



КРКА
в медицине
и фармации

Роксера®

*Клиническое подтверждение
эффективности розувастатина КРКА
в лечении гиперлипидемии с акцентом
на дополнительные дозировки*





За 60 лет своей деятельности компания КРКА из небольшой фармацевтической лаборатории выросла в одну из ведущих компаний-производителей дженериков в мире. Инновационные дженериковые препараты компании КРКА, обладающие дополнительными преимуществами, разработаны на основании собственного ноу-хау. Использование новых технологий производства действующих веществ и лекарственных форм обеспечивает качества препаратов, выгодно отличающие продукцию фирмы КРКА от изделий конкурентов. КРКА разрабатывает новые лекарственные формы (таблетки, диспергируемые в полости рта, таблетки с пролонгированным высвобождением, капсулы, содержащие пеллеты, и т. д.), способствующие упрощению приема и обеспечивающие новые способы применения лекарственных препаратов. В процессе планирования ассортимента препаратов большое внимание уделяется наиболее распространенным в современном мире заболеваниям. Для нужд основных своих потребителей – докторов и пациентов, КРКА предоставляет широкий выбор различных объемов упаковки, дозировок и фиксированных комбинаций препаратов. Терапевтическая эквивалентность препаратов компании КРКА оригинальным препаратам доказана результатами исследований биоэквивалентности *in vivo*.

КРКА проводит международные интервенционные клинические исследования (INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY), дающие ответы на различные вопросы. В неинтервенционных клинических исследованиях проводится мониторинг пациентов в ежедневной клинической практике. Отбор пациентов, метод лечения, выбор препарата и способ его применения, дизайн исследования и способ проведения мониторинга в этих исследованиях ничем не отличаются от установленного способа лечения. Результаты исследований, проведенных при участии более 250.000 пациентов из 27 стран мира, подтверждают эффективность и безопасность препаратов компании КРКА у широкого круга пациентов. Эти результаты документированы, проанализированы и опубликованы в международных медицинских журналах, и уже в течение десятилетий способствуют укреплению доверия профессиональной общественности и пациентов к препаратам, производимым компанией КРКА.

Широкий опыт, полученный нами на основании собственных клинических исследований, представлен в сборнике научных докладов «КРКА в медицине и фармации». Перед Вами переиздание избранных статей данного сборника. Мы надеемся, что это издание послужит еще одним элементом добавленной ценности продукции компании КРКА.

Бреда Барбич-Жагар
Медицинский директор и

главный редактор сборника «КРКА в медицине и фармации»





Клиническое подтверждение эффективности розувастатина КРКА в лечении гиперлипидемии с акцентом на дополнительные дозировки

Сания Брус

Ключевые слова

Сердечно-сосудистые заболевания, холестерин ЛПНП, розувастатин, широкий спектр дозировок

Аннотация

Гиперлипидемия сопряжена с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди различных видов превентивной терапии наиболее убедительные доказательства, подтверждающие значимость агрессивного снижения уровня липидов в ходе рандомизированных контролируемых исследований, были получены в пользу статинов. Клинические исследования показали, что даже небольшое снижение холестерина ЛПНП имеет важный клинический эффект. В связи с этим международные рекомендации настаивают на максимально возможном снижении уровня холестерина в крови при лечении гиперлипидемии. Несмотря на очевидные доказательства, говорящие в пользу лечения статинами, эти препараты до сих пор используются не в полной мере, о чем свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования, включая исследование EUROASPIRE III. Чтобы решить эту проблему, КРКА предлагает широкий выбор дозировок розувастатина, включая две дополнительные дозировки 15 мг и 30 мг. Они дают возможность врачам скорректировать лечение, исходя из потребностей каждого отдельного пациента, а пациентам – достичь целевых уровней липидов крови. Клинический опыт компании КРКА, включая данные текущего исследования ROSU-PATH, свидетельствует в пользу применения дополнительных дозировок в ежедневной практике.

Введение

Связь между уровнем холестерина и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) была установлена более 100 лет назад, когда немецкий патолог Р. Виршоу заметил, что у людей, умерших вследствие окклюзионных заболеваний сосудов, таких как инфаркт миокарда, стенки артерий были утолщены и содержали холестерин. Однако, данная связь была фактически подтверждена только в 1950-х годах, когда было опубликовано Фрамингемское исследование и некоторые другие популяционные исследования¹. В настоящее время гиперлипидемия широко распространена и ассоциирована с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний².

Среди различных видов превентивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний наиболее убедительные доказательства, подтверждающие значимость агрессивного снижения уровня липидов в ходе рандомизированных контролируемых исследований, были получены, в частности, в пользу статинов². Риск развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) был снижен как у пациентов с ИБС (вторичная профилактика), так и у пациентов





без ИБС (первичная профилактика)³⁻⁶. Не менее важным фактором является то, что терапия статинами редко приводит к развитию нежелательных реакций, что также подтверждено в исследовании по защите сердца – HPS (Heart Protection Study)⁴. На текущий момент исследование HPS является крупнейшим пятилетним плацебо-контролируемым исследованием и, с точки зрения общего числа пациенто-лет в период последующего наблюдения, одно из крупнейших рандомизированных клинических исследований до сих пор^{1, 4}.

