



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2,3}

**3 сучасні молекули проти
2 основних факторів ризику
в 1 таблетці**



Роксипер®

розувастатин/периндоприл/індапамід
таблетки, вкриті плівковою оболонкою

10 мг/4 мг/1,25 мг 10 мг/4 мг/2,5 мг
20 мг/4 мг/1,25 мг 20 мг/4 мг/2,5 мг

НОВЕ*



1. Annual Report 2019. Krka, d. d., Novo mesto, 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38). 3. Krka: Company presentation [internet]. Krka, d. d., Novo mesto; 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. *у лінійці препаратів торгової марки КРКА на ринку України.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Роксипер (Roxiper®)

Склад: розувастатин (у вигляді кальцію розувастатину), периндоприлу терт-бутиламін та індапамід; 1 таблетка містить 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду, або 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду, або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні комбіновані засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10BX13. **Фармакологічні властивості.** Роксипер є комбінацією терт-бутиламінової солі периндоприлу - інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), індапаміду — хлорсульфонового діуретика та розувастатину — селективного та конкуруючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. Фармакологічні властивості обумовлюються властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов'язані з адитивною синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду. **Противпоказання.** Пов'язані з розувастатином: Підвищена чутливість до розувастатину. Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміаз у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансаміази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми. Міопатія. Спутний прийом циклоспорину. Вагітність та період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції. Пов'язані з периндоприлом: Гіперчутливість до периндоприлу або будь-якого іншого інгібітора АПФ. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. ІІ або ІІІ тримістр вагітності. Одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м2). Спутне застосування із сакубітрілом/валсартаном. Терапію препаратом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки. Пов'язані з індапамідом: Гіперчутливість до індапаміду або будь-якого іншого сульфонаміду. Печінкова енцефалопатія. Тяжка печінкова недостатність. Гіпокаліємія. Застосування у комбінації з неантиаритмічними

препаратами, що спричиняють тахікардію типу «пірует». Період годування груддю. Противпоказання для застосування лікарського засобу: Усі протипоказання, що пов'язані з кожним із компонентів, та підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Через недостатність відповідних терапевтичних даних Роксипер не слід застосовувати: пацієнтам на діалізі, пацієнтам з невилікуваною серцевою недостатністю. **Побічні реакції:** реакції гіперчутливості, запаморочення, головний біль, парестезія, споворення смаку, сонливість, неприємні смаки, периферична нейропатія, поліневроїт, втрата пам'яті інсулейт, можливо вторинний щодо надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком, виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності, риніт, еозинофілія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, цукровий діабет, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, розлади настрою та сну, сплутаність свідомості, депресія, погіршення зору, міопія, розмитий зір, вертиго, дзвін у вухах, прискорене серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, гіпотензія, васкуліт, феномен Рейно, кашель, задишка, бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювота, сухість у роті, панкреатит, гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця, свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, пурпура, гіпергідроз, реакція фоточутливості, пемфігоїд, погіршення спориазу, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, судоми м'язів, ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчачка, артралгія, міалгія, міопатія, рабдоміоліз, пошкодження сухожилля, імуносередкована некротична міопатія, ниркова недостатність, гематурія, еректильна дисфункція, гінекомастія, астенія, біль у грудях, нездування, периферичні набряки, ірекція, втома, підвищення рівня сечовини в плазмі крові, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, підвищення рівня білірубіну в плазмі крові, підвищення рівнів ферментів печінки, продовження інструкції: зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, підвищення рівня глюкози в плазмі крові, підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ, слабкість. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenia. За додатковою інформацією на території України звертатися: ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф.127, ПС 42 Телефон +38 (044) 354 26 68. **Повна інформація про лікарські засоби наведена в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.**

2021-0037050_Україна_04.2021



Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних препаратів високої якості.

Артеріальна гіпертензія із супутніми факторами ризику: як підвищити ефективність терапії?

