

Клівас: практичний досвід використання у різних клінічних ситуаціях

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною інвалідності та смертності в усьому світі. Ефективна профілактика, спрямована на запобігання розвитку як ССЗ у здорових осіб, так і серцево-судинних (СС) катастроф у кардіологічних хворих, є одним із основних завдань сучасної медицини. У рекомендаціях Американського коледжу кардіологів (ACC) та Американської асоціації серця (АНА) 2019 р. із первинної профілактики ССЗ основну увагу приділено первинній профілактиці у дорослих пацієнтів для зниження ризику розвитку саме атеросклеротичних ССЗ. Своєю чергою в оновленій настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) 2019 р. щодо менеджменту хворих на дисліпидемію з метою зниження СС-ризиків основними терапевтичними мішенями та задачами щодо профілактики ССЗ визначено, зокрема, корекцію рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Як відомо, препаратами першого вибору для досягнення вказаних цілей є статини, серед яких розувастатин посідає провідні позиції. На фармацевтичному ринку України представлено генеричний препарат розувастатину Клівас (ACINO) із підтвердженою біоеквівалентністю оригінальному розувастатину. Редакція ВД «Здоров'я України» збирала у даному матеріалі думки та практичний досвід застосування Клівасу в умовах реальної клінічної практики від провідних експертів.

Оригінальний розувастатин чи генерик: що обрати?



Наталія Володимирівна Бездітко, д. мед. н., професорка кафедри фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету МОЗ України (м. Харків), зауважила, що статини, або інгібітори ГМГ-КоА-редуктази на сьогодні є найпоширенішою і найбільш вивченою групою препаратів, які використовують для зниження рівня ХС ЛПНЩ, із доведеною здатністю знижувати кардіоваскулярну захворюваність і смертність (Toth, Vanach, 2019). До свого піввікового ювілею статини заслужили називатися «зірками» кардіологів як препарати, що здатні не лише модифікувати симптоми, але також впливати на прогноз ССЗ.

Хоча всі статини показали статистично значуще зниження ризику ССЗ і загальної смертності при первинній профілактиці, між окремими препаратами цієї фармакологічної групи є певні відмінності. Зокрема, низку переваг має розувастатин. В останніх метааналізах підтверджено такі ефекти препарату:

- потужну гіполіпідемічну дію у пацієнтів європейської та азійської раси (Zhang et al., 2020);
- ефективність при поєднанні ССЗ і цукрового діабету (ЦД) (Zhang et al., 2020);
- здатність знижувати ризик рецидивуючої венозної тромбемболії (Joseph, 2021; Wallace, 2017);
- вплив на запальні біомаркери і біомаркери згортання крові (Alemu Ashuro et al., 2021).

Окрім того, дослідження за участю понад 4,5 млн осіб, проведені у період пандемії COVID-19, продемонстрували здатність розувастатину достовірно знижувати ризик госпіталізації хворих (Israel et al., 2020).

Усі зазначені вище переваги розувастатину – це властивості його молекули. Своєю чергою клініцисти призначають хворим не молекули, а конкретні препарати, що відрізняються один від одного. На даний час на фармацевтичному ринку України представлено понад 20 препаратів розувастатину, які можна розділити на дві нерівні групи – оригінальний засіб і його копії (генерики). Слід зазначити, що генерики дешевші за оригінальні препарати. Тож у контексті терапії, яку слід проводити тривалий час (у разі статинів – пожиттєво), мрія лікаря і пацієнта – мати високоякісний генеричний засіб, який за клінічними характеристиками не поступається оригіналу.

Професорка наведе об'єктивні критерії якості генеричного препарату:

1. Якість сировини.
2. Технологія виробництва, що відповідає сучасним вимогам.
3. Біоеквівалентність оригінальному препарату.
4. Позитивні результати клінічних досліджень, отримані у певного контингенту пацієнтів.

З огляду на ці критерії розглянемо вітчизняний препарат Клівас (таблетки містять по 10 і 20 мг розувастатину), виробник – український завод лікарських засобів «Фарма Старт», що входить до складу швейцарської групи компаній «Асіно».

Вартість субстанції розувастатину для виробництва таблеток може відрізнятися у кілька разів, що свідчить про різницю у її якості. ТОВ «Фарма Старт» використовує виключно якісну і перевірену сировину, сертифікати про яку можна запросити у представництві компанії.

У 2019 р. завод «Фарма Старт» отримав європейський сертифікат GMP, який підтверджує, що всі етапи виробництва препаратів відповідають міжнародним стандартам, і дозволяє продукції компанії виходити на європейський фармринок. На даний час на виробничому майданчику АСІНО в Україні здійснюється швейцарський контроль якості на всіх етапах із використанням новітньої апаратури.

