

Брой 4 (54), Зима, Година XVIII, 2021

КАРДИО D

**Кардио-ренална протекция с
антидиабетни медикаменти отвъд
глюкозопонижаващия им ефект**



**Сърдечна недостатъчност,
когнитивна дисфункция и
мозъчно увреждане**

**Предимства на комбинираната
антихипертензивна терапия**

Dipperam®

Amlodipine 5 mg | 10 mg
Valsartan 160 mg | 160 mg



Ефективният контрол
на артериалното налягане
намалява риска от
съдовата деменция и
съдовото стареене¹⁻⁴

Диперам™. Съкратена информация за медицинските специалисти

Състав и разновидности: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg или 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан. **Показания:** Лечение на есенциална хипертония. Показан е при възрастни, чието артериално кръвно налягане не се контролира адекватно при монотерапия с амлодипин или валсартан. **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Може да се прилага със или без храна, с малко количество вода. Препоръчва се, преди преминване към фиксираната комбинация, да се проведе индивидуално титриране на дозите на амлодипин и валсартан. При умерено бързочено увреждане се препоръчва следене на нивата на калий и креатинин. Диперам е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчителна доза на валсартан е 80 mg. При пациентите в старческа възраст е необходимо повишено внимание при поканване на дозата. При преминване на пациенти с хипертония и чернодробно увреждане или пациенти в старческа възраст към лечение с амлодипин или Диперам, трябва да се използва най-ниската налична доза на амлодипин, прилаган като монотерапия или съответно като част от комбинация. **Противопоказания:** • Сървочувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества. • Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза. • Едновременната употреба с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бързочено увреждане. • Втори и трети триместър на бременността. • Тежка хипотония. • Шок (включително кардиогенен шок). • Обструкция на изхода на лява камера. • Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертензивна криза не са установени. Трябва да се обърне повишено внимание при следните състояния (за пълна информация вж. КХП): бременност, пациенти с натриев и/или обменен дефицит, хиперкалциемия, стеноза на бърбечна артерия, бърбечна трансплантация, чернодробно увреждане, бързочено увреждане, първичен хипералдостеронизъм, англодем, съдечна недостатъчност/постмиокарден инфаркт, аортна и митрална клапна стеноза, двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Амлодипин/валсартан не е проучван при други групи от пациенти освен такива с хипертония. **Взаимодействия:** Да се имат предвид следните възможни взаимодействия. Общи за комбинацията: други антихипертензивни средства. Свързани с амлодипин: не се препоръчва едновременно приложение с грейпфрут или сок от грейпфрут; изисква се повишено внимание при едновременно приложение с СYP3A4 инхибитори, СYP3A4 индуктори, симвастатин, дантролен (инфузия). Свързани с валсартан: не се препоръчва едновременната употреба с литий, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий; изисква се повишено внимание при едновременна употреба с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни НСПВС, инхибитори на хитий транспортера (рифампицин, циклоспорин) или ефлуриксин транспортер (ритонавир), двойно блокиране на РААС с АРБ, ACE инхибитори или алискирен. За пълна информация вж. КХП. **Бременност, кърмене и фертилитет:** Бременност: употреба на амлодипин се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато заболяване-

то само по себе си носи по-голям риск за майката и плода. Употребата на валсартан не се препоръчва по време на първия триместър и е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността. **Кърмене:** Валсартан не се препоръчва по време на кърмене. Употребата на амлодипин е по лекарска преценка. **Фертилитет:** няма клинични проучвания относно влиянието на амлодипин/валсартан върху фертилитета. **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:** Трябва да имат предвид, че понякога е възможно да се появят замаяност или умора. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяност, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. **Нежелани лекарствени реакции:** Следните нежелани реакции са счестени за най-често възникващи или с най-голяма значимост, или като най-тежки: назофарингит, грип, сървочувствителност, главоболие, синкоп, ортостатична хипотония, оток, застоен оток, оток на лицето, периферни отоци, умора, зачервяване, слабост и топли вълни. Следните НРР са били наблюдавани в проучвания с амлодипин и валсартан по отделно и в комбинация с честотата от „чести“ до „с неизвестна честота“: назофарингит, грип, понижени хемоглобин и хематокрит, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, понякога с пурпура, сървочувствителност, анорексия, хиперкалциемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперурикемия, хипокалемия, хипонатриемия, депресия, тревожност, безсъние/нарушения на съня, промени в настроението, обърканост, нарушена координация, замаяност, постурална замаяност, дисгезия, екстрапирамиден синдром, главоболие, повишен мускулен тонус, парестезии, периферна невропатия, невропатия, сомноленност, синкоп, тремор, хипостезия, зрително нарушение, зрително увреждане, шум в ушите, световъртеж, палпитации, тахикардия, аритмии, миокарден инфаркт, зачервяване, хипотония, ортостатична хипотония, васкулит, кашлица, диспнея, фаринголарингеална болка, ринит, стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема, промени в чревната перисталтика, запек, диария, сухота в устата, диспепсия, гастрит, хиперплазия на венците, гадене, панкреатит, повръщане, отклонения в чернодробните функционални показатели, хепатит, интрахепатална холестаза, жълтеница, аплопсия, англодем, булезен дерматит, еритем, еритема мултиформе, екзантем, хиперхидроза, реакции на фоточувствителност, пруритус, пурпура, обрив, промяна в цвета на кожата, уртикария и други видове обрив, екскориативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, артралгия, болка в гърба, оток на ставите, мускулни спазми, миалгия, оток на глезените, усещане за тежест, повишен креатинин в кръвта, микционни нарушения, ноктурия, полиурия, полиурия, бърбечна недостатъчност и увреждане, импотентност, еректилна дисфункция, гинекомастия, астенция, дискомфорт, общо неразположение, умора, оток на лицето, зачервяване, топли вълни, болка в гърдите, която не е свързана със сърцето, оток, периферен оток, болка, застоен оток, повишаване на калия в кръвта, увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло, токсична епидермална некролиза. За нежеланите реакции, събщени за всяка от отделните съставки, но не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период, вж. КХП. **Преди предписване, моля запознати се с пълния текст на кратката характеристика на продукта (КХП), одобрена на 01.10.2018. Лекарствен продукт по лекарско предписание. Нежеланите лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани: директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (www.bda.bg) или към Сандоз България КЧТ (pv.bulgaria@sandoz.com).**

Референции: 1. Destro et al. J Am Soc Hypertens 2008;2(4):294-302; 2. Poldermans et al. Clin Ther 2007;29:279-89; 3. Left Ventricular Mass, Blood Pressure, and Lowered Cognitive Performance in the Framingham Offspring; Merrill F. Elias et al. Hypertension. 2007;49:439-445; 4. Staessen et al. Hypertension. 2007;49: 389-400

SANDOZ A Novartis Division

Сандоз България КЧТ, 1407 София, бул. Никола Вапцаров 55, сграда 4, ет. 4, тел.: 02/ 970 47 47, факс: 02/ 970 47 57.; ИАЛ- 6048/08.02.2021; BG2102051722/05-FEB-2021

За повече информация:

ЕФИКАСНОСТ НА ФИКСИРАНАТА ДОЗОВА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНАТА ТЕРАПИЯ С AMLODIPINE/VALSARTAN



Артериалната хипертония (АХ) е значим здравен проблем, който в световен мащаб е с честота над 40%. Тя е основен рисков фактор за сърдечносъдови заболявания (ССЗ), мозъчносъдови заболявания и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). АХ е причина за 45% от всички случаи на фатален изход в резултат на коронарна болест и 51% от всички случаи на инсулт. В държавите с ниски доходи, около 80% от смъртните случаи са в резултат на сърдечносъдови причини, като честотата на хипертония (и особено неконтролираната) е висока.