Клинические исследования показали, что даже незначительное снижение холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) имеет важный клинический эффект⁷. Каждый процент снижения уровня ХС-ЛПНП в большинстве случаев сокращает относительный риск развития ИБС приблизительно на 1%⁸. В рамках нескольких последних исследований рассматривалось влияние терапии, проводимой в строгом соответствии с рекомендациями, на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению терапией, фактически существующей в общей клинической практике, и была подтверждена важная роль соблюдения рекомендаций для снижении заболеваемости и смертности^{9, 10}.

Проблемы в терапии гиперлипидемии

Несмотря на применение доказанных на протяжении десятилетий методов лечения, уровень заболеваемости ССЗ остается высоким, и ССЗ до сих пор являются основной причиной смерти во всем мире^{2, 11}. Как показано в исследовании EUROASPIRE III и других эпидемиологических исследованиях, более половины всех пациентов с коронарной болезнью, и четверо из пяти пациентов с высоким риском развития данных заболеваний не достигают целевого уровня липидов^{12, 13}.

Различные национальные и международные рекомендации признают, что статины обычно назначаются в минимальной дозе, которая, как правило, не увеличивается для достижения терапевтических целей^{7, 14-16}. Кроме того, пациенты редко придерживаются схемы лечения на протяжении длительного времени, при этом треть или более пациентов прекращает лечение статинами в течение года. Как следствие, пациенты не достигают максимальной пользы от данной превентивной стратегии¹³. У таких пациентов риск развития и/или прогрессирования ССЗ остается высоким, несмотря на полученное лечение.

Последние редакции национальных и международных рекомендаций по дислипидемии пытаются преодолеть эти проблемы с разных сторон. Для классификации пациентов вводится большее число категорий риска, при этом особый упор делается на первичную профилактику ССЗ, которой отдается предпочтение перед вторичной профилактикой, которая проводится уже после развития ССЗ. Пациенты во вторичной профилактике или с высоким риском развития ССЗ должны получать еще более интенсивную терапию; в Европейских рекомендациях (выпущенных Европейским обществом кардиологов – ЕОК) показаны более низкие целевые уровни липидов по сравнению с предыдущими изданиями. Ориентир «чем ниже, тем лучше» звучит все настойчивей с выходом каждой новой редакции. Американские рекомендации (выпущенные Американским колледжем кардиологии и Американской ассоциацией кардиологов) делают акцент на аторвастатин и розувастатин как на два мощных статина, способных обеспечить необходимую высокоинтенсивную терапию. Кроме того, аторвастатин и розувастатин обладают уникальными свойствами, которые могут снизить уровень ХС-ЛПНП более чем на 50% и способствуют не только замедлению развития атеросклероза, но и его регрессу^{17, 18}. Однако для достижения таких результатов необходимо лечение более высокими дозами.

Достижение целевых уровней липидов

Статины традиционно доступны в четырех дозировках, как правило 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг, за исключением розувастатина, который доступен в дозировках от 5 до 40 мг. С учетом



того, что большинство пациентов принимают две минимальные дозировки, а врачи не стремятся их повышать, существует необходимость в большем количестве промежуточных дозировок. Таблетки розувастатина в дозировках 15 мг и 30 мг – это две новые дозировки розувастатина, впервые введенные КРКА для оптимальной и эффективной гиполипидемической терапии (оцениваемой с учетом снижения уровня ХС-ЛПНП, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), повышения холестерина ЛПВП (ХС-ЛПВП)) и улучшения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью специфических плеiotропных эффектов данных молекул. Широкий спектр дозировок розувастатина позволяет скорректировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями пациента и, в итоге, повысить вероятность достижения целевых уровней липидов.

Розувастатин обеспечивает наибольшее число связей с ГМГ-КоА редуктазой по сравнению с другими статинами. Его системное действие является дозозависимым во всем спектре дозировок от 10 до 80 мг. Влияние возраста, пола или времени приема препарата (утро или вечер), на фармакокинетику розувастатина не отмечено. C_{max} и AUC_{0-t} розувастатина являются линейными в зависимости от дозы. Установление дозозависимости показывает, что процессы, отвечающие за абсорбцию и распределение розувастатина, не изменяются в диапазоне доз от 10 до 80 мг¹⁹. Розувастатин дозозависимо и предсказуемо снижает уровень ХС-ЛПНП, ОХ и ТГ и повышает уровень ХС-ЛПВП²⁰.

Хотя дозозависимое снижение уровней атерогенных липидов наблюдалось при применении всех статинов, влияние увеличения дозы не было полностью изучено до проведения мета-анализа (на основании данных отдельных пациентов) 32 258 пациентов (57% считались пациентами с высоким риском) для сравнения эффективности розувастатина, аторвастатина и симвастатина, который свидетельствует о том, что удвоение дозировки статинов связано с дополнительным снижением ХС-ЛПНП на 4–6%²⁰.

Рандомизированное клиническое исследование включило 477 пациентов (исходный уровень ХС-ЛПНП 4,1–6,5 ммоль/л), которые вначале проходили лечение розувастатином в стартовой дозировке в течение 12 недель. Для пациентов, не достигших целевого уровня липидов, исходная дозировка была увеличена до максимальной суточной дозировки в течение следующих дополнительных 40 недель. Средняя исследуемая дозировка составила 13,8 мг и привела к снижению уровня ХС-ЛПНП в среднем на 48%²¹.