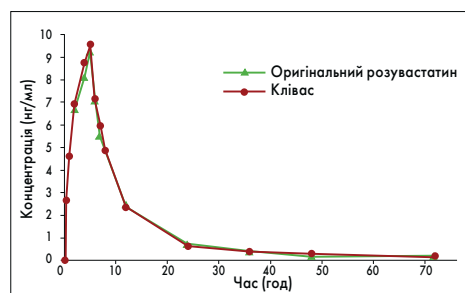
Для того щоб розувастатин міг вільно всмоктуватися з таблетки, вона повинна легко розпадатися, розчинятися у рідинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і без перешкод вивільняти діючу речовину. На цю функцію істотно впливають допоміжні речовини, які становлять більш як 90% від маси таблетки розувастатину. Аналогічне вивільнення діючої речовини розувастатину кальцію з оригінального препарату (Крестор) і Клівасу доведено у відповідному дослідженні.

Найважливішою характеристикою якості таблетованого генерика є його біодоступність та пов'язана з нею біоеквівалентність. Основні критерії біоеквівалентності – ступінь і швидкість всмоктання препарату, час досягнення його максимальної концентрації у крові та її значення. На ці показники суттєво впливають допоміжні речовини і технологія виробництва. За наявними міжнародними нормами, біоеквівалентність може вивчатися *in vivo* (за участю здорових добровольців) та *in vitro* (процедура біобіоеквівалентності тесту на розчинність). Допускається порівняння як з оригінальним препаратом, так і з генериками, що довели свою біоеквівалентність до оригіналу. Зрозуміло, що залежно від варіанта дослідження доказовість ступеня подібності генерика до оригіналу відрізняється. Про наявність біоеквівалентності та варіанти проведення дослідження можна дізнатися в загальнодоступному довіднику еквівалентності лікарських засобів «Rx index».

Біоеквівалентність Клівасу до оригінального розувастатину (Крестор) було підтверджено у клінічному дослідженні з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів за участю 20 здорових добровольців. Згідно з отриманими результатами, спостерігався повний збіг кривих залежності «концентрація – час» (рисунком).

Доведена біоеквівалентність із високим ступенем ймовірності дозволяє припускати, але не гарантує, аналогічну до оригіналу клінічну ефективність і безпеку генерика. Тому особливо цінним є проведене компанією «Фарма Старт» дослідження «Чисті судини», метою якого було вивчити ефективність переведення осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) з інших статинів (за їх недостатньої ефективності) на розувастатин (Клівас). У дослідженні взяли участь 435 лікарів та 9317 хворих на ІХС. Отримані результати підтвердили потужний ліпідознижувальний потенціал, хороший профіль безпеки і доцільність переходу пацієнтів з ІХС на лікування Клівасом (у разі неефективності попередньої статинотерапії) (Мищенко Л.А., 2016).

Таким чином, як вважає Н.В. Бездітко, Клівас – генеричний розувастатин високої якості за доступною ціною, що забезпечує ефективну терапію і комплексне лікування пацієнтів. Прихильність хворих до лікування підкріплюється стабільною соціальною програмою «З турботою про співвітчизників» компанії АСІНО в Україні, яка триває вже понад 15 років.



Рисунком. Зіставлені криві А та В залежності «концентрація – час» для препаратів розувастатину (середні арифметичні)

Ефективність гіполіпідемічної терапії: проблема реальна чи надумана?



Як засвідчив Володимир Миколайович Яворський, к. мед. н., кардіолог КНП «Консультаційно-діагностичний центр» Подільського району м. Києва, доказом для «статиноскептиків» того, що гіполіпідемічна терапія працює, є хоча б той факт, що випадків класичної стенокардії напруги, як за даними літератури, так і у власній практиці, наразі зустрічається значно менше, ніж 20-30 років тому. Відповідно до останніх рекомендацій щодо менеджменту осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС), частота стенокардії напруги спостерігається у менш ніж 15% хворих загальної когорти зі стабільними формами ІХС (ESC, 2020).

Та чи завжди призначене лікування статинами є дієвим, і взагалі, що означає поняття «ефективність статинотерапії»? Насправді, це відсоток пацієнтів, які досягли цільових показників ХС ЛПНЩ, від загальної кількості пролікованих хворих. Тому вислів видатного вітчизняного вченого, академіка, професора Г.В. Дзяка про те, що «непризначення статинів за показаннями є лікарською помилкою», на думку Володимира Миколайовича, слід доповнити: «Непризначення статинотерапії та відсутність контролю її ефективності є лікарською помилкою».

Чому це так актуально? Тому що лише третина пацієнтів, які приймають статини, досягають цільових норм ХС ЛПНЩ (ESC/EAS, 2019).

Також вельми актуальними є такі запитання: «Чому ефективність статинів у реальній клінічній практиці значно нижча, ніж вказана в офіційних інструкціях для медичного застосування лікарських засобів?», «Що найбільше впливає на ефективність гіполіпідемічної терапії, та які ще існують методи її покращення?»

Спершу розглянемо основні причини, що зумовлюють недостатню ефективність статинотерапії (Morales et al., 2018).

1. *Перша група причин* – це соціальні фактори та особливості психології пацієнта. Сюди можна віднести також економічні чинники, коли хворі не у змозі купувати потужні статини або приймати їх в адекватних дозах. Часто незадовільний комплекс пацієнтів асоційований із порушенням когнітивних функцій, які виникають внаслідок хронічної недостатності мозкового кровотоку.