За матеріалами конференції Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації «Міжнародний досвід у діагностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії» (21-23 травня 2021 року)

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найважливішим фактором ризику (ФР) загальної захворюваності та смертності у всьому світі. При цьому вона рідко виникає ізольовано, тож зазвичай асоційована з іншими визначальними ФР, що зумовлюють розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ). Про особливості антигіпертензивної терапії у межах первинної та вторинної профілактики серцево-судинних (СС) ускладнень у пацієнтів із супутніми ФР розповідає завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов.

АГ: наслідки та критерії ризику

Безпосередні наслідки підвищення артеріального тиску (АТ), яким необхідно запобігти, є «зляксіана» АГ, церебральний крововилив, гіпертрофія лівого шлуночка, хронічна хвороба нирок (ХХН), розшарування аорти тощо. З іншого боку, АГ є потужним ФР розвитку несприятливих подій, особливо за наявності прогресуючого атеросклерозу, а саме церебрального тромбозу, інфаркту міокарда (ІМ), проявів периферичного атеросклерозу.

Зазначені фактори, по суті, є основою підходу до оцінки ймовірності розвитку ускладнень АГ. Зокрема, відповідно до категорій 10-річного СС-ризик при АГ (загалом 30%, по 3% щорічно), дуже високу ймовірність ускладнень зумовлюють клінічні ознаки ССЗ, як-то ІМ, гострий коронарний синдром, ревааскуляризація міокарда, інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА), аневризма аорти, захворювання периферичних артерій, ознаки ССЗ при візуалізації (атеросклеротична бляшка $\geq 50\%$ при ангіографії або ультразвуковому дослідженні), цукровий діабет (ЦД) з органами ураженнями або виразними ФР (АГ, гіперхолестеринемією, тяжкою ХХН при швидкості клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²), а також загальний СС-ризик пацієнта за шкалою SCORE $\geq 10\%$.

Критеріями високого ризику є окремі виразні ФР, серед яких гіперхолестеринемія > 8 ммоль/л, АГ III ступеня, більшість інших осіб із ЦД, гіпертрофія лівого шлуночка внаслідок АГ, помірної ХХН (швидкість клубочкової фільтрації – 30-59 мл/хв/1,73 м²) та ризик за шкалою SCORE 5-10%. Водночас межа переходу в категорію дуже високого ризику є певною мірою формальною, тож лікар має бути обережним у трактуванні зазначених даних.

Пріоритети лікування

Вочевидь, різні «портрети» хворих із високим та дуже високим СС-ризиком визначають індивідуальні пріоритети лікування. Так, пацієнти з АГ III ступеня \pm ФР найбільше потребують зниження АТ до цільового рівня, тоді як за наявності АГ та множинних ФР, ураження органів мішеней або ЦД необхідними є зниження АТ та корекція ФР / ушкодження органів мішеней.

Загальновідомо, що подібне зниження АТ різною мірою впливає на профілактику ускладнень АГ. Зокрема, зниження АТ на 5-6 мм рт. ст. сприяє зменшенню ймовірності хронічної серцевої недостатності на 53%, інсульту – на 40%, ішемічної хвороби серця – на 16% (Weinberg, Jaf, 2013; Rahimi, 2020).

Якщо розглядати пацієнта з АГ та серцевою недостатністю, антигіпертензивна терапія має досить потужний ефект із точки зору зменшення проявів декомпенсації та профілактики її виникнення.

Із рівнем АТ дуже тісно пов'язані цереброваскулярні ускладнення. При цьому даний зв'язок простежується для різних вікових і гендерних груп, а також показників систолического та діастолічного АТ. Тож не випадково лікарськими засобами, які краще запобігають розвитку інсульту в осіб з АГ, є ті, що дещо знижують АТ у певній категорії пацієнтів. До того ж вкрай важливо, щоб хворі були прихильними до призначених препаратів, інакше терапія не матиме належного ефекту.

Вторинна профілактика

Проблема вторинної профілактики інсульту також тісно пов'язана зі зниженням АТ, при цьому необов'язково, щоб вихідні рівні були дуже високими.