Помимо благотворного липидснижающего эффекта, розувастатин обладает так называемым дозозависимым (усиливающимся с повышением дозы) плеiotропным эффектом, который приводит к хорошим клиническим результатам²². Путем ингибирования ГМГ-КоА редуктазы статины также препятствуют синтезу изопrenoидов, которые являются важными липидными фрагментами внутриклеточных сигнальных молекул. Таким образом, они могут оказывать холестерин-независимый, или плеiotропный, эффект. Недавние исследования показали, что статины могут играть важную роль в течении заболеваний, не зависящих от уровня холестерина²³.

Значительное количество экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о благоприятном воздействии розувастатина на функцию эндотелия, окисленные ХС-ЛПНП, воспалительные процессы, стабильность атеросклеротической бляшки, ремодуляцию сосудов, гемостаз, сердечную мышцу и компоненты нервной системы. Агрессивная терапия розувастатином (40 мг/день) приводит к регрессу развития атеросклероза не только благодаря снижению уровня липидов, а также, например, к улучшению функции эндотелия, антиоксидантным свойствам, ремодуляции сосудов, противовоспалительному и иммуномодулирующему действию, а также стабилизации атеросклеротической бляшки²².





Особое внимание было уделено высокочувствительному С-реактивному белку, воспалительному биомаркеру, связанному с существенным повышением риска инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий и внезапной сердечной смерти, даже у внешне здоровых людей с низким уровнем ХС-ЛПНП. В рамках клинического исследования с участием 17 802 пациентов с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка > 2 мг/л и ХС-ЛПНП $< 3,4$ ммоль/л розувастатин способствовал существенному снижению частоты крупных сердечно-сосудистых событий на 44%, инфаркта миокарда – на 54%, инсульта – на 48%, реваскуляризации артерий – на 46% и смерти от всех причин на – 20%⁶. На основании данных результатов показания для применения розувастатина были расширены, и к ним была отнесена первичная профилактика ССЗ.

В соответствии с результатами опубликованных клинических исследований и мета-анализов клиническая эффективность дозы 15 мг и 30 мг является прогнозируемой в интервале дозировок розувастатина, уже утвержденных и занявших свое место на рынке. Для того чтобы собрать реальные клинические доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность широкого спектра доз розувастатина, включая 15 и 30 мг, КРКА провела несколько клинических исследований с препаратом Роксера^А. Нами получены результаты двух пострегистрационных исследований эффективности и безопасности, проведенных с участием 6878 пациентов, а также международное клиническое исследование (ROSU-PATH) целью которого является оценка эффективности и безопасности повышения дозы розувастатина при лечении гиперлипидемии. На момент написания настоящей статьи исследование ROSU-PATH все еще продолжается, поэтому в данной статье представлен промежуточный анализ результатов.

Эффективность и безопасность широкого спектра дозировок розувастатина КРКА, включая 15 и 30 мг, в гиполипидемической терапии

Было проведено два пострегистрационных исследования эффективности и безопасности титрации дозировки розувастатина КРКА при лечении гиперлипидемии – одно в Словении и одно в Словакии. Целью обоих исследований являлась оценка не только общей эффективности и безопасности розувастатина КРКА, но также эффективность и безопасность отдельных доз препарата, включая дозы 15 и 30 мг в обычной клинической практике^{24, 25}.

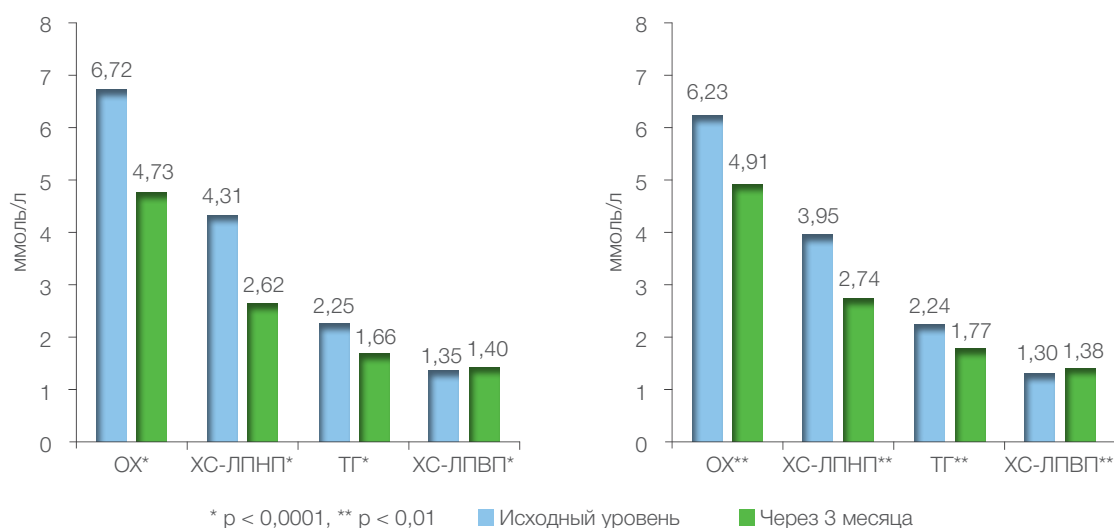
В исследовании принимали участие 6366 пациентов из Словении и 512 пациентов из Словакии. В обеих странах мониторинг пациентов продолжался 3 месяца.