2. *Друга група причин* пов'язана з лікарями. Ментальність пацієнта кардинально відрізняється від такої у клініциста. Існують багатотомні видання із вивчення психології споживачів різних товарів та послуг. Для пацієнта фраза лікаря, що статин потрібно приймати щоденно і постійно, часто означає, що препарат слід приймати, аж поки не закінчиться остання таблетка у придбаній упаковці. На думку спікера, краще вказувати дату проведення наступної ліпідограми, після якої вирішуватиметься питання корекції дози або потреби у комбінованій гіполіпідемічній терапії. Такий підхід забезпечує кращу ефективність, зокрема, завдяки ліпідознижувальному комплексу хворих.

3. *Третя група причин* пов'язана із супутніми генетично детермінованими патологіями. Це сімейні дисліпідемії та генетично детерміновані порушення ліпідного обміну, а також ЦД.

4. *Четверта група причин* полягає у проблемі розчинності статинів, зокрема розувастатину кальцію. Розчинність є одним із важливих параметрів для досягнення бажаної концентрації лікарського засобу в системному кровотоці для отримання необхідної фармакологічної відповіді. Якщо лікарські засоби погано розчинні у воді, то за такої ситуації часто потрібні вищі дози препаратів для досягнення терапевтичних концентрацій у плазмі після перорального прийому. Низька розчинність у воді є основною проблемою при розробці рецептур нових хімічних сполук. Покращення цього параметра забезпечується шляхом підбору оптимальних допоміжних речовин або зміни лікарської форми препарату.

Більшість ліків є слабкоослими або слабобузними, тож мають погану розчинність у воді. Існують біофармацевтична класифікація розчинності та всмоктуваності фармацевтичних препаратів Biopharmaceutical Classification System (BCS). Згідно із загальноприйнятною градацією, розувастатин кальцію є речовиною, яка погано розчиняється у воді та належить до другого класу BCS (Kamble, 2014).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Таким чином, швидкість абсорбції та біодоступність розувастатину кальцію залежать саме від допоміжних речовин, що входять до складу таблеток та здатні покращувати розчинність. При розробці препарату **Клівас** виробником багато уваги було приділено саме складу таблеток для забезпечення стабільності лікарського засобу протягом строку придатності, покращення його розчинності завдяки додаванню залужуючих агентів, а також поєднання з розчинним наповнювачем (манітом).

Залужувачі, які містяться в лікарському засобі **Клівас**, забезпечують кращу розчинність розувастатину кальцію. Зокрема, карбонат кальцію – природний, нетоксичний, екологічно чистий наповнювач, який гарно розчиняється в кислому середовищі та покращує розчинність діючої речовини у препараті, що в результаті має позитивний вплив на вивільнення діючої речовини лікарського засобу (Donnadío, 2020).

Окрім цього, карбонат кальцію запобігає гігроскопічності, що зумовлює твердість таблетки та стабільність діючої речовини протягом всього терміну придатності препарату. Тож склад **Клівасу** забезпечує високу біодоступність активної речовини, що підтверджено дослідженнями біоеквівалентності з оригінальний продуктом.

Яке це має клінічне значення? У згаданому вище відкритому проспективному дослідженні «Чисті судини» було продемонстровано, що на тлі терапії розувастатином компанії **ACINO** відсоток пацієнтів, які досягли цільових норм, був більшим, ніж при застосуванні розувастатинів інших виробників (Міщенко Л.А., 2016).

На завершення В.М. Яворський озвучив такі висновки:

1. При вивченні інструкції для медичного застосування лікарських засобів слід звертати увагу на допоміжні речовини. Краще використовувати ті препарати розувастатину кальцію, які містять у складі допоміжних речовин залужувачі. Розувастатин кальцію **Клівас** містить такі залужувачі.

2. Наявність ефективного залужувача дозволяє розраховувати на досягнення очікуваної біоеквівалентності та заявленої в інструкції для медичного застосування лікарського засобу гіполіпідемічної ефективності навіть у пацієнтів із коморбідною патологією та на тлі приймання інгібіторів протонної помпи.

3. При застосуванні препарату **Клівас** частка хворих, які досягли цільових норм, була достовірно більшою, ніж у разі лікування розувастатинами інших виробників.

Безпека застосування розувастатину: важливий аспект гіполіпідемічної терапії



Наталія Олександрівна Шурдюк, кардіолог КНП «Тячівська консультативна поліклініка», зазначає, що на сьогодні не виникає сумнівів у доцільності призначення статинів для первинної та вторинної профілактики кардіо- й цереброваскулярних захворювань (*рівень доказовості А*) (ACC/AHA, 2019; ESC/EAS, 2019). Проте у реальній клінічній практиці постає питання вибору безпечного статину та його оптимальної дози, щоб максимально дотримуватися співвідношення користі й ризику. В європейських рекомендаціях із лікування дисліпідемії цілий розділ присвятили безпеці статинів (ESC/EAS, 2019).