Рискът за развитие на ССЗ е три пъти по-висок при хора с АХ, които освен това са със захарен диабет и дислипидемия. Придържането към терапията, промените в начина на живот, здравословната диета, повишената физическа активност и преустановяването на тютюнопушенето, са от особена важност за контрол на повишеното артериално налягане (АН). По различни данни, около две трети от пациентите с АХ не са добре контролирани, а само около една трета получават адекватна антихипертензивна терапия.

Още по-малко са пациентите, които постигат ефективен контрол на АН (<140/90 mmHg).

Основни причини за това са

неспазването на предписаната терапия и преустановяване на дългосрочното антихипертензивно лечение. Макар че ефикасността по отношение на редукцията на АН между основните класове антихипертензивни медикаменти да е сходна, съществуват разлики по отношение на честотата и вида на нежеланите странични ефекти и дългосрочната толерантност.

Световните стандарти препоръчват комбинация от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) или ангиотензин рецепторен блокатор (ARB), плюс дихидропиридинов блокатор на калциевите канали (DHP-CCB), по възможност в една таблетка (A+C), като начална терапия при повечето от пациентите с АХ.

Доказано е, че приемът на два антихипертензивни медикамента във фиксирана дозова комбинация в една таблетка е по-ефективно от приложението на два отделни медикамента (по-добър комплайънс) или от монотерапия във високи дози (липса на синергизъм поради допълващ се механизъм на действие, по-висока честота на нежелани странични ефекти). Този подход опростява приема, повишава комплайънса и подобрява антихипертензивния контрол (1).

ALERT е обсервационно про-

учване от реалната клинична практика (проучване в реалния живот), проведено в различни медицински центрове. То има за цел да установи ефикасността на комбинацията amlodipine/valsartan 5/80 mg веднъж дневно за намаление на систолното и диастолното АН (измерени в седнало положение), както и пропорцията пациенти, които са постигнали ефективен антихипертензивен контрол (АН <140/90 mmHg) за период от осем седмици (2, 3).

Включени са 769 пациенти с АХ (средна възраст 52±11.2 години; 59% жени) с АН >140/90 mmHg и такива, които са на монотерапия за предходен период 39±45.4 месеца, но с която не може да се постигне ефективен антихипертензивен контрол. От проучването са изключени бременни и кърмещи жени, пациенти с вторична хипертония, периферно съдово заболяване, надбъбречно заболяване или ХБЗ.

Приложена е начална доза amlodipine/valsartan 5/80 mg, като болните са проследени на първата, четвъртата и осмата седмица. Ако тази дозировка не е била достатъчно, тя е можело да бъде модифицирана според преценката на лекуващият лекар. Основен показател за краен изход е била ефикасността на терапията в края на проучването.

Резултатите показват сигнификантно намаление на АН (измерено в седнало положение) за периода първа-осма седмица ($p < 0.01$), като в същото време е отчетено и сигнификантно намаление на сърдечната честота (фигура 1). Пропорцията на пациентите, при които са постигнати прицелни стойности на АН $< 140/90$ mmHg, се е увеличила от 48.6% на 92.7% за периода между първата и осмата седмица (фигура 2).

В края на първата седмица, 88.6% от изследваните ($n=155$), които са постигнали таргетните стойности на АН, са били на терапия с amlodipine/valsartan 5/80 mg, 9.1% ($n=16$) - при доза 5/160 mg, и 2.3% ($n=4$) - при доза 10/160 mg. В края на четвъртата седмица, 82.1% ($n=202$) са постигнали прицелните стойности на АН при доза 5/80 mg, 14.5% ($n=36$) - при доза 5/160 mg, и 3.3% ($n=8$) - при доза 10/160 mg.

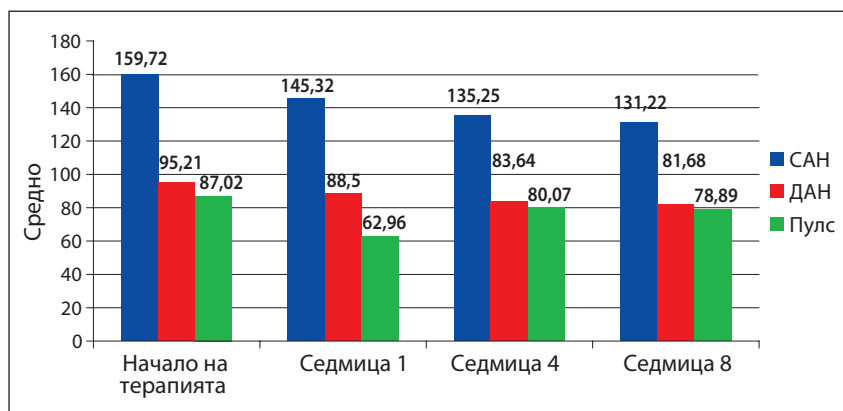
В края на проучването (осма седмица), 75.6% от изследваните ($n=192$) са постигнали прицелните стойности на АН $< 140/90$ mmHg при доза 5/80 mg, 18.5% ($n=47$) - при доза 5/160 mg, и 5.9% ($n=15$) - при доза 10/160 mg. При всички дози на фиксираната в една таблетка комбинация amlodipine/valsartan е наблюдавано сигнификантно намаление на АН ($p < 0.01$).

Обсъждане

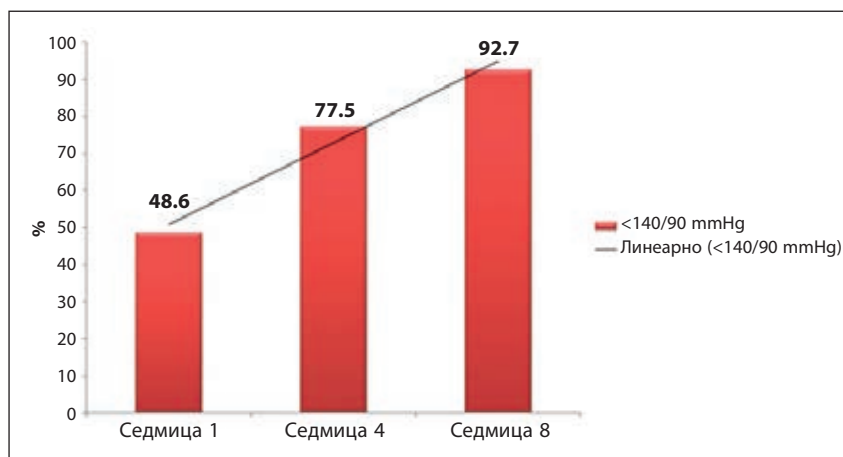
Ефикасността и профилът на безопасност на фиксираната дозова комбинация в една таблетка amlodipine/valsartan за постигане на препоръчаните от ръководствата таргетни стойности на АН, са доказани в редица проучвания от реалната практика:

- Обсервационно проучване на Khan и сътр. показва, че прицелните стойности на АН са постигнати при 57% от пациентите на терапия с amlodipine/valsartan. Повечето от изследваните определят ефективност-

Фигура 1. Антихипертензивни ефекти на фиксираната дозова комбинация amlodipine/valsartan



Фигура 2. Пропорция пациенти, които са постигнали таргетни стойности на артериалното налягане



та, комплайънса и толерантността на терапията като „добра“ и „много добра“ (4).