В исследования были включены пациенты с гиперлипидемией обоих полов, возрастом старше 18 лет с первичной гиперхолестеринемией, смешанной гиперлипидемией (типа IIb) или с семейной гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, у которых наблюдалось отсутствие адекватной реакции на диету и другие нефармакологические меры.

Оба исследования доказали эффективность и безопасность повышения дозы розувастатина КРКА, включая применение дозировок 15 и 30 мг, при лечении гиперлипидемии. К концу исследования уровни ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ были статистически значимо снижены, а уровень ХС-ЛПВП повысился. Результаты двух исследований были аналогичны:

- В исследовании, проводимом в Словении, при средней дозе 17,3 мг среднее снижение составило: ОХ – на 29,6%, ХС-ЛПНП – на 39,2%, ТГ – на 26%, при этом ХС-ЛПВП повысился на 3,7%.
- В исследовании, проводимом в Словакии, при средней дозе 19,3 мг среднее снижение составило: ОХ – на 21,2%, ХС-ЛПНП – на 30,6%, ТГ – на 21%, при этом ХС-ЛПВП повысился на 6,2%.

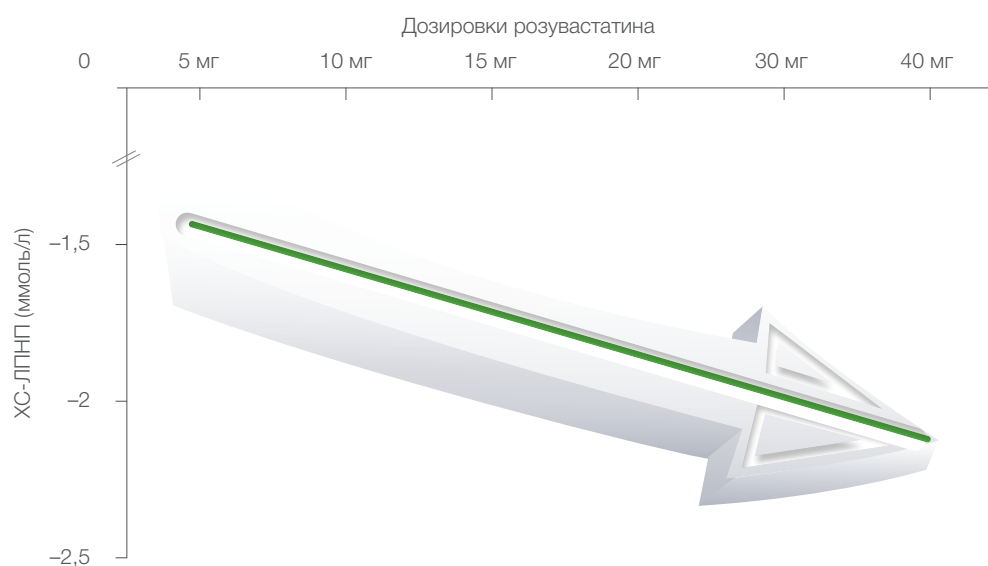
^А Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Роксера, Росвера, Сорваста). Препарат может быть доступен не во всех странах.



ОХ – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин ЛПНП, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин ЛПВП

Рисунок 1. Клинический эффект (средние значения изменения липидных параметров) розувастатина КРКА в ходе исследования, проводимого в Словении (слева) и в Словакии (справа).

Была установлена линейная зависимость между дозировкой и снижением уровня ХС-ЛПНП (рисунок 2).



Коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,1171$ (асимптотический доверительный интервал: 0,0888 – 1,465)

Рисунок 2. Среднее снижение ХС-ЛПНП в зависимости от дозировки розувастатина КРКА.

В обоих исследованиях общий результат лечения розувастатином КРКА получил оценку «очень успешно» при достижении целевого уровня ХС-ЛПНП (ХС-ЛПНП $\leq 2,99$ ммоль/л в первичной профилактике или ХС-ЛПНП $\leq 2,49$ ммоль/л во вторичной профилактике), «успешно», если уровень ХС-ЛПНП был снижен более чем на 10%, но целевые значения не были достигнуты, или «не успешно», если уровень ХС-ЛПНП был снижен менее чем на 10% или изменения по сравнению с исходным уровнем ХС-ЛПНП отсутствовали.

- В исследовании, проводимом в Словении, общая клиническая эффективность розувастатина КРКА была оценена «очень успешно» или «успешно» в 96% случаев.
- В исследовании, проводимом в Словакии, результаты лечения у 92% пациентов были оценены «очень успешно» или «успешно».