Побічна дія цієї групи препаратів із боку печінки оцінюється за активністю у плазмі крові аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), які на практиці використовують для визначення функціональних порушень печінки. Ці показники контролювалися у всіх клінічних дослідженнях статинів (Остроумова О.Д., 2017). На основі отриманих даних у європейських настановах чітко прописано:

- у разі підвищення рівня АЛТ більш ніж утричі лікування статинами протипоказане; також призначення статинів має обмеження при активній фазі захворювання печінки, міопатії та у разі вагітності;
- АЛТ необхідно контролювати через 8-12 тижнів після початку гіполіпідемічної терапії або корекції дози;
- після завершення підбору дози статину регулярний контроль АЛТ на час лікування не рекомендований і має виконуватися лише за наявності показань.

Слід зазначити, що підвищення рівня трансаміназ спостерігалось дуже рідко – у 0,5-2% пацієнтів, які приймали статини, і мало дозозалежний характер. Окрім того, помірне підвищення рівнів трансаміназ (від верхньої межі норми до трикратного значення) достовірно не пов'язане зі справжньою гепатотоксичністю чи порушенням функції печінки (Кочув Г.І., 2021).

Міопатія як побічний ефект терапії статинами – одна із найчастіших причин їх відміни. Ступінь виразності міопатії може варіювати від безсимптомного підвищення рівня креатинфосфокінази у крові до небезпечного для життя рабдоміолізу, тому варто пам'ятати про можливість її виникнення. Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень, на міалгію скаржаться приблизно 5-7% пацієнтів, які приймають статини. Рабдоміоліз є надзвичайно рідкісним, із частотою виникнення 0,44-0,54 випадку на 10 тис. осіб за рік (Драпкіна О.М. та співавт., 2015).

У 2020 р. на Всесвітньому кардіологічному конгресі відбулися великі ліпідні дебати. У висновках заходу задекларовано, що медикаментозне ураження печінки, пов'язане із прийманням статинів, зустрічається вкрай рідко (>2 випадків / 1 млн пацієнто-років), а при зіставленні результатів клінічних випробувань із 1993 по 2003 рр. відсоток хворих із м'язовою симптоматикою був таким самим, як у групі плацебо (ACC, 2020).

З огляду на те, що побічні ефекти статинів, зокрема ризик підвищення АЛТ та розвитку міопатії, дозозалежні, «ідеальним» статином є той, який забезпечує необхідне зниження рівня ХС ЛПНЩ у мінімальних дозах. При порівнянні статинів було продемонстровано, що найефективнішою молекулою цієї групи є розувастатин. Ефективність та безпека терапії розувастатином при зіставленні з іншими статинами добре вивчені у контрольованих клінічних дослідженнях, як-от COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR, що входять до програми GALAXY (Stalenhoef et al., 2005; Pitt et al., 2012; Schuster et al., 2004; Insull et al., 2007; Jones et al., 2014).

Наталія Олександрівна зауважила, що у власній клінічній практиці вона часто застосовує генеричний препарат розувастатину **Клівас** (ACINO), який продемонстрував повну біоеквівалентність оригінальному розувастатину і має відповідний профіль безпеки (Зупанець І.А. та співавт., 2021).

Прихильність пацієнта до терапії статинами як один із найважливіших критеріїв ефективності ліпідознижувальної терапії



Марія Іванівна Брокарська, кардіолог МЦ «Делека» (м. Житомир), підкреслила, що, згідно з даними офіційної статистики й ВООЗ, інфаркти та інсульту є проблемою не лише в Україні, але й у світі, при цьому їх частота зростає (особливо під час пандемії COVID-19). За її словами, у своїй практиці вона широко використовує статинотерапію розувастатином **Клівас** у середній добовій дозі

10-20 мг. Через чотири тижні лікування розувастатином майже у 80% пацієнтів спостерігається нормалізація показників ліпідного спектра як за рахунок зниження атерогенних фракцій, так і зростання ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Більшість хворих відзначають сприятливу переносимість розувастатину, що, безперечно, збільшує прихильність до лікування. Кількість зареєстрованих

побічних ефектів, переважно загального характеру (нудота, головний біль, слабкість), які не потребували відміни препаратів, становила 1,2% (Міщенко Л.А., 2016).

Стосовно безпеки розувастатину слід додати, що результати програми GALAXY (включає 29 досліджень за участю 170 тис. пацієнтів) із ретельним аналізом параметрів переносимості й безпеки дозволяють повністю закрити дискусію про безпеку розувастатину щодо печінки, нирок, міопатії та ризику розвитку рабдоміолізу. Це доведено даними масштабних випробувань розувастатину із твердими кінцевими точками (AURORA, CORONA, JUPITER), в яких протягом 2-5 років спостерігали за більш ніж 20 тис. пацієнтів, що отримували статинотерапію.

Важливими є також плейотропні ефекти розувастатину, як-от (Кочув Г.І., 2021):

- покращення функції ендотелію;
- протизапальна дія;
- антитромботичний вплив;
- імунomodulatory ефект;
- антиоксидантні властивості.

Додатковою зручністю та ще одним доказом оптимального профілю безпеки розувастатину, на думку М.І. Брокарської, є його можливість застосування у дітей після 10 років із первинною, сімейною гіперхолестеринемією та змішаною дисліпідемією.