- Проучване на Allemann и сътр. установи, че за период от 16 седмици, фиксираната дозова комбинация amlodipine/valsartan 5/160 mg е постигнала таргетните стойности на АН при 74.8% от пациентите, които преди това не са били добре контролирани на предходна антихипертензивна монотерапия (5).

- Изследване на Assaad-Khalil и сътр. показва, че терапевтичните цели и постигнатите прицелни стойности на систолното и диастолното АН са съответно 49.3%, 91.1% и 91.4%, при прилагане на фиксирана дозова комбинация в една таблетка

на amlodipine/valsartan в дози от 5/160 mg и 10/160 mg (6).

- Chazova и сътр. съобщават за сигнификантно намаление на АН при болни с АХ (до 129.9/79.3 mmHg), които са получавали терапия с amlodipine/valsartan. Терапевтичният отговор е бил по-значим при пациенти с първоначално по-тежка степен на АХ. Оптимален контрол на АН е постигнат при всички стадии на заболяването, както и при изолирана систолна хипертония (7).

- Проучване на Smith и сътр. изследва ефектите на amlodipine, valsartan, комбинирана терапия с двата медикамента, или плацебо при болни с АХ. Данните сочат, че комбинацията amlodipine/valsartan е свързана с най-зна-

чим антихипертензивен ефект, в сравнение със съответните монотерапии или плацебо (8).

• Tung и сътр. сравняват две стратегии за антихипертензивна терапия в амбулаторни условия и болнично лечение: фиксирана дозова комбинация amlodipine/valsartan със свободна комбинация на ARB и CCB. След период на проследяване от 15.2 месеца е установено, че сигнификантно по-голям процент пациентите с фиксирана дозова комбинация са приемали предписаната терапия за по-продължително време (80.4% срещу 72.6%), в сравнение с тези, на свободната комбинация на ARB и CCB.

В групата с фиксирана дозова комбинация amlodipine/valsartan е имало по-ниска честота на сърдечна недостатъчност, дисритмии и необходимост от перкутанна коронарна интервенция. В същата група е постигнат по-висок комплайънс към терапията, намаляване на честота на хоспитализации и общите здравни разходи (9).

Монотерапията с amlodipine е свързана с дозо-зависимия нежелан страничен ефект като периферен едем.

Amlodipine води до артериоларна и прекапиларна дилатация, но без последваща дилатация на посткапиларната циркулация или на венулите, което води до екстравазална инфилтрация на околните тъкани с течност и появата на периферни отоци (вазодилаторен едем). Честотата на този чест нежелан ефект се повишава при преминаване на по-високата доза от 10 mg (10).

Добавянето на valsartan, особено във фиксирана в една таблетка комбинация, разширява венозните съдове, което води до нормализиране на интракапилярното налягане и съответно – до ограничаване на ексудацията на течност от интракапилярното пространство в резултат на постуралната вазоконструкция.

Изводите за клиничната практика:

- Пациентите с неконтролирана хипертония се нуждаят от два или повече медикамента за постигане на ефективен антихипертензивен контрол
- Терапията на хипертонията с фиксираната дозови комбинации в една таблетка, се толерира по-добре и е по-ефективна от свободен прием на два медикамента

или монотерапия във високи дози

- Комбинираната терапия с amlodipine/valsartan в една таблетка е с добър и продължителен антихипертензивен ефект, което дава възможност за постигане на таргетните стойности на АН, препоръчвани от терапевтичните ръководства на АНА/ACC и ESC/ESH

По този начин valsartan отстранява причината за периферни отоци, до които води самостоятелното приложение на amlodipine, и ограничава повишаването на неговата доза (дозо-зависим нежелан страничен ефект, който е най-честата причина за преустановяване на антихипертензивната терапия с DHP-CCB).

Данни от проучванията показват, че добавянето на valsartan води до резолюция на периферните отоци, свързани с amlodipine, прилаган като монотерапия.

Наред с това, фиксираната комбинация amlodipine/valsartan 5/160 mg постига по-добър контрол на АН отколкото монотерапията с amlodipine 10 mg. Това още веднъж потвърждава тезата, че фиксираната в една таблетка комбинация има предимство да осигурява по-добър профил на поносимост при сравнение и дори по-висока ефикасност отколкото монотерапията.

Придържането към терапията е есенциално за контрола на АХ и подобряването на крайните клинични резултати при всеки пациент с това заболяване.

Статията е подготвена с подкрепа на „Сандоз България“ КЧТ с адрес: София 1407, бул. Никола Вапцаров 55, сграда 4, ет. 4, тел.: 02/9704747, факс: 02/9704757

Акроним на клинично проучване:

ALERT - Amlodipine VaLsartan Efficacy in Hypertensive Patients

Използвани източници:

1. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines www.abajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

2. Amlodipine VaLsartan Efficacy in Hypertensive Patients.A Real World Trial (ALERT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03371797>

3. Khan K., Iqtadar S., Nasir M. et al. Amlodipine/Valsartan: Efficacy in Hypertensive Patients - A Real World Observational Study (ALERT). Cureus 2020; 12 (5): e8174 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299538/pdf/cureus-0012-0000008174.pdf

4. Khan W., Moin N., Iktidar S. et al. Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan. Ther Adv Cardiovasc Dis 2014; 8: 45–55 <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1753944714525496>

5. Allemann Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study J Clin Hypertens 2008; 10: 185–194 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x>

6. Assaad-Khalil S. et Nashaat N. Real-life effectiveness and safety of amlodipine/valsartan single-pill combination in patients with hypertension in Egypt: results from the EXCITE study. Drugs Real World Outcomes 2016; 3: 307–315 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042938/pdf/40801_2016_Article_82.pdf

7. Chazova I., Dongre N., Vighdorchik A. Real-life safety and effectiveness of amlodipine/valsartan combination in the treatment of hypertension. Adv Ther 2011; 28:134–149 <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-010-0099-1>

8. Smith T., Philipp T., Vaisse B. et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. J Clin Hypertens 2007; 9: 355–364 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1524-6175.2007.06689.x>

9. Tung Y., Lin Y., Wu L. et al. Clinical outcomes and healthcare costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan J Clin Hypertens 2015; 17: 51–58 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jch.12449>

10. Schrader J., Salvetti A., Calvo C. et al. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. Int J Clin Pract. 2009 Feb; 63(2): 217–225 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2008.01977.x>

ДЪЛГОГОДИШНО ЛЕЧЕНИЕ СЪС SACUBITRIL/VALSARTAN – КАКВО ДА ПРАВИМ, СЛЕД КАТО ПАЦИЕНТЪТ ЗНАЧИТЕЛНО СЕ ПОДОБРИ?



Изминаха повече от пет години откакто българските кардиолози имаме възможност да лекуваме нашите пациенти със сърдечна недостатъчност (СН) с намалена фракция на изтласкване (ФИ) на лява камера (ЛК) (HFrEF) със sacubitril/valsartan (Entresto, Novartis). Натрупахме значителен опит с единствения към момента представител на ангиотензин-рецепторните неприлизинови инхибитори (ARNI) с индикация за лечение на HFrEF. Помогнахме на много хора със СН. Станахме свидетели, проследявайки ги, на подобрене както във функционалния клас (ФК) в тази популация, така и на ФИ на ЛК.

