній профілактиці АСССЗ дозволяє безпечно досягати рекомендованих цільових показників ХС ЛПНЩ. Слід зауважити, що Розуліп – не розувастатин кальцію (як більшість представлених на світовому фармацевтичному ринку розувастатинів), а розувастатин цинку.

Формули солі розувастатину

У формулах технологічного виробництва розувастатину переважно застосовують солі кальцію та цинку. Кальцієва сіль розувастатину використовується в медицині для лікування гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії та атеросклерозу.

Органи охорони здоров'я встановлюють суворі критерії якості для фармацевтично активних інгредієнтів. Деякі із цих критеріїв пов'язані з хімічною чистотою та стабільністю фармацевтично

активних інгредієнтів. Іншими офіційними вимогами є виробництво лікарського засобу задовільної якості та його відповідна стабільність. Такі критерії визначаються та публікуються у відповідних статтях фармакопей.

З огляду на різні рівні технології та формули, виробництво кальцієвої солі розувастатину, придатної для приготування лікарських засобів, є особливо складним процесом. Неочищений первинний продукт необхідно піддати подальшим стадіям очищення та кристалізації, щоб отримати кінцевий продукт, відповідний щодо чистоти та фізичних властивостей. Це важко виконувати в промислових масштабах, тож використання цих процесів часто призводить до значних втрат матеріалу і тому є неекономічним. Отже, основна проблема у виробництві кальцієвої солі розувастатину полягає в тому, що отриманий первинний продукт погано фільтрується і не може бути очищений легким способом.

Перевага формули цинкової солі розувастатину полягає в тому, що цинкову сіль високої якості можна одержати за допомогою простого процесу, який можливо легко масштабувати до промислового виробництва. Додаткова перевага цинкової солі розувастатину полягає в тому, що на неї легко впливати і попередня обробка первинного продукту для фармацевтичного складу не потребує подальших дій.

Важливо, що цинкова сіль розувастатину є стійкою до тепла та світла, а це є перевагою під час фармацевтичної обробки, зберігання препарату та під час використання як ліків. Розувастатин цинк є перспективним для широкого використання в лікуванні розладів ліпідного обміну, як-от гіперхолестеринемія, гіперліпопротеїнемія та атеросклероз (Pal Vago, Gyula Simig et al., 2007).

Відповідно до бази даних реальної клінічної практики ehealthme.com, ефективність розувастатину цинку оцінюють як високу / дуже високу 58,1% пацієнтів, а ефективність розувастатину кальцію – 57,04%. Натомість про відсутність ефекту статину повідомляли 1,47% хворих, які приймають розувастатин кальцію, і 1,12% пацієнтів, котрі застосовують розувастатин цинку. Топ-5 найчастіших побічних ефектів розувастатину кальцію при довготривалому використанні включають хронічну хворобу нирок, міалгію, ниркову недостатність, рабдоміоліз і втомлюваність, а розувастатину цинку – втомлюваність, міалгію, діарею, задишку та загальне нездужання. Отже, розувастатин кальцію може бути менш безпечним для сечовидільної системи та в аспекті рабдоміолізу – одного з найтяжчих ускладнень статинотерапії.

Комбінована терапія

У пацієнтів із високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком слід розпочинати ЛЗТ одразу з комбінованою терапією; бажано – із фіксованою комбінацією високоінтенсивних статинів з езетимібом (Ray K.K. et al., 2022; Banach M. et al., 2022). Європейським товариством кардіології та Європейським товариством атеросклерозу в своїх рекомендаціях з дисліпідемії надано пораду додавати езетиміб до лікування осіб із дисліпідемією, які не змогли досягти адекватного контролю за допомогою монотерапії статинами

(Mach F. et al., 2020). Метааналіз 14 досліджень виявив, що високоінтенсивна статинотерапія в поєднанні з езетимібом забезпечувала додаткове зниження ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією високоінтенсивними статинами на 14% і дозволяла більшій кількості хворих досягти цілей ХС ЛПНЩ (рис.) (Lee J. et al., 2021).

Дослідження RACING, яке включало 3780 учасників з АСССЗ, продемонструвало, що комбінація розувастатину в дозі 10 мг/добу й езетимібу забезпечувала досягнення цільового ХС ЛПНЩ на рівні <1,8 ммоль/л достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж монотерапія розувастатином у дозі 20 мг (72 проти 58%; $p < 0,0001$). Загалом у дослідженні RACING комбінація статину та езетимібу асоціювалася з нижчим ризиком досягнення комбінованої кінцевої точки, яка включала кардіоваскулярну смерть, інфаркт міокарда, потребу в коронарній ревазуляризації, госпіталізацію щодо серцевої недостатності чи нефатальний інсульт, ніж монотерапія статинами. Комбіноване лікування також забезпечувало нижчий ризик припинення лікування (0,85; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,94) та розвитку діабету (0,80; 95% ДІ 0,72-0,88) (Lee S.J. et al., 2023).