Правила ефективної ліпідознижувальної терапії – особистий клінічний досвід

Перед призначенням того чи іншого статину необхідно оцінити ризик розвитку небезпечних СС-катастроф. Обов'язковою є корекція способу життя: пацієнтів слід переконувати кинути курити, не зловживати алкоголем, збільшувати фізичну активність при малорухомом способі життя, звести до мінімуму легкозасвоювані вуглеводи, особливо з гідрогенізованою пальмовою олією, зменшити споживання жирних сортів м'яса, контролювати глюкозу крові, щоб запобігти розвитку ангіопатії на етапі предіабету і ЦД, намагатися обмежити стресові ситуації, за наявності гіпотиреозу – досягти еутиреоїдного стану, нормалізувати роботу печінки.

Пацієнти дуже високого СС-ризикую потребують інтенсивної статинотерапії. Застосування розувастатину у дозі 20 мг дає можливість ефективного контролю ХС ЛПНЩ та зниження його рівня до цільового ($\leq 1,4$ ммоль/л) у хворих на ІХС (ESC, 2019).

Слід наголосити, що прихильність до лікування статинами в Україні дуже низька, але багато у чому залежить від клініциста. Якщо пацієнтові доступно пояснити про ризик виникнення у нього СС-катастрофи, ймовірність регулярного приймання препаратів збільшується. На жаль, часто сімейні лікарі та лікарі іншого фаху рекомендують короткотривале застосування статину курсами по 2-3 місяці, хоча науково доведено, що статинотерапія має бути постійною. Потім дуже важко переконати пацієнта, що потрібно продовжувати лікування, адже кожен чує те, що хоче чути, до того ж навряд чи у когось є бажання приймати ліки пожиттєво.

За словами Марії Іванівни, у своїй практиці вона неодноразово стикалася із хворими, які навіть після стентування через деякий час самовільно відміняли статини, що призводило до потреби в аортокоронарному шунтуванні через рік або пізніше. Багато пацієнтів, які лікуються по 10-15 років і є прихильними до постійного застосування **Клівасу**, шоразу на прийомі запитують: «Може вже щось відмінити?». Через ЗМІ багато людей отримують інформацію про значну кількість побічних ефектів та ридумують для себе сотні причин, чому не приймати статини.

Як зазначила лікарка, крім контролю ліпідограму у власній практиці вона використовує доплерографію судин брахіоцефальної зони для оцінки атеросклеротичного ураження, рівня атерогенності бляшок і переконалася, що регулярне приймання **Клівасу** в необхідній дозі сприяє регресу атеросклеротичних бляшок. Коли пацієнт бачить позитивні результати під час УЗД, це так само покращує комплаєнс.

Отже, збільшити прихильність до лікування статинами частково можуть як лікарі, так і свідомі пацієнти, які хочуть жити без інфарктів та інсультів.

До проблеми профілактики та лікування ССЗ: вибір оптимального генеричного статину



Вікторія Сергіївна Конькова, к. мед. н., завідувачка відділення гіпертензії та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), підкреслила, що хвороби серця залишаються провідною причиною смерті на планеті, проте ніколи ще вони не забирала так багато життів, як натеper. За даними ВООЗ, протягом останніх 20 років число випадків смерті від ССЗ зросло більш ніж на 2 млн і сьогодні на частку хвороб серця припадає 16% усіх летальних випадків у світі.

Таблиця. Зіставлення **Клівасу** та препарату порівняння за складом

Лікарські засоби		Клівас	Препарат порівняння
Діючі речовини		Розувастатин кальцію	Розувастатин кальцію
Допоміжні речовини	Наповнювач		Лактоза безводна
	Наповнювач	Маніт (E 421)	
	Деагрегант, покращує розчинність	Натрію кроскармелоза	
	Деагрегант		Целюлоза мікрокристалічна
	Залужувач	Кальцію карбонат	Відсутній
	Деагрегант		Кросповідон
	Наповнювач, деагрегант	Магнію стеарат	Магнію стеарат
	Залужувач	Натрію карбонат безводний	Відсутній
	Залужувач	Магнію гідроксид	Відсутній
Наповнювач (кварц)	Кремнію діоксид колоїдний водний	Кремнію діоксид колоїдний безводний	

Невтішні прогнози щодо зростання смертності від ССЗ на найближчі 10 років представлені АНА – до 2030 р. показник перевищить 23,5 млн.

Така статистика з усією очевидністю демонструє необхідність підвищення глобальної уваги до проблем профілактики та лікування ССЗ, посилення спрямованості на корекцію способу життя пацієнтів, боротьбу з курінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, абдомінальним ожирінням та інсулінорезистентністю.

Основою патогенетичного лікування атеросклерозу та його проявів є корекція дисліпідемії: зниження рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ. У пацієнтів із високим та дуже високим СС-ризиком цільові показники ліпідограма (ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ) можуть бути досягнуті за призначення розувастатину, що чинить потужний і швидкий ліпідознижувальний ефект. Встановлено, що вже у початковій дозі 10 мг/добу розувастатин знижує ХС ЛПНЩ на 46%, а в добовій дозі 20 мг – більш ніж на 52% (Міщенко Л.А., 2016). У численних дослідженнях (зокрема, Ogiun, METEOR, ASTEROID, SATURN, REVERSAL) показано позитивний вплив розувастатину на регрес атеросклеротичного процесу в коронарних і сонних артеріях, а також кардіоваскулярну захворюваність і смертність (Auroga, CORONA, JUPITER, LUNAR). Отримані дані випробувань продемонстрували переваги молекули розувастатину перед іншими статинами.