Представям един типичен пациент с HFrEF, иницииран на терапия със sacubitril/valsartan преди пет години, проследен във времето, без необходимост от нови хоспитализации по повод на СН, със значително подобрене във ФК и повишаване на ФИ близо до нормалните стойности.

С този клиничен случай обръщам внимание както на продължителните ползи във времето от непрекъснатата терапия с ARNI, така и на необходимостта от продължаване на терапията, подобряваща прогнозата, при болните с HFrEF, независимо от подобрене/нормализиране на ФИ на ЛК.

Представяне на клиничния случай

Пациентът е мъж на 67 години, с известна от две години дилятативна кардиомиопатия от не-

исхемичен тип. Първата ми среща с него датира от 2017 година, когато той беше с прояви на СН III ФК по NYHA – умора, задух и сърцебиене при минимални физически усилия, наддаване на тегло, отоци по ходила, глезени и подбедрици. Оплакванията са с давност от две години преди това, но през последните три месеца са по-изразени.

Пациентът дойде на терапия с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi), бета-блокатор (BB), диуретик в средна дневна доза 60 mg фуросемид-еквивалентна доза (редува furosemide 40 mg дневно с torasemide 20 mg дневно) и минерал-рецепторен антагонист (MRA). Тогава, през 2017 година, ФИ на ЛК беше 32%, а оценената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) – 49 ml/min/1.73 m².

Тогава прецених, че липсват индикации за хоспитализация, замених ACEi със sacubitril/valsartan 24/26 mg двукратно дневно (еквивалентна на дозата на приемалия ACEi) и повиших диуретичната доза на 80 mg фуросемид-еквивалентна доза дневно.

В рамките на две седмици симптоматиката на болния се редуцира, като след месец дозата на диуретика се намали допълнително до 40 mg фуросемид-еквивалентна доза дневно. При второто изписване на sacubitril/valsartan с протокол по Национална здравноосигурителна каса (НЗОК) дозата на ARNI беше повишена на 49/51 mg

двукратно дневно.

На следващата година, 2018, пациентът беше с прояви на СН II ФК по NYHA – умора при обичайни физически усилия, без задух, без оплаквания в покой, без отоци. Измерената ФИ на ЛК беше 39%, eGFR 40 ml/min/1.73 m², артериално налягане (АН) 110/75 mmHg, сърдечна честота 64 уд/мин, серумен калий 4.0 mmol/l. На този етап намалих допълнително диуретичната доза на 20 mg фуросемид-еквивалентна доза дневно, но оставих ARNI в същата доза (49/51 mg двукратно дневно), поради лекия спад в eGFR.

Състоянието на болния остана стабилно. През 2019 година проявите на СН намаляха допълнително – умора единствено при големи от обичайните физически усилия, без задух, без отоци, без оплаквания в покой. ФИ на ЛК се повиши допълнително до 45%. Стойностите на eGFR също бяха повишени – 45 ml/min/1.73 m².

На фона на значителното подобрене (и след направена справка) продължих препоръчваната от клиничните ръководства подобряваща прогнозата терапия с ARNI, BB и MRA, като увеличих дозата на sacubitril/valsartan до таргетната 97/103 mg два пъти дневно, и преустанових бримковия диуретик.

Тук трябва да се спомене, че продължих отпускането на sacubitril/valsartan с протокол по НЗОК, благодарение на факта, че при продължаване на протокола

За пациентите със СН
времето е важно.^{1,3}

Започнете терапия
с ENTRESTO® сега!^{7,8}

Изберете ENTRESTO® вместо ACE
инхибитор, за да живеят пациентите
ви със СН-НФИ по-дълго⁴, по-добре⁵
и с по-малко хоспитализации⁶

Entresto®
sacubitril/valsartan

КОЛКОТО ПО-РАНО, ТОЛКОВА ПО-ДОБРЕ!^{7,8}

ACE инхибитор: Ангиотензин конвертиращ ензим инхибитор; **СН-НФИ:** Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Кратка основна информация Entresto

Състав: Entresto 24 mg/26 mg; 49 mg/51 mg; 97 mg/103 mg филмирани таблетни съдържатели. Всяка филмирана таблетка съдържа сакубитрил (sacubitril) и валсартан (valsartan) (камо комплексна натриево-сол на сакубитрил-валсартан). **Показания:** Entresto е показан за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване при възрастни. **Дозировка:** Препоръчителната начална доза на Entresto е една таблетка от 49 mg/51 mg два пъти дневно. Дозата трябва да се увеличава на 2-4 седмици до постигане на целевата доза 97 mg/103 mg два пъти дневно. Не трябва да се започва лечение при пациенти с ниво на серумния калий >5.4 mmol/l или САН <100 mmHg. При пациентите със САН ≥100 до 110 mmHg трябва да се обмисли начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно. Entresto не трябва да се прилага едновременно с ACE инхибитор или АРБ. Поради потенциалния риск от развитие на ангиоедем при съпътстващо приложение с ACE инхибитор, лечението не трябва да се започва по-рано от 36 часа след спиране на терапията с ACE инхибитор. **Популация в старческа възраст** Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция на пациентите. **Бъбречно увреждане** Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане трябва да се обмисли начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно. Тъй като има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, Entresto трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно. **Липсва опит** при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и употребата на Entresto не се препоръчва. **Чернодробно увреждане** Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А). Entresto трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница. Препоръчителната начална доза е 24 mg/26 mg два пъти дневно. Entresto е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница. **Безопасност и ефикасност** на Entresto при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Начин на приложение Entresto може да се прилага със или без храна. **Противопоказания:** • Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества. • Съпътстваща употреба с ACE инхибитори. Entresto не трябва да се прилага до 36 часа след спиране на лечението с ACE инхибитор. • Анамнеза за развитие на ангиоедем при предшествващо лечение с ACE инхибитор или АРБ. • Наследствен или idiopathic ангиоедем. • Съпътстваща употреба с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане. • Тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза. • Втори и трети триместър на бременността. **Предупреждения/Предпазни мерки:** Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата-система (РААС) • Комбинацията на сакубитрил/валсартан с ACE инхибитор е противопоказана поради повишения риск от развитие на ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след спиране на приема на последната доза ACE инхибитор. Ако лечението със сакубитрил/валсартан бъде спряно, лечението с ACE инхибитор не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан. • Комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори като алискирен не се препоръчва. Комбинацията на сакубитрил/валсартан с лекарствени продукти, съдържащи алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане. Хипотония Не трябва да се започва лечение, докато САН не е ≥100 mmHg. При започване на лечението или по време на титриране, артериалното налягане трябва да бъде редовно проследявано. При поява на хипотония, се препоръчва временно намаляване на дозата или спиране на приема на сакубитрил/валсартан. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на диуретиците, съпътстващите антихипертензивни лекарства и лечение на другите възможни причини за хипотония (напр. хиповолемия). Недостигът на натрий и/или намаляването на циркулаторен обем трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението. Нарушена бъбречна функция Пациентите с лека и умерена степен на бъбречно увреждане са изложени на по-голям риск от развитие на хипотония. Пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена GFR <30 ml/min/1.73 m²) е възможно да бъдат изложени на по-голям риск от развитие на хипотония. При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност сакубитрил/валсартан не се препоръчва. Влошаване на бъбречната функция Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с намалена бъбречна функция. Хиперкалиемия Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумния калий е >5.4 mmol/l. Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с повишен риск от развитие на хиперкалиемия, въпреки че може да възникне и хипокалиемия. Ангиоедем Приемът на сакубитрил/валсартан трябва незабавно да се спре. Пациенти със стеноза на бъбречната артерия Употребата на сакубитрил/валсартан може да повиши нивата на уреята в кръвта и серумния креатинин при пациенти с двустранна или едностранна стеноза на бъбречната артерия. Пациенти с IV функционален клас според класификация на NYHA Необходимо е повишено внимание поради ограничения клиничен опит. В-тип натриуретичен пептид (BNP) не е подходящ биомаркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан. Пациенти с чернодробно увреждане Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата. Психични разстройства Психични събития като халюцинации, параноя и нарушения на съня, в контекста на психотични събития, се свързват с употребата на сакубитрил/валсартан. Ако възникне такова събитие при пациент, трябва да се обмисли преустановяване на лечението със сакубитрил/валсартан. **Взаимодействия:** Взаимодействия, при които има противопоказание ACE инхибитори Съпътстващата употреба с ACE инхибитори е противопоказана, тъй като може да повиши риска от развитие на ангиоедем. Лечението не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза ACE инхибитор. Лечението с ACE инхибитор трябва да започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан. **Алискирен** Съпътстващата употреба с лекарствени продукти, съдържащи алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1.73 m²). Не се препоръчва комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори, като алискирен, тъй като е свързана потенциална с повишена честота на хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Взаимодействия, при които съпътстваща употреба не се препоръчва Сакубитрил/валсартан съдържа валсартан и не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ. Взаимодействия, при които се налагаат предпазни мерки: Необходимо е повишено внимание при приложение на сакубитрил/валсартан със статини, силденафил, калий-съхраняващи диуретици (триамтерен, амилорид) антагонисти на минералокортикоидите (напр. спиронолактон, еплеренон), калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства (камо хепарин), нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2), литий, флуорид, нитратни (напр. нитроглицерин), инхибитори на OATP1B1, OATP1B3 и OAT3 (напр. рифампицин, шиклоспорин), OAT1 (напр. тенофовир, цидофовир) или на MRP2 (напр. ритонавир), метформин. Незначителни взаимодействия Наблюдавани са при едновременно приложение с диуретици, варфарин, хидрохлоротиазид, амазолин, омега-3, карведилол или комбинацията левонорестрел/етинилестрадиол. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Сакубитрил/валсартан не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказан през втория и третия триместър. Не се препоръчва по време на кърмене. Липсват данни относно влиянието върху фертилитета. **Нежелани лекарствени реакции:** Обобщение на профила на безопасност Наб-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението със сакубитрил/валсартан са хипотония (17.6%), хиперкалиемия (11.6%) и бъбречно увреждане (10.1%). Съобщава се за поява на ангиоедем (0.5%). Нежелани реакции според тяхната честота **Много често:** хиперкалиемия, хипотония, бъбречно увреждане. **Често:** анемия, хипокалиемия, хипогликемия, замаяност, главоболие, синкоп, вертиго, ортостатична хипотония, кашлица, диария, гадене, астения, бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност), умора, астенция. **Нечесто:** свърхчувствителност, постурална замаяност, сърбеж, обрив, ангиоедем. **Редки:** халюцинации (включително слухови и зрещани), нарушения на съня. **Много редки:** параноя. **Забележка:** Лекарството се отпуска по лекарско предписание. Преглед предписване, моля запознайте се с пълния текст на кратката характеристика на продукта (КХП, ЕМА 19.05.2021). **Примеждел на разрешението за употреба:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Ирландия.