Ризик інсульту стійко пов'язаний із показниками систолического й діастолічного АТ. Це співвідношення зберігається для первинної та вторинної профілактики інсульту – як ішемічного, так і геморагічного. У дослідженні PROGRESS, в якому оцінювали ефективність інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) периндоприлу щодо запобігання рецидивам інсульту, були отримані переконливі докази того, що зниження АТ у пацієнтів із вже наявним цереброваскулярним захворюванням (попередній інсульт або ТІА) також зменшує кількість випадків вторинного інсульту. Було показано, що гнучкий режим антигіпертензивної терапії, що включав іАПФ (периндоприл) і діуретик (індапамід), знижував частоту інсульту, серйозних коронарних та судинних подій на 28, 26 і 26% відповідно.

При цьому монотерапія периндоприлом майже не впливала на вторинну профілактику інсульту, на відміну від застосування комбінації іАПФ та діуретика, завдяки потужному антигіпертензивному ефекту: мало місце зниження АТ на 5/3 мм рт. ст.

у групі монотерапії порівняно з 12/5 – комбінованого лікування (Chalmers, 2003). Згідно з результатами дослідження PROGRESS, сумісне застосування периндоприлу та індапаміду виявилось найбільш ефективним у пацієнтів із перенесеним інсультом або ТІА.

Зниження ризику коронарних ускладнень є одним із пріоритетів ведення хворих на АГ загалом та тісно корелює з рівнями АТ. Але ефект профілактики коронарних ускладнень також може залежати від багатьох інших факторів. Найскрашшим свідченням цього стали результати багаточетрового рандомізованого контрольованого випробування ASCOT BP-LA (n=19 257, вік учасників – 40-79 років), мета якого полягала у порівнянні впливу комбінації атенололу з тiazидами й амлодипіну з периндоприлом на нефатальний ІМ та ішемічну хворобу серця, яка призводила до летальних наслідків, у пацієнтів із високим ризиком та додатковими ФР (Dahlöf et al., 2005). Дослідження достроково припинили, оскільки терапія, яка краще знижувала АТ (антагоніст кальцію та іАПФ), виявилася також ефективнішою щодо профілактики СС-ускладнень, ніж лікування, що гірше знижувало АТ (β-блокатор та діуретик). Водночас відмінності щодо ризику коронарних ускладнень не досягли значущого рівня. Було зазначено, що профілактика коронарних подій пов'язана не тільки зі зниженням АТ, але й іншими факторами, зокрема використанням у дослідженні аторвастатину в дозі 10 мг, що сприяв зменшенню ймовірності коронарних ускладнень на 36% порівняно із плацебо.

За даними іншого випробування, розувастатин по 10 мг достовірно ефективний для широкої когорти пацієнтів із помірним СС-ризиком (Rubba et al., 2009).

Отже, препаратами, що найбільш суттєво знижують ризик ІМ при м'якій АГ із додатковими атеросклеротичними ФР, є статини.

Первинна профілактика

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016), у межах первинної профілактики СС-ускладнень доцільними шляхами корекції ФР є:

1. Припинення куріння.
2. Дієта з обмеженням споживання насичених жирів та збільшенням – шльозернового хлібу, овочів, фруктів, риби.
3. Зниження ваги: індекс маси тіла – 20-25 кг/м², талія < 94 (у чоловіків), < 80 (у жінок).
4. АТ $< 140/90$ мм рт. ст.
5. Зменшення вмісту холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) до шльових рівнів (залежно від ступеня ризику).
6. Зниження концентрації глікованого гемоглобіну $< 7\%$ у пацієнтів із супутнім ЦД.

Роль статинів

Статини – це група ліпідознижувальних препаратів першого вибору за наявності гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії з переважним збільшенням вмісту ХС (Feliciano-Alfonso, 2013). Доцільність використання статинів у первинній профілактиці виникає тоді, коли у пацієнта, крім підвищеної концентрації ліпідів, наявний значний ризик за шкалою SCORE, яка також включає оцінку за рівнем АТ.

Якщо порівнювати підходи застосування статинів у первинній та вторинній профілактиці, то вони є різними. Адже у вторинній профілактиці в більшості випадків ліпідознижувальні засоби безумовно необхідні, якщо пацієнт переніс ішемічний інсульт або ІМ.