На даний час на фармринку представлено велика кількість генеричних препаратів із молекулою розувастатину. Рациональний вибір лікарем-практиком конкретного статину завжди ґрунтується на низці факторів, що характеризують лікарський засіб: ефективності, доступності, безпеці. Цим вимогам, як вже було зазначено, відповідає генеричний препарат розувастатину **Клівас** (ACINO).

Ще одним вагомим аргументом на користь раціональної заміни оригінального, але дорогого (або іншого генеричного) розувастатину на **Клівас** є той факт, що даний препарат включений у довідник еквівалентності лікарських засобів «Rx index». У цьому виданні представлено понад 100 генеричних препаратів із діючою речовиною розувастатину, однак серед них лише деякі мають дані з біоеквівалентності. Водночас зазначено, що за результатами проведеного клінічного дослідження з вивчення біоеквівалентності **Клівас** (20 мг) має код В 1.1. Таким чином, на підставі аналізу фармакокінетичних і фармакоеконічних показників **Клівас** є ефективним і безпечним генериком, що відповідає усім вимогам біоеквівалентності до оригінального препарату та доступнішим у ціновому сегменті.

В.С. Конькова зазначила, що прогноз і якість життя пацієнта із ССЗ залежить від його прихильності до лікування. Тому для клініциста дуже важливо досягти довірчих стосунків із хворим та переконати у необхідності тривалого приймання статинів, оскільки гіполіпідемічний ефект настає не відразу, а припинення лікування знову призведе до дисліпідемії, прогресування атеросклерозу і підвищення ризику СС-ускладнень. На допомогу лікареві-практику постійно діє соціальна підтримка для українського пацієнта, яку проводить в аптечній мережі компанія ACINO: за купівлі упаковки препарату **Клівас** пацієнт отримує додатково 10 днів безкоштовного лікування, що забезпечує підвищення прихильності до терапії статинами.

Наявність двох доз (10 та 20 мг) забезпечує можливість індивідуалізувати ліпідознижувальну терапію, уникнути небажаних побічних ефектів при оптимально підбраному, ефективному дозуванні розувастатину. Довіра до препарату як у лікаря, так і в пацієнта підсилює швейцарська якість сировини, яка використовується для виробництва препарату **Клівас**.

Таким чином, призначаючи якісний, із доведеною біоеквівалентністю, ефективний, безпечний і при цьому доступний генеричний препарат **Клівас** в індивідуально підбраній дозі, лікар може бути впевнений у досягненні цілей профілактики атеросклерозу, активному догляді й захисті кожного пацієнта від можливих ускладнень ССЗ.

Застосування **Клівасу** при хронічній хворобі нирок



Як зауважила **Олена Валеріївна Ковальчук**, к. мед. н., доцентка кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, хронічна хвороба нирок (ХХН) має різноманітну етіологію, але зрештою призводить до розвитку ССЗ. Незважаючи на хронічний та підступний перебіг ХХН, смертність даної когорти пацієнтів частіше зумовлена СС-ускладненнями, а не розвитком кінцевої стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН). Дисліпідемія є одним із ключових зв'язувальних механізмів між розвитком ХХН та ССЗ, та її лікування – серед ключових напрямів у лікуванні коморбідних хвороб. До останнього часу взаємозв'язок дисліпідемії та ХХН був досить дискусійним. Вічне запитання: що первинно, а що вторинно – дисліпідемія призводить до прогресування ХХН, чи дисліпідемія є наслідком прогресування ХХН?

Згідно з останніми рекомендаціями ESC/EAS (2019), для покращення прогнозу, тривалості та якості життя пацієнтів необхідно проводити гіполіпідемічну терапію всім хворим відповідно до групи ризику. Всі пацієнти із ХХН 3-ї стадії, у котрих швидкість клубочкової фільтрації становить 60–30 мл/хв/1,73м², відносяться до групи високого або дуже високого ризику СС-ускладнень; такі хворі мають отримувати ефективну статинотерапію зі зниженням ЛПНЩ до 1,8 та 1,4 ммоль/л відповідно або більш ніж на 50% від вихідного рівня.

Крім того, у рекомендаціях ESC/EAS (2019) вказано, що найефективнішою молекулою статинів є розувастатин. У відомих дослідженнях (STELLAR, RADAR, CORALL, PULSAR, MERCURY-1) було доведено ефективніше зниження ХС ЛПНЩ на тлі застосування розувастатину порівняно з іншими статинами (аторвастатином, правастатином) та безпеку використання даної молекули.