Източници:

1. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation. The PARADIGM-HF Trial. JACC Heart Fail. 2016;4(10):816-822. 2. Menendez JT. The mechanism of action of LCZ696. Card Fail Rev. 2016;2(1):40-46. 3. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitis RN. Mechanisms of cell death in heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(7):1552-1562. 4. Claggett B, et al. N Engl J Med. 2015;373(23):2289-2290. 5. Lewis EF, et al. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. KHP ENTRESTO налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>; 7. Yandrapalli et al. Vascular Health and Risk Management 2017;13 369-382. Vascular Health and Risk Management 2017;13 369-382. 8. Angiotensin Receptor Nephrylin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta Analysis." Journal of the American Heart Association 8.13 (2019): e012272

NOVARTIS

Новартис България ЕООД, София, 1407
Бул. „Христо Вапцаров“ 55, Етро 2000 Офис парк, Сградата 4, ет.4
тел.: (+359) 2 489 98 28; факс: (+359) 2 489 98 29

не се изисква ехокардиография и потвърждаване на ФИ на ЛК.

През следващите години, до настоящата (2021) пациентът остава в много добро състояние, на практика без оплаквания, без диуретични нужди, без нови хоспитализации по повод СН. Наблюденията допълнително повишение на ФИ на ЛК до 47-48%. Стойностите на eGFR и калий останаха стабилни във времето – таблица 1.

Трябва да споделя, също така, че благодарение на значителното подобрене във функционалния клас и качеството на живот, пациентът многократно разпитваше за възможността за преустановяване на медикаментозната терапия. Според наличните към момента данни, добри клинични практики и международни препоръки, както ще видите в обсъждането, всеки път убеждавах болния в необходимостта и важността от продължаване на медикаментите, които подобряват прогнозата при HFrEF, поради риска за рецидив на оплакванията и спад във ФИ на ЛК след евентуално преустановяване.

Обсъждане

Вече повече от пет години използваме sacubitril/valsartan при българските пациенти с HFrEF. Нашият опит в реалната клинична практика показва, че приложението на sacubitril/valsartan (Entresto®, Novartis) при болни с HFrEF сигнификантно подобрява ФК, повишава ФИ на ЛК и намалява диуретичните нужди при едногодишно проследяване. Тези положителни ефекти се наблюдават на фона

на добра поносимост към лечението (1, 2).

В нашия анализ участваха 62 пациенти, при които ФИ се повиши от 27.8% (стандартно отклонение – СО 6%) изходно до 36.5% (СО 9.4%) в края на периода на проследяване, $p < 0.001$, а ФК се подобри от 2.47 (СО 0.57), до съществено до 1.73 (СО 0.68), $p < 0.001$.

Средната фуросемид-еквивалентна доза се намали от 126.9 mg (СО 223.1 mg) изходно до 90.1 mg (СО 132.3 mg) при проследяването, като понижението с малко не достигна статистическа значимост ($p = 0.06$). Редукцията представляваше 29% от изходната диуретична доза.

Получените от нас резултати са потвърдени и от други проучвания в реалната клинична практика, като например това на Martens P. и съавтори – едноцентрово, проспективно, при пациенти с HFrEF, средна възраст 66 години, в по-голяма група (125 участници), но с по-кратко проследяване – близо четири месеца (3).

Авторите установяват, че ФИ се повишава от 29.6% изходно до 34.8% в края на проследяването, $p < 0.001$, придружено с понижението на обемите на ЛК, намаление на степента на митрална инсуфициенция и подобрене на показателите на диастолна функция. Този ефект е дозо-зависим – по-високите дози на sacubitril/valsartan водят до по-изразено обратно ремоделиране на ЛК.

Наблюдаваният ефект върху ФИ

на ЛК не е неочакван: съществено-то подобрене на общата и сърдечностъдова смъртност, понижението на хоспитализациите за СН и увеличаването на функционалния капацитет няма как да не са свързани, поне частично, с положително ремоделиране на ЛК.