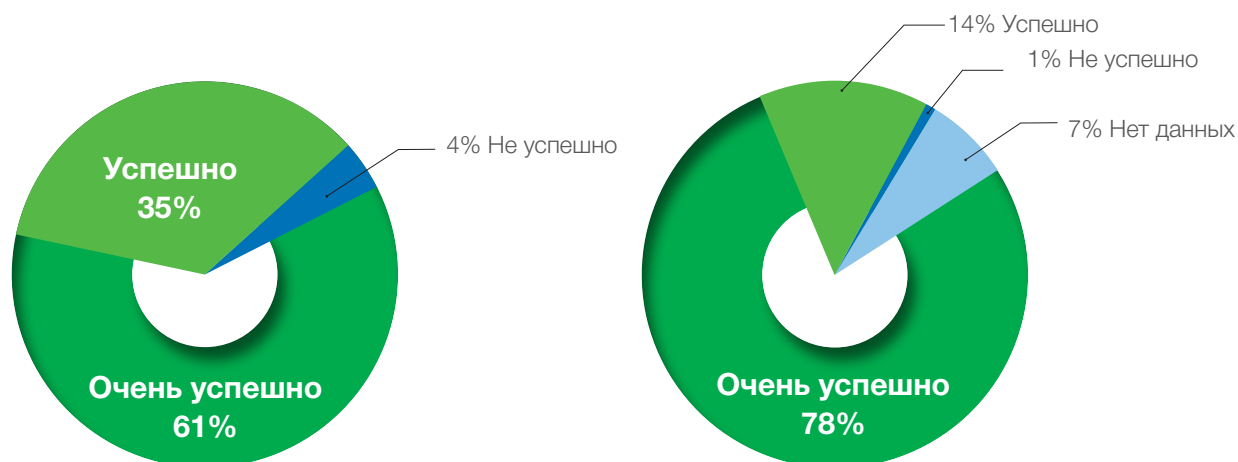


Рисунок 3. Клиническая эффективность розувастатина КРКА в ходе исследования, проводимого в Словении (слева) и в Словакии (справа)

Учитывая общую частоту проявления нежелательных реакций менее 3% в течение всего срока исследований, розувастатин КРКА был признан высоко безопасным и эффективным статином.

Эффективность и безопасность титрации дозы розувастатина в терапии пациентов с гиперлипидемией (ROSU-PATH)²⁶

Цель исследования

Целью данного исследования, которое на данный момент не завершено, является определение эффективности и безопасности розувастатина КРКА для широкой популяции пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной гиперлипидемией (типа IIb) (пациенты с высоким абсолютным риском развития ССЗ в первичной и вторичной профилактике) с учетом применения дополнительных дозировок 15 мг и 30 мг в клинической практике.

Данное исследование характеризуется как международное, мультицентровое, открытое, проспективное исследование. Общий размер выборки составляет приблизительно 500 пациентов из семи стран (Хорватия, Чешская Республика, Венгрия, Румыния, Россия, Словения и Украина).

Материалы и методы

Продолжительность лечения составляет 12 недель. Лечение заключается в приеме таблеток розувастатина КРКА в дозах от 10 до 40 мг. Четыре посещения запланированы на 0-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях. Первая группа пациентов получает лечение в соответствии с обычной клинической практикой титрации дозы: 10 мг – 20 мг – 40 мг, вторая группа получает лечение на основании альтернативной схемы титрации: 15 мг – 30 мг – 40 мг.

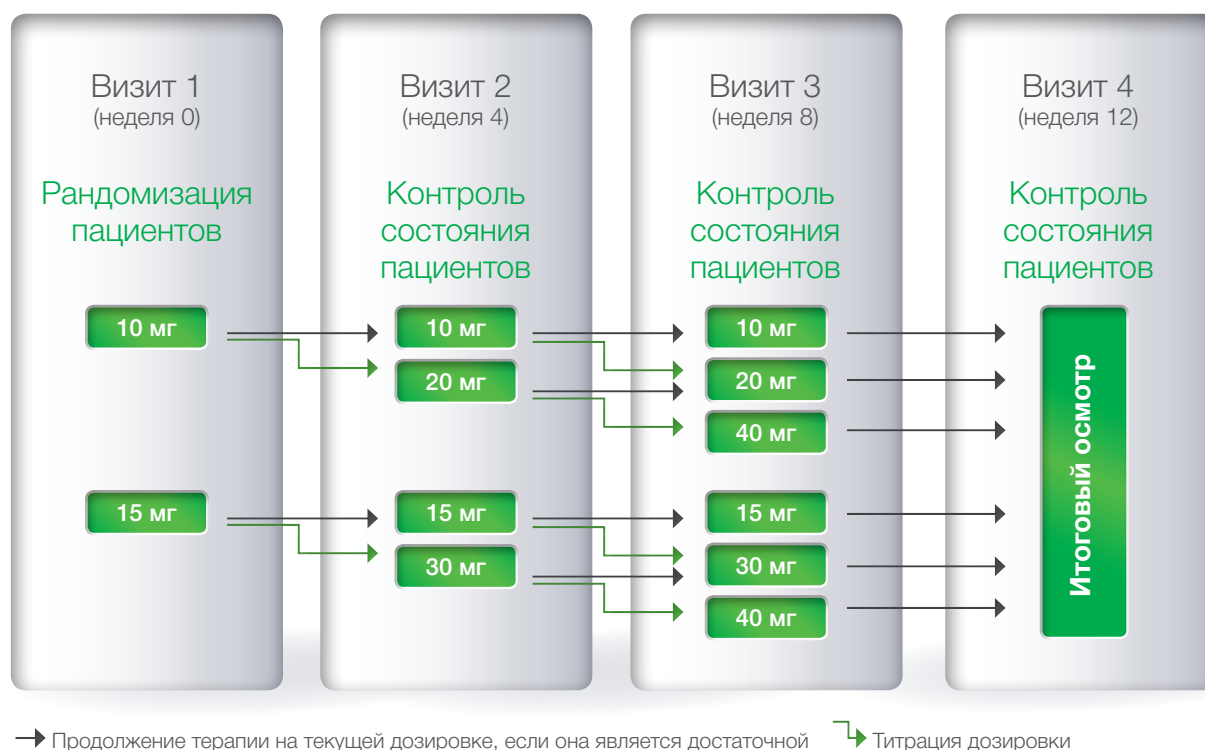


Рисунок 4. Схема исследования ROSU-PATH

Первичной конечной точкой является оценка эффективности розувастатина КРКА в достижении целевых уровней ХС-ЛПНП у пациентов с гиперлипидемией, предусмотренных рекомендациями ESC/EAS 2011 г. Вторичными конечными точками являются:

- установление линейной зависимости между принимаемой дозой и снижением уровней ХС-ЛПНП;
- сравнение различий между группой, получающей лечение, предусмотренное обычной клинической практикой (стандартная титрация дозы: 10 мг – 20 мг – 40 мг), и группой, получающей лечение в соответствии с альтернативной схемой (15 мг – 30 мг – 40 мг);
- оценка процентного соотношения изменений уровня ХС-ЛПВП, ОХ и ТГ к исходному уровню во всех временных точках (4, 8, 12 недель);
- оценка процентного соотношения пациентов, достигших уровней ХС-ЛПНП, установленных рекомендациями ESC/EAS 2011 г., во всех временных точках (4, 8, 12 недель);
- вычисление частоты проявления нежелательных реакций, связанных с лечением.

Промежуточные результаты

Исследования подтвердили эффективность и безопасность титрации дозы розувастатина КРКА в терапии гиперлипидемии. Уровни ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ были статистически значимо снижены, а уровень ХС-ЛПВП был повышен к концу исследования.

Средняя доза составляла 22,1 мг для всех пациентов. При стандартной титрации стартовой дозы с 10 мг средняя доза составила 20,5 мг. При альтернативной титрации стартовой дозы с 15 мг средняя доза составила 23,7 мг.

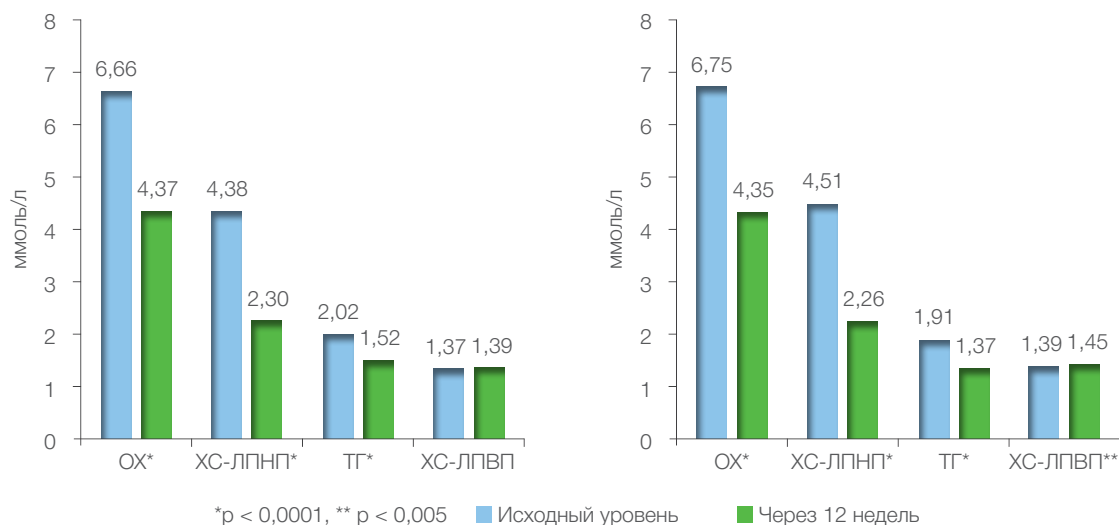
Среднее снижение показателей было следующим:

- стандартная титрация дозы: ОХ – на 34,4%, ХС-ЛПНП – на 47,6%, ТГ – на 24,8%; повышение ХС-ЛПВП на 1,3%.





- альтернативная титрация дозы: ОХ – на 35,6%, ХС-ЛПНП – на 49,7%, ТГ – на 28,3%; повышение ХС-ЛПВП на 4,4%.



ОХ – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин ЛПНП, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин ЛПВП

Рисунок 5. Клинический эффект (средние изменения липидных параметров) розувастатина КРКА при стандартной титрации дозы (слева) и альтернативной титрации (справа).

Среднее снижение уровня ХС-ЛПНП на конечной дозе на 12-й неделе при обеих схемах титрации дозы:

- стандартная титрация дозы: 10 мг – на 40,7%, 20 мг – на 45,7%, 40 мг – на 51,3%.
- альтернативная титрация дозы: 15 мг – на 49,0%, 30 мг – на 49,8%, 40 мг – на 48,1%.