Маштабним дослідженням, яке привернуло увагу більшості науковців та лікарів щодо ефективності розувастатину, було JUPITER (2010 р., n=17795, тривалість – два роки). У пацієнтів із помірною ХХН, які отримували 20 мг розувастатину, спостерігалось зниження на 45% ризику інфаркту міокарда, інсульту, госпіталізації із приводу нестабільної стенокардії, кардіоваскулярної та загальної смертності на 44%. Ці результати стали поштовхом для введення у настанови з лікування осіб із ССЗ, ЦД та ХХН рекомендацій із застосування розувастатину і дало змогу ефективніше й безпечніше лікувати дані категорії хворих. Статинотерапія у пацієнтів із ХХН протипоказана лише тим хворим, які знаходяться на діалізі або після трансплантації нирок.

Візрцем вітчизняної статинотерапії є **Клівас**. За словами О.В. Ковальчук, саме його вона обирає для своїх пацієнтів із ССЗ. Виробництво **Клівасу** повністю відповідає стандартам якості європейської GMP.

Безпека **Клівасу** пов'язана, зокрема, із будовою молекули розувастатину – вона гідрофільна з мінімальним метаболізмом у печінці та надзвичайно низьким ризиком взаємодій з іншими ліками. Також команда компанії ACINO створила ефективний соціальний проєкт – програму підтримки пацієнтів. Усі ці фактори загалом вплинули на те, що хворі стали прихильнішими до терапії **Клівасом** і тому краще досягають цільових рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ. А гарантія швейцарської якості препарату від компанії ACINO надає ще більше впевненості в якості й безпеці застосування **Клівасу**.

Клівас і зниження ризику венозних тромбозів



Кардіолог КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр», к. мед. н. **Вікторія Кравчук** нагадала, що венозний тромбоз – гостре захворювання, яке розвивається внаслідок посилення згортання крові у просвіті вени. Якщо тромботичний процес локалізований у глибоких венах нижньої кінцівки, клубових венах або нижній порожнистій вені, виникає небезпека появи тромбоемболії легеневої артерії. Тромботичні ураження глибоких та поверхневих вен діагностують у 10–20% населення (Li, Zhang, 2014). Венозний тромбоз є третьою за поширеністю причиною загальної смертності та найчастішою причиною лікарняної летальності (Heit et al., 2002). Приблизно 10–15% випадків тромбозів глибоких вен ускладнюються флотажною голівкою тромба, а у 37% із них розвивається тромбоемболія легеневої артерії (Діценко С.М., 2010).

Упровадження останнього десятиліття активно проводять дослідження з використанням плейотропних ефектів статинів для профілактики венозних тромбозів (Nguyen et al., 2013). З'ясовано, що їх протизапальні, антигромабітарні, антиромботичні, кардіо- та нейропротекторні властивості розвиваються незалежно від інтенсивності зниження рівня ХС ЛПНЩ (Wang et al., 2013).

Із 2000 р. розпочалися дослідження впливу статинів на зниження ризику розвитку венозного тромбозу (Khemasuan et al., 2011). Цей протективний механізм дії статинів пов'язаний із їх протизапальною дією, оскільки однією з причин виникнення венозних тромбозів є активація протизапальних факторів, а також зі зниженням агрегації тромбоцитів, коагуляції та покращенням ендотеліальної функції (Undas, 2014; Wang et al., 2013). У 2008 р. були опубліковані результати одного із наймасштабніших рандомізованих контрольованих випробувань – JUPITER, мета якого полягала у визначенні ефективності розувастатину щодо первинної профілактики СС-катастроф. У субаналізі цього дослідження було показано, що застосування розувастатину в добовій дозі 20 мг знижувало ризик розвитку венозного тромбозу на 43% порівняно із плацебо.

У березні 2021 р. були оприлюднені результати об'єднаного аналізу рандомізованих контрольованих досліджень NOPE-3 та JUPITER. Їх метою було вивчення зв'язку між прийманням розувастатину та ризиком появи венозного тромбозу. За даними метааналізу цих випробувань було встановлено, що застосування розувастатину асоційоване зі значним пропорційним зменшенням імовірності венозного тромбозу на 47%, а його ефект послідовний як за наявністю, так і за відсутністю у пацієнтів клінічних факторів ризику, пов'язаних із розвитком венозного тромбозу.

Новим захворюванням, перебіг якого поєднується із виникненням венозних тромбозів, є COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2. Тромботичні події, переважно емболії легеневої артерії, трапляються приблизно у третині пацієнтів і пов'язані з тяжким перебігом патології та підвищеною смертністю (Lu et al., 2021).

Х.Ж. Zhang et al. (2020) виявили потенційне зниження смертності від усіх причин у пацієнтів із COVID-19, які отримували терапію статинами. У ретроспективному дослідженні, проведеному в Китаї, найкращі результати продемонстрували аторвастатин та розувастатин за рахунок профілінолітичної та антикоагулянтної дії. Саме ці статини можна використовувати разом із противірусними препаратами без ризику розвитку рабдоміолізу.

Вікторія Вікторівна поділилася, що у своїй практиці серед статинів найчастіше обирає розувастатин **Клівас** як ефективну статинотерапію, якості якої вона довіряє. Препарат довів свою ефективність у межах профілактики та для регресу наявного венозного тромбозу, а також зменшення кількості його рецидивів за рахунок виразних плейотропних ефектів.