Това би могло да се обясни с механизма на действие на sacubitril/valsartan, който, освен че блокира ренин-ангиотензин-алдостеновата система, стимулира системата на натриуретичните пептиди, инхибирайки неприлизина, водещ до тяхното разграждане (4).

Ефектът на sacubitril/valsartan върху ФИ на ЛК е доказан и в големи/рандомизирани клинични проучвания. В PROVE-HF*, при 794 участници с HFrEF, лечение със sacubitril-valsartan води до понижението на концентрацията на NT-proBNP и до обратно ремоделиране на ЛК с положително повлияване на обемите и систолната, както и диастолната, функция за 12 месеца. Резултатите са публикувани в Journal of the American Medical Association през 2019 година (5).

Подобни положителни ефекти върху ЛК ремоделиране и диастолната функция на ЛК се наблюдават и в предварително специфицираните подгрупи, като тези които изходно не са приемали терапия с ACEi или ARB, както и тези при които стойностите на NT-proBNP са били по-ниски от критериите за включване в PARADIGM-HF (6).

Таблица 1. Промяна във времето от 2017 (иницииране на sacubitril/valsartan) до 2021 (последен преглед) на определени параметри, свързани с HFrEF: ФК по NYHA, ФИ на ЛК, стойности на артериалното налягане (АН), оценена гломерулна филтрация (eGFR) и серумен калий

	Инициране на ARNI 2017	2018	2019	2020	2021
ФК по NYHA	III	II	I	I	I
ФИ на ЛК (%)	32%	39%	45%	48%	47%
АН (mmHg)	115/75	110/75	110/75	120/85	115/70
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	49	40	45	43	46
Серумен калий (mmol/l)	4.5	4.0	3.9	4.5	4.6

Второто проучване е EVALUATE-HF; то е рандомизирано и в него sacubitril-valsartan е сравнен с enalapril. Неговата продължителност 12 седмици, като включва 464 участници на средна възраст 67 години (7).

Първичната крайна цел, промяната в характеристикния аортен импеданс (Zc), не показва значима разлика между групите, което предполага, че клиничните ползи от sacubitril-valsartan в сравнение с enalapril при пациенти с HFrEF вероятно не зависят от промяната в централната аортна ригидност.

Дори и при по-краткия период на проследяване и при наличието на активно сравнително рамо (enalapril), обеите на ЛК и показателите на диастолна функция се подобряват в значително по-голяма степен в групата на sacubitril-valsartan.

Налични са, също така, и резултати от мета-анализ, който сравнява ефектите на ARNI спрямо ACEi и ARB върху индексите на обратно ЛК ремоделиране, като обхваща 21 проучвания с 10 175 участници (8).

ARNI подобрява ФК при пациенти с HFrEF и изминатото разстояние при шест-минутния тест с ходене. В сравнение с ACEi/ARB, ARNI много съществено подобрява индексите на обратно ЛК ремоделиране, включително ФИ, обеми и размери. Тези положителни ефекти се извяват още на третия месец и стават по-изразени при по-дълго проследяване.

До тук стана недвусмислено ясно, че приложението на ARNI води до подобрене на ЛК ремоделиране и повишаване на ФИ при пациентите с HFrEF. Остава да уточним въпроса дали терапията, определяща прогнозата, трябва да се продължи или може да се спре при т.нар. СН с възстановена ФИ (HFrecEF).

Отговор на този въпрос дава проучването TRED-HF. То включва 51 участници с анамнеза за HFrEF,

асимптомни към момента, с възстановена ФИ на ЛК от <40% до >50%, с нормализиран теледиастолен обем на ЛК и с NT-proBNP was <250 ng/l след лечение (9).

Те са рандомизирани на постепенно спиране или на продължаване на препоръчаната от клиничните ръководства терапия. В рамките на шест месеца след спирането на терапията в първата група се наблюдава значително по-често спадане на ФИ с повече от 10% и до стойност под 50%, увеличаване на теледиастолния обем на ЛК с >10% и над нормалните стойности, удвояване на NT-proBNP или клинична изява на СН.

На базата на тези резултати, авторите препоръчват да не се спира терапията, подобряваща прогнозата на фона на HFrecEF, освен ако няма принуждаващи обстоятелства за това.

През 2020 година научният експертен панел на JACC (Journal of the American College of Cardiology) излиза със становище относно дефиницията и поведението при HFrecEF (10). Според този документ, HFrecEF включва:

1. Документация за намалена ФИ на ЛК <40% изходно
2. $\geq 10\%$ абсолютно подобрение във ФИ
3. Повторно измерване на ФИ на ЛК >40%

Експертите препоръчват ръководената от клиничните ръководства медикаментозна и дивайс (с устройства) терапия да бъде продължена безсрочно, докато биологията и клиничната епидемиология на HFrecEF не се разберат по-добре. Пациентите с HFrecEF трябва да бъдат редовно проследявани, поради високия риск за рецидив на СН.

проф. д-р Яна СИМОВА, дм
Български кардиологичен институт
МБАЛ „Сърце и Мозък“,
Плевен
Медицински университет,
Плевен

*Използвани съкращения:

PARADIGM-HF - Prospective Comparison of ARNI with ACEi to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
PROVE-HF - Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure
EVALUATE-HF - Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Mild to Moderate HF With Reduced Ejection Fraction
TRED-HF - Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients With Recovered Dilated Cardiomyopathy

Използвани източници:

1. Симова Я., Царева И., Добрев Г., Цонев С., Петров И. Клиничен опит с приложение на sacubitril/valsartan – акцент върху фракция на изтласкване. Кардио Д 2018; 4 (42):26-28
2. Симова Я., Царева И., Петров И. Многобройни ползи от приложението на sacubitril/valsartan, доказани в реалната клинична практика. Кардио Д 2019; 3 (45):37-40
3. Martens P., Belien H., Dupont M. et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovasc Ther. 2018; 36(4):e12435 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1755-5922.12435>
4. Entresto (sacubitril/valsartan) SPC, EMA 12.07.2018 достъпно на <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/al-fregister.htm>
5. Januzzi J., Prescott M., Butler J. et al PROVE-HF Investigators. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA 2019; 322(11):1085-1095 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2749476>
6. McMurray J., Packer M., Desai A. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004 www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1409077
7. Desai A., Solomon S., Shah A. et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. JAMA 2019; 322(11):1077-1084 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2749477>
8. Wang Y., Zhou R., Lu C. et al. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2019;8:e012272 <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.012272>
9. Halliday B., Wassall R., Lota A. et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. The Lancet 2019; 393 (10166): 61-73 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
10. Wilcox J., Fang J., Margulies K. et al. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2020; 76(6):719-734 <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2020.05.075>

Статията се издава с подкрепа на Новартис. Представените данни, визуализации и интерпретации изразяват мнението на авторите и могат да не съвпадат с мнението на Новартис. Всеки медицински продукт трябва да бъде прилаган според одобрените индикации за приложение, съответните дози/дозови режими и начини на приложение/път на въвеждане, вписани в кратката характеристика на продукта.

ЛЕЧЕНИЕ НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ С ФИКСИРАНА ДОЗОВА КОМБИНАЦИЯ BISOPROLOL/AMLODIPINE: РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА



Терапията на артериалната хипертония (АХ) с фиксираната дозова комбинация bisoprolol/amlodipine в една таблетка увеличава комплайънса към терапията, в сравнение със свободната комбинирана терапия. Тя е свързана с по-добър контрол на артериалното налягане (АН) и намалява риска за неблагоприятни сърдечносъдови събития. Данните са от мащабно международно проучване от реалната клинична практика, проведено в шест държави от Централна и Източна Европа (1, 2).