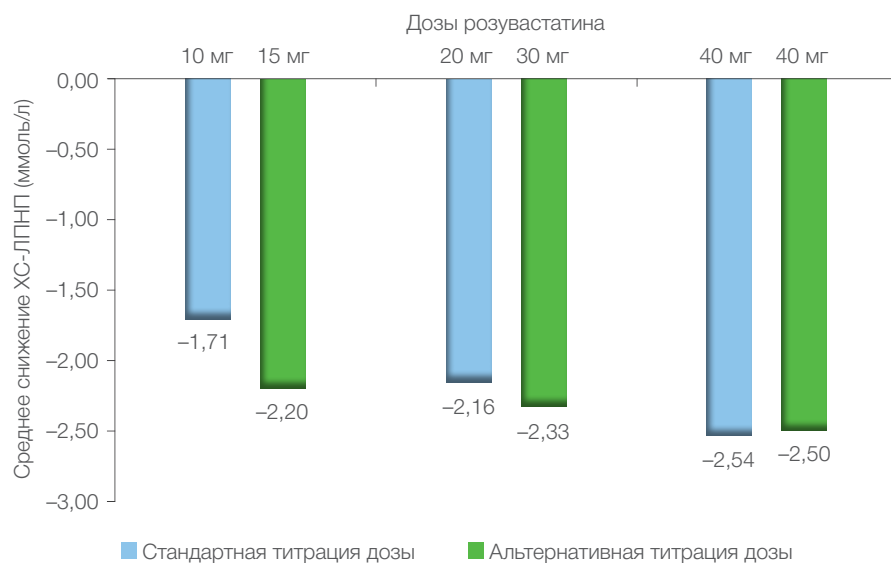


Рисунок 6. Среднее снижение уровня ХС-ЛПНП при конечной дозе розувастатина на 12-й неделе при обеих схемах повышения дозы

Терапевтический эффект оценивался на основании нормализации уровня ХС-ЛПНП:

- «хорошо» при достижении целевых значений ХС-ЛПНП: 1,8; 2,5 или 3,0 ммоль/л или менее к концу исследования в зависимости от категории риска или при снижении исходного уровня ХС-ЛПНП как минимум на 50%, если целевой уровень липидов не мог быть достигнут у пациентов с очень высоким риском или меньше в конце исследования,



- «удовлетворительно», если уровень ХС-ЛПНП был снижен как минимум на 10%,
- «неудовлетворительно», если уровень ХС-ЛПНП был снижен менее чем на 10%.

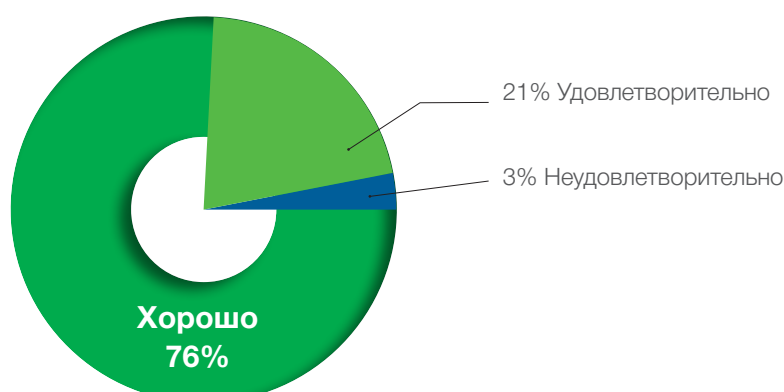


Рисунок 7. Терапевтический эффект оценивался как «хороший» или «удовлетворительный» в 97% случаев.

Дальнейшее исследование терапевтической эффективности показало, что целевые уровни липидов были достигнуты в группах пациентов с умеренным (ХС-ЛПНП < 3,0 ммоль/л) и высоким риском (ХС-ЛПНП < 2,5 ммоль/л), но в группах пациентов с очень высоким риском целевой уровень (ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л) был труднодостижим, что отображено на рисунке 8. Пациенты очень высокого риска достигли в среднем уровня ХС-ЛПНП 2,08 ммоль/л, и лечение было оценено как «удовлетворительное».



Рисунок 8. Средние значения отклонений от целевых уровней липидов во время каждого контрольного посещения для пациентов, относящихся к различным группам риска (сравнение достижения целевых показателей 1,8, 2,5 и 3 ммоль/л).

Общая частота проявления нежелательных реакций составляла 14,5%, большинство из которых были отмечены в начале лечения; к концу исследования она снизилась до 5,5%.

Наиболее распространенной нежелательной реакцией в течение всего исследования была головная боль – 3,0%. Среди нежелательных реакций, обычно связываемых с терапией статинами, было отмечено 2,7% случаев повышения параметров безопасности (анализы функции печени и почек), при этом все случаи являлись асимптоматическими, 2,1% случаев миалгии. Большинство нежелательных реакций проявлялись в легкой или умеренной степени, и только 1,5% пациентов испытывали тяжелые нежелательные реакции. К ним относились боли



в животе, депрессия, головокружение, метеоризм, головная боль, бессонница, слабость в мышцах, миалгия и тошнота. Один из пациентов с тяжелой нежелательной реакцией прекратил участие в исследовании, тогда как у других пациентов была снижена доза или начато симптоматическое лечение. На протяжении всего срока исследования в общей сложности 4 пациента прекратили участие в нем, ни один из пациентов не был госпитализирован по поводу каких-либо нежелательных реакций.

Сравнение переносимости стандартной и альтернативной схем титрации доз не показало существенных различий в проявлении нежелательных реакций.