Переваги фіксованих комбінацій у формі твердих капсул

Нині у фармації широко застосовують технології, які дають змогу створювати вдосконалені форми лікарських препаратів. Такою є технологія застосування двох окремих таблеток, кожна з яких створена за своєю технологією, в одній капсулі. У тверді капсули можна вмещувати порошки, гранули, міні- / мікротаблетки або менші капсули – у більшу. Ці комбінації можуть містити кілька активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), щоб уникнути проблем несумісності, пов'язаних із певними препаратами. Меншу капсулу можна інкапсулювати в більшу, що дасть можливість ефективно розділити дві речовини та зберегти їхній синергетичний ефект. У такий спосіб вдається вирішити не тільки питання несумісності, а й утворення домішок через взаємодію АФІ, оскільки між препаратами немає контакту. Залежно від вимог до рецептури дві або більше активні речовини можна комбінувати у формі пелет, мікротаблеток або порошків. Ця комбінація надає пацієнтам можливість приймати препарат раз на добу, що сприяє поліпшенню прихильності до лікування. Ще одна перевага полягає в тому, що можна досягти комбінації різних параметрів профілю вивільнення (один препарат може бути у формі з негайним вивільненням, а інший – із модифікованим або кожен у складі комбінації може бути розроблений для вивільнення в різних ділянках шлунково-кишкового тракту). Це може бути досягнуто завдяки використанню декількох таблеток із різними покриттями для забезпечення кількох профілів вивільнення препарату. Використання міні- або мікротаблеток забезпечує вищу точність щодо варіації маси діючої речовини, а також можливість досягнення різних профілів її вивільнення (Diez et al., 2019; Bhat and Solanki, 2021).

Поєднаною комбінацією розувастатину цинку та езетимібу у формі твердих капсул є Розуліп Плюс (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина). Існують два варіанти дозування Розуліпу Плюс: розувастатин/езетиміб у дозах 10/10 і 20/10 мг. Наразі однозначно доведено, що застосування фіксованих комбінацій забезпечує кращу прихильність до лікування, ніж призначення двох діючих речовин окремо (Ma Y.B. et al., 2019). Крім того, фіксовані комбінації зменшують імовірність пропуску прийому препарату чи самовільно припинити його застосування, оскільки є зручнішими для пацієнта (Hennekens C.H., 2008). Це особливо важливо при хронічних хворобах і патологічних станах, які потребують лікування впродовж усього життя, як-от гіперхолестеринемія. Поєднана комбінація розувастатин/езетиміб ефективніше за подвоєння дози розувастатину знижує уміст загального холестерину та ХС ЛПНЩ у дорослих осіб із гіперхолестеринемією, а також дозволяє більшій частці пацієнтів досягти цільових показників, водночас не збільшуючи кількості побічних ефектів (Lamb Y.N., 2020). Наявність на фармацевтичному ринку України поєднаної комбінації розувастатин/езетиміб (Розуліп Плюс) розширює фармакотерапевтичний арсенал лікаря в боротьбі з проатерогенними дисліпідеміями.

Висновки

Через асоційовані з АСССЗ фатальні та тяжкі нефатальні ускладнення неадекватне лікування дисліпідемій є неприпустимим. Важливі аспекти терапії у цьому випадку – уникнення терапевтичної інерції, дотримання цільових показників відповідно до ризику та постійна освіта пацієнта з метою підтримки прихильності до лікування протягом усього життя (Banach M. et al., 2023). Для першої лінії ЛЗТ доцільно застосовувати високоінтенсивний статин, наприклад розувастатин цинку в дозі 10 або 20 мг (Розуліп), а в разі недосягнення цільових показників варто перейти на комбіноване лікування – розувастатин/езетиміб (Розуліп Плюс).

Підготувала Лариса Стрільчук

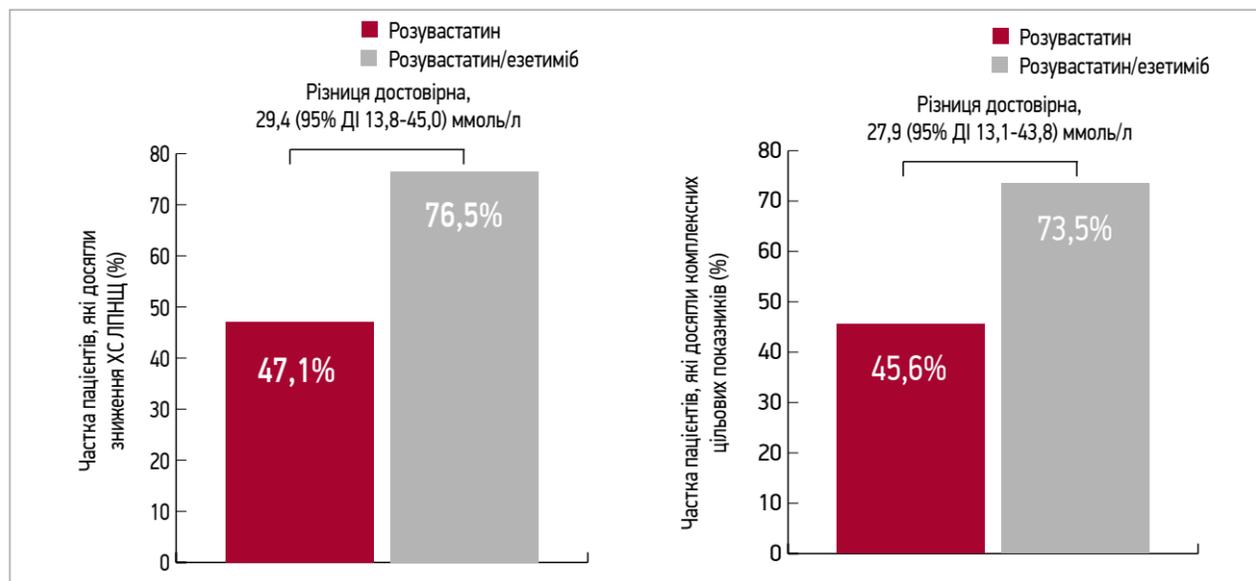


Рис. Порівняння монотерапії розувастатином і застосування комбінації розувастатин/езетиміб