Указанията на European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH), както и на International Society of Hypertension (ISH), сочат, че монотерапията е ефективна за постигане на прицелните стойности на АН само при малък брой пациенти. На основата на натрупания опит, се препоръчва начална терапия с два антихипертензивни медикамента с различен механизъм на действие в минимални дози, вместо монотерапия във високи дози.

Двойната комбинирана терапия е стандарт за лечение на АХ, като изключение от това правило са само случаите с първа степен на АХ и нисък риск, много възрастните (>80 години) и хората с крехко здравословно състояние, които са предпочитани кандидати за монотерапия.

Предимствата на комбинираната терапия, особено при прилагане на фиксирана дозова комбинация в една таблетка, е опростяване на терапевтичния режим, повишаване на комплайънса и намаляване на нежеланите странични ефекти.

Това е от особена важност при болни, които приемат много медикаменти поради различни придружаващи заболявания, и при които всяко опростяване на терапията увеличава вероятността за нейното дългосрочно спазване, което от своя страна е свързано с подобряване на карйните клинични резултати.

В същото време, в резултат на комбинирането на медикаменти с различен механизъм и потенциален адитивен ефект на действие, се постига по-ефективен контрол на АН, а в същото време се намаляват нежеланите странични ефекти поради противодействие на двете активни субстанции и възможност за прилагане на по-ниски дози, в сравнение със самостоятелния прием на всяка една от тях.

Bisoprolol е високо ефективен селективен бета₁-адренорецепторен антагонист, при който липсва вътрешна симпатомиметична активност (ISA) и съответно без мембраностабилизираща активност. Предимствата на медикамента се дължат на високата му бета₁-селективност и са ос-

новно по отношение на дихателната функция, хемодинамиката и метаболитните ефекти, за разлика от неселективните бета-блокери. Bisoprolol няма изразен отрицателен инотропен ефект.

Amlodipine е дихидропиридин-ов блокер на калциевите канали (DHP-CCB) с продължително действие. Медикаментът инхибира селективно инфлукса на калциев йони през клетъчната мембрана, с по-значим ефект върху гладките мускулни клетки в кръвоносните съдове, отколкото върху клетките на миокарда. Намалява периферното съдово съпротивление, на което се дължи антихипертензивния му ефект. Не предизвиква рефлексна тахикардия, и не повишава енергийните и кислородни нужди на миокарда (антистенокарден ефект).

Bisoprolol и amlodipine, като свободна или фиксирана комбинация, има адитивен ефект при лечение на АХ, тъй като са с различен и допълващ се антихипертензивен механизъм на действие. Например, amlodipine намалява тоталното периферно съдово съпротивление, а bisoprolol намалява сърдечната честота и има добър ефект за контрол на сърдечния ритъм при предсърдно мъждене и други сърдечни тахикаритмии.

Подобно на amlodipine, bisoprolol се използва за лече-

ние на стенокардия – установено е, че намалява риска за повторен миокарден инфаркт за период от най-малко една година след първия коронарен инцидент. Поради това, комбинацията между bisoprolol и amlodipine може да бъде особено ценна при пациенти с коронарна болест.

Още първото проучване с фиксирана дозова комбинация (FDC) на bisoprolol/amlodipine 2.5/5 mg при пациенти с лека и умерено тежка АХ показва сигнификантно намаление на систолното и диастолното АН за период от осем седмици (3).

Основна цел на настоящето проучване е да се оцени придържането към терапията на пациенти, които приемат фиксирана дозова комбинация bisoprolol/amlodipine в реалната клинична (всекидневна) практика. Второстепенните показатели са оценка на АН и сърдечната честота.

Обхванати са 12 429 пациенти на възраст >18 години (средна възраст 59.1 години, 51% мъже) с есенциална хипертония (средна давност 8.8 години), които са преминали от свободна комбинирана терапия (за период от поне четири седмици) на фиксирана дозова комбинация.

Придържането към терапията е измерено чрез броя приети спрямо броя предписани таблет-

ки, дефинирано като: отлично (>90%); добро (76-90%); умерено (51-75%); лошо (<50%). Със съпътстващи сърдечносъдови заболявания (ССЗ) са били 39%; 21% - със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2); 13% - със ССЗ и ЗДТ2. С наднормено тегло (ИТМ >25 kg/m²) са били 54%, а със затлъстяване (ИТМ >30 kg/m²) – 27%.

Всички пациенти са получавали свободна комбинирана терапия с bisoprolol (5.5±1.5 mg) и amlodipine (6.1±2 mg) за период



от 16.8 месеца, като по-голямата част (72%) са били на минималните дозировки от bisoprolol 5 mg и amlodipine 5 mg.

При преминаване на фиксирана дозова комбинация в една таблетка, дозировките на bisoprolol и amlodipine са запазени същите в 80% от случаите. Средната дневна доза на фиксираната комбинация в една таблетка е била bisoprolol 5.8 mg и amlodipine 6.3 mg, което е съответствало на дозировките в свободната комбина-

ция (съответно 5.5 mg и 6.1 mg).

След период на проследяване от шест месеца е установено, че повече от 90% от изследваните са били с отлично или добро придържане към терапията (таблица 1), което е било свързано с намаление на систолното и диастолното АН (-16.5 mmHg и -10 mmHg съответно), както и с пулсовото налягане (-7.1 mmHg); сърдечната честота се е понижавала с -7.7 уд/мин (таблица 2).

Положителните ефекти на фиксираната дозова комбинация

върху АН, пулсовото налягане и сърдечната честота са били сходни при пациенти с различен индекс на телесна маса (ИТМ). Около 90% от изследваните са заявили, че биха предпочели фиксирана дозова пред свободна комбинирана терапия.

През периода на проследяване са регистрирани 101 нежелани странични ефекти, като най-чести са били периферни отоци и оток на ставите, следвани от брадикардия, световъртеж и главоболие. Само девет (от 12 429) пациенти са преустановили терапията, поради нежелани странични ефекти.

Обсъждане

При продължителното лечение на хронични заболявания (като артериална хипертония), придържането към терапията от страна на пациентите, е един от основните проблеми. Това се отнася с особена

Таблица 1. Придържане към терапията (след 6-ия месец)

Брой участници (N) 11 429	N	%
Отлично (употреба на >90% от предписаните таблетки)	9 610	84
Добро (употреба на 76-90% от предписаните таблетки)	1 689	15
Умерено (употреба на 51-75% от предписаните таблетки)	107	1
Лошо (употреба на <50% от предписаните таблетки)	23	
Общо	11 429	100.0
Добро или отлично ниво на придържане (>76%)	11 299	99

Таблица 2. Промени в артериалното налягане, пулсовото налягане и сърдечната честота

	САН (mmHg)	ДАН (mmHg)	ПН (mmHg)	Сърдечна честота (уд/мин)
	Брой Средно (+/-CO*) Медиана Q1 - Q3*	Брой Средно (CO) Медиана Q1 - Q3	Брой Средно (CO) Медиана Q1 - Q3	Брой Средно (CO) Медиана Q1 - Q3
Визита I (начало на проучването)	12 383 147.6 (16) 148 138 – 160	12 373 88.3 (10) 90 80 - 95	12 369 59.3 (13) 60 50 - 70	12 333 75.8 (10) 76 68 – 82
Визита IV (след 6 месеца)	11,472 131.2 (10) 130 125 - 139	11,463 78.9 (7) 80 75 - 83	11,457 52.3 (10) 50 45 - 60	11,408 68.4 (7) 68 64 – 72
Средна разлика+/-CO	11,433 16.5 (15) -16.5 5 - 27	11,417 9.5 (11) -10 0 - 16	11,407 7.1 (14) -7 0 - 15	11,322 7.7 (10) -7.7 0 – 14

*CO - Стандартно отклонение; Q1 - Q3 – квадрили от 1 до 3

важно при пациенти в напреднала възраст или такива с множество съпътстващи заболявания (като захарен диабет), които трябва да приемат голям брой медикаменти.