Заключение

Несколько клинических исследований показали существенное влияние на заболеваемость и смертность в результате терапии, оказываемой в строгом соответствии с рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с лечением, фактически проводимым в ходе рутинной клинической практики. Международные рекомендации затрагивают проблему статинов, которые назначаются в минимальной дозе без ее дальнейшего повышения для достижения целевых параметров. Как следствие, пациенты не получают максимальной пользы от назначенного лечения и имеют повышенный риск развития и прогрессирования ССЗ.

Учитывая, что большинство пациентов принимают минимальные дозы препаратов, и что врачи редко назначают максимальные дозы, существует необходимость в большем количестве промежуточных дозировок. Широкий спектр дозировок розувастатина КРКА, включая 15 и 30 мг, позволяет скорректировать лечение в соответствии с потребностями отдельных пациентов и повысить процентное соотношение пациентов, достигших целевых уровней липидов.

Пострегистрационные исследования с участием почти 7000 пациентов уже подтвердили хорошую переносимость и эффективность розувастатина КРКА, в том числе в дозировках 15 и 30 мг. Кроме того, была установлена линейная зависимость между дозой и снижением уровня ХС-ЛПНП.

Предварительные результаты клинического исследования ROSU-PATH показали преимущества применения промежуточных дозировок розувастатина 15 мг и 30 мг. На терапии дозировками 15 мг и 30 мг достичь целевых уровней липидов смогло большее количество пациентов, чем при лечении 10 мг и 20 мг. Более того, обе схемы титрации дозы имели одинаковую частоту возникновения нежелательных реакций.

Литература

- ¹ Tobert J A. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (7): 517–26.
- ² Zoungas S, Curtis A, McNeil J, Tonkin A. Treatment of dyslipidemias and cardiovascular outcomes: the journey so far. Is this the end for statins? *Clin Pharmacol Ther* 2014 Apr 11 [Epub ahead of print].
- ³ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344 (8934): 1383–9.
- ⁴ Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
- ⁵ Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9364): 1149–58.
- ⁶ Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.

- ⁷ The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 2012; 33 (13): 1635–701.
- ⁸ Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227–39.
- ⁹ Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Božič M et al for the PID-PAB Investigators. Prevention of ischemic events in patients with peripheral arterial disease: design, baseline characteristics and 2-year results of an observational study. *Int Angiol* 2011; 30 (6): 555–66.
- ¹⁰ Robinson JG, Rahilly-Tierney C, Lawler E, Gaziano JM. Benefits associated with achieving optimal risk factor levels for the primary prevention of cardiovascular disease in older men. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012; 6 (1): 58–65.
- ¹¹ Mendis S, Puska P and Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. [internet] Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. Geneva 2011. [cited 2013 Oct 7]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf
- ¹² Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17 (5): 530–40.
- ¹³ Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J et al for the EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999–2012.
- ¹⁴ The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias (version 2011). *European Heart Journal*. 2011; 32: 1769–818.
- ¹⁵ Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines [internet]. *Circulation* 2013;00:000–000 [cited 2014 Feb 15]. Available from: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
- ¹⁶ National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK) 2008. [cited 2014 Feb 15]. Available from: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease
- ¹⁷ Nicholls SE, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease (SATURN trial). *NEJM* 2011; 365: 2078–87.
- ¹⁸ Nozue T, Kazuki F, Fukui K et al. Coronary artery plaque regression and change in plaque composition associated with statin therapy extend for a long-term – results from the extended TRUTH study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 17S.
- ¹⁹ Martin PD, Warwick MJ et al. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2003; 25 (8): 2215–24.
- ²⁰ Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105: 69–76.
- ²¹ Brown WV, Bays HE et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia. A randomized, double-blind 52 week trial. *Am Heart J* 2002; 144: 1036–43.
- ²² Kostapanos MS, Milionis HJ et al. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008; 13: 157–74.
- ²³ Wang C, Liu P et al. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends in molecular medicine* 2007; 14 (1): 37–44.
- ²⁴ Cevc M, Barbič-Žagar B. Ne-intervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rosuvastatinom (Sorvasto*) pri bolnikih s hiperlipidemijo. Final report. Data on file. KPKA, d. d., Novo mesto, 2013.
- ²⁵ Post-authorisation study of efficacy and safety of titration of Sorvasta dose in the hyperlipidemia treatment. Final report. Data on file. KPKA, d. d., Novo mesto, 2013.
- ²⁶ Smrekar J. The efficacy and safety of rosuvastatin dose titration in the treatment of patients with hyperlipidemia (ROSU-PATH). Statistical analysis report. Data on file. KPKA, d. d., Novo mesto, 2014.

Авторы

Сания Брус, MPharm

КРКА, д. д., Ново-Место, Дунайска цеста 65, 1000 Любляна, Словения



КРКА в медицине и фармации

Опубликовано

КРКА, д. д., Ново Место
Шмарьешка цеста 6
8501 Ново Место, Словения

Главный редактор

Бреда Барбич-Жагар

Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 62–71.

Аннотация доступна на: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=999999&rid=3765873&fmt=11&lan=si>

ISSN 0351-6040

Лекарственные препараты компании КРКА продаются в различных странах под различными торговыми наименованиями.

Отдельные препараты в некоторых странах могут быть недоступны из-за не истекшего срока действия патентной защиты.

Полную информацию о продукции, содержащуюся в Кратких характеристиках препарата, можно получить у медицинского представителя компании КРКА.





КРКА

в медицине
и фармации