Розгляд клінічного випадку



Сергій Володимирович Романенко, к. мед. н., кардіолог МЦ «Техномед» (м. Дніпро) зазначив, що однією з поширених у клінічній практиці проблем при лікуванні дисліпідемії в пацієнтів високого / дуже високого ризику залишається недосягнення ними цільових рівнів ХС ЛПНЩ навіть за умови застосування статинотерапії високої інтенсивності. Розглянути можливі шляхи розв'язання цієї проблеми дозволяє клінічний приклад із власної практики лікаря.

Пацієнт М., 63 роки. Два місяці тому переніс планове стентування коронарних артерій та отримувє 40 мг/добу аторвастатину. В результаті статинотерапії у хворого виявлене зниження ХС ЛПНЩ із 3,2 до 1,7 ммоль/л, що становить близько 47% від вихідного рівня та є цілком відповідним для молекули й дози застосовуваного статину. Разом із тим, обидві первинні цілі, сформульовані в діючих рекомендаціях ESC/EAS (2019) щодо лікування дисліпідемії (зниження ХС ЛПНЩ більш ніж на 50% від початкового та менш ніж 1,4 ммоль/л), залишаються не досягнутими.

Розв'язати цю проблему можна у декілька способів, як-то:

- ескалація аторвастатина до максимальної дози;
- перехід на інший статин;
- комбінована гіполіпідемічна терапія (додавання езетимібу).

Щодо останнього варіанта – пацієнт, імовірно, не є наразі кандидатом для комбінованої терапії, оскільки у настанові ESC/EAS (2019) такий підхід не рекомендований до вичерпання всіх можливостей статинотерапії. Крім того, призначення додаткового препарату може негативно вплинути на прихильність до терапії – як унаслідок збільшення вартості лікування, так і за рахунок розширення поліфармації, і без того значущої у хворого на ІХС після коронарного стентування. Подвоєння дози аторвастатину також не видається оптимальним рішенням, з урахуванням відомого та універсального для статинів «правила 6%», згідно з яким навіть при застосуванні максимальної дози аторвастатину неможливо досягти цільового ХС ЛПНЩ.

Найбільш прийнятним кроком видається перехід із 40 мг аторвастатину на розувастатин у еквівалентній дозі 20 мг. Така тактика ґрунтується як на результатах рандомізованих клінічних випробувань, так і на даних реєстрів реальної клінічної практики. Так, у дослідженні CORALL (2005) розувастатин був достовірно ефективнішим за аторвастатин у популяції хворих на ЦД, які досягли зниження ХС ЛПНЩ до 54% vs 48% від вихідного рівня (p<0,05). Подібні результати були отримані в масштабному метааналізі VOYAGER (2010), за даними якого ліпідознижувальний ефект 20 мг розувастатину був зрівняним із 80 мг аторвастатину та статистично значуще переважав останній у дозі 40 мг (p<0,001). Оприлюднені S.J. Lewis et al. (2016) результати реальної клінічної практики продемонстрували додаткове зниження ХС ЛПНЩ на 21% при переводі пацієнтів високого ризику з 40 мг аторвастатину на 20 мг розувастатину.

Тож, як вважає С.В. Романенко, у наведеному клінічному прикладі найбільш прийнятним шляхом подальшого лікування є перехід пацієнта на 20 мг розувастатину з можливістю подальшого титрування дози або додавання езетимібу за потреби.

Таким чином, генеричний препарат розувастатину **Клівас** (ACINO) є одним із найчастіше і очікує призначуваному статином серед українських лікарів. Це зумовлено доведеною біоеквівалентністю до оригінального розувастатину, високою ефективністю та прийнятним профілем безпеки. Крім того, довіру як лікаря, так і пацієнта **Клівас** здобув за рахунок високої швейцарської якості сировини та належних стандартів виробництва, які підтверджені європейським сертифікатом GMP.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

UA-CLIV-PUB-092021-067

Клівас

Час судинам працювати
без холестерину



ВЕЛИКА УПАКОВКА
НОВИНКА
90
таблеток

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. **Фармакологічна група.** Гіполіплідні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С03А А01. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоєним 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. Печерно-жовтяця або розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення трансаміноз трансаміназ мезодості етіології та будь-яке підвищення трансаміноз у сироватці крові, що втрачіть переважне значення між норми (ВНМ); тяжкі порушення функції нирок (кіренс креатиніну < 30 мл/хв); меполія; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності та годування груддю; жіноча репродуктивної віку, що не застосовують належні засоби контрацепції; Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку меполії/рабдоміолізу. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кіренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотироз; наявність в індиві-

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

Біобіт реакції. Завдяки слабкій та тимчасовій. Головокружіння, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астения. **Категорія відношу.** 3а рещетком.
ВЛД №14 / 12971/01/01, №14 / 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 розширення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
¹ – Розувастатин ефективно знижує рівень ХС ЛПНЦ (загальний ХС не є цільовим показником) і підвищує ХС ЛПВЛ.
Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Bozetto 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