Според резултати от големи клинични проучвания, малки вариации в антихипертензивната терапия могат да са свързани със значими разлики по отношение на клинично значимите събития.

Проведен мета-анализ от American Society of Hypertension (ASH) установи още преди десет години, че прилагането на фиксирана дозова комбинация от антихипертензивни медикаменти повишава комплайънса към терапията с 26%, в сравнение със свободния прием на

отделните компоненти (4).

Фиксираната дозова комбинация в една таблетка на bisoprolol/amlodipine позволява намаление на общия брой таблетки, които трябва да се приемат през деня, на фона на по-ефективен дългосрочен контрол на АН.

Използвани източници:

1. Hostalek U., Kosh E. Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice: Results of a multinational non-investigational study. Cardiovasc Disord Med 2016; 1 (3) <https://oatext.com/pdf/CDM-1-118.pdf>
2. Cohen B. A Fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine for hypertension: A potential benefit to selected patients. Clinical Pharmacology in Drug Development 2017; 6 (1) 6-8 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpdd.325>
3. Mehta S., Shah M., Shah A. et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hyperten-

Изводите за клиничната практика:

Приемът на фиксирана дозова комбинация bisoprolol/amlodipine в една таблетка осигурява по-добър антихипертензивен контрол и намалява риска за неблагоприятни сърдечносъдови събития, в сравнение със свободната комбинирана терапия от двата медикамента.

sion. The Indian Practitioner 2010; 58 (12):751-759 <https://link.springer.com/article/10.2165%2F11531770-000000000-00000>
4. American Society of Hypertension Writing Group (2010). Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010; 4 (2): 90-98 www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1933171110000434

СЪДЪРЖАНИЕ

Лекарствена терапия

Ефикасност на фиксираната дозова антихипертензивна терапия с amlodipine/valsartan..... 3
Дългогодишно лечение със sacubitril/valsartan – какво да правим, след като пациентът се е подобри?..... 6
Лечение на артериалната хипертония с фиксирана дозова комбинация bisoprolol/amlodipine: резултатите от реалната клинична практика..... 10
Дългосрочни ефекти на тройната фиксирана комбинация perindopril/indapamide/amlodipine върху левокамерната хипертрофия при амбулаторни пациенти с хипертония..... 14

Кардионеврология

Кардио-ренална протекция с антидиабетни медикаменти от-
въд глюкозопонижаващия им ефект..... 17
Кардионеврология
Сърдечна недостатъчност, когнитивна дисфункция и мо-
зъчно увреждане..... 28
Превантивна кардиология
Новости за rivaroxaban от 2021 година..... 30
Липидомодифицираща терапия при пациенти с висок и много
висок риск – нови практически указания..... 34
Предимства на комбинираната в една таблетка антихипер-
тензивна и липидомодифицираща терапия..... 40

Alotendin®

bisoprolol/amlodipine

таблетки 5mg/5mg x30 броя, 5mg/10mg x30 броя, 10mg/5mg x30 броя



**ВСЕКИ СЛЕДВАЩ
МИГ Е НЕПОВТОРИМ!**

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Моля прочетете кратката характеристика на продукта преди да предпишете Alotendin®. Дата на последно одобрена КХП: 28. 07. 2021 г. Alotendin® е запазена търговска марка на EGIS Pharmaceuticals PLC BG 21 ALO 006 PA/ИАЛ-55344-19.11.2021 г.

За повече информация: ТП ЕГИС Фармасютикълс
гр. София, ул. „Ал. Жендов“ №6, ет. 6, Тел.: 02/987 60 40, www.egis.bg, www.egis.space



ДЪЛГОСРОЧНИ ЕФЕКТИ НА ТРОЙНАТА ФИКСИРАНА КОМБИНАЦИЯ PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/ AMLODIPINE ВЪРХУ ЛЕВОКАМЕРНАТА ХИПЕРТРОФИЯ ПРИ АМБУЛАТОРНИ ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРТОНИЯ



При артериалната хипертония (АХ), левокамерната хипертрофия (ЛКХ) е компенсаторен механизъм, който представлява първоначална адаптация към увеличени стрес върху камерната стена. ЛКХ е началото на развитие на изявено клинично заболяване. Доказана е силната връзка между наличието на ЛКХ при първоначалния преглед и риска за сърдечносъдови събития в бъдеще.

Честотата на ЛКХ в общата популация по електрокардиографски (ЕхоКГ) критерии е ниска, като се увеличава до 7-40% при болните с АХ. При провеждане на ЕхоКГ скрининг е установено, че ЛКХ е налице при около 50% от хората на възраст над 65 години. Връзката между ЕхоКГ индекс на левокамерна маса (LVMI) и артериалното налягане (АН) е слаба, докато амбулаторното мониториране на АН (ABPM) показва по-висока корелация между LVMI и средните дневни стойности на АН.

Резултатите от обсервационни и проспективни проучвания показаха потенциални клинични ползи от редукцията на LVMI, както и че промените на LVMI при приложена терапия могат да имат важна прогностична роля при пациенти с АХ. Болни, при които не се постига регресия на ЛКХ или при които ЛКХ

се развива в процеса на проследяване, имат по-голяма вероятност за неблагоприятни събития, в сравнение с тези, с липса или регресия на ЛКХ. Това потвърждава, че промените на LVMI по време на антихипертензивна терапия са важен фактор за възникването на фатални и нефатални неблагоприятни сърдечносъдови събития.

Регресия на ЛКХ може да се постигне по-бързо чрез специфични класове антихипертензивни медикаменти - ACE инхибитори (ACEi) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB) и блокери на калциевите канали (CCB) като моно- и комбинирана терапия (ACEi/ARB и CCB), или като фиксирана комбинация в една таблетка. Подобен подход се препоръчва и от най-новите указания на International Society of Hypertension (ISH) от 2020, които предлагат при неуспех от двойна комбинирана терапия в максимално толерирани дози, да се премине към тройна комбинация с добавяне и на тиазиден/тиазидно-подобен диуретик (като indapamide) (1).

Към момента няма достатъчно информация за ефектите на тройна фиксирана в една таблетка антихипертензивна терапия върху промените на LVMI и регресията на ЛКХ при амбулаторни пациенти с хипертония,

които не са добре контролирани с двойна фиксирана комбинация, включваща RAAS инхибитор.

В настоящето интервенционно проучване са включени пациенти с есенциална хипертония втора степен (измерено в лекарския кабинет систолно АН <140 mmHg и диастолно АН <90 mmHg) без анамнеза за сърдечносъдови събития, които не са контролирани успешно с двойна фиксирана комбинация, включваща RAAS инхибитор плюс диуретик (2).

От проучването са изключени болни с: тежка хипертония (измерено в лекарския кабинет СААН ≥ 180 mmHg или ДАН ≥ 110 mmHg); вторична хипертония; неопластично или чернодробно заболяване; хронична сърдечна или бъбречна недостатъчност; клинични