У разі призначення статинів у межах гіполіпідемічного лікування основним критерієм ефективності є рівні ХС ЛПНЩ. У вторинній профілактиці метою завжди є зниження цього показника на $\geq 50\%$ (в ідеалі до $< 1,4$ ммоль/л). У первинній профілактиці можливі різні варіанти (1,8-2,6 ммоль/л), що зазначені у рекомендаціях із ведення хворих на дисліпідемію ESC та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) (Mach et al., 2020). На сьогодні є докази того, що для кількох молекул статинів є докази сприятливого впливу на захворюваність та смертність внаслідок ССЗ. Однак розувастатин має певні характеристики фармакокінетичної та економічної ефективності, що роблять його привабливою молекулою, особливо для пацієнтів із високим СС-ризиком (Feliciano-Alfonso, 2013).

Перевагою молекули розувастатину є низький потенціал взаємодії з іншими препаратами (антибіотиками, протигрибковими



О.Й. Жарінов

препаратами, блокаторами кальцевих каналів, β-блокаторами, антидіабетичними, нестероїдними протизапальними засобами). Це вкрай важливо з огляду на те, що багато пацієнтів мають хронічні патології, а також перенесли COVID-19 та страждають від його наслідків.

Відповідно до результатів метааналізу впливу статинів на осіб із COVID-19, приймання препаратів даної групи асоційоване із покращенням прогнозу виживання при коронавірусній інфекції, зокрема зменшенням летальних випадків або тяжкого перебігу захворювання на 30% (Kow, Hasan, 2020). Отже, статини здатні забезпечувати подвійну протекцію в умовах пандемії.

До того ж, як відомо, розувастатин сприяє ефективному захисту від СС-ускладнень, зокрема зниженню ризику інсульту на 48%, інфаркту – на 54%, смерті – на 20% (Rideker et al., 2008).

Прихильність до терапії

Окремою проблемою при веденні хворих на АГ є прихильність до терапії, а саме наскільки ретельно та довго пацієнт виконуватиме призначення лікаря.

До факторів, від яких залежить дотримання режиму лікування, належать:

- особливості пацієнта (освіта, культура, мотивація дбати про власне здоров'я);
- якість та чіткість формулювання письмових рекомендацій лікаря;
- характеристика препаратів (ефективність, побічні ефекти, кратність приймання, зручність застосування, вартість);
- перебіг хвороби (гострий чи хронічний);
- система організації допомоги хворим.

Одним із найважливіших чинників, від яких залежить прихильність до фармакотерапії, є кількість призначених препаратів. Її збільшення погіршує комплаєнс пацієнта, та навпаки (Sleight et al., 2006; Сіренко, Міхеєва, 2010). Зокрема, на даний час існують фіксовані комбінації антигіпертензивних засобів та статинів, що дозволяє зменшити кількість ліків, які приймає хворий.

Роксипер – сучасне та просте лікування АГ і гіперліпідемії, що являє собою комбінацію трьох сучасних молекул, як-от іАПФ – периндоприлу терт-бутиламіну, діуретик – індапамід та розувастатин. Фармакологічні характеристики даного препарату зумовлені властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов'язані з адитивною синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду.

Розувастатин, периндоприл та індапамід у складі препарату представлені в різних дозуваннях (10/4/1,25; 10/8/2,5; 20/4/1,25; 20/8/2,5 відповідно). Це дозволяє індивідуалізувати лікування з огляду на домінуючі ризики / нагальні потреби пацієнта щодо антигіпертензивних компонентів або статину.

Отже, **Роксипер** впливає на два основні ФР – АГ та гіперліпідемію, тоді як проста схема лікування (1 таблетка один раз на добу) сприяє підвищенню комплаєнсу хворого та, відповідно, ефективності терапії.

Висновки

1. При антигіпертензивній терапії пріоритетними є зниження АТ та збільшення прихильності до лікування.
2. Некоореговані ФР зумовлюють потребу в додаткових заходах із первинної профілактики.
3. Важлива роль у первинній профілактиці належить статинотерапії з досягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ.
4. Можливість поєднання в одній лікарській формі двох антигіпертензивних препаратів та розувастатину є вельми привабливою.

Підготувала **Олександра Демецька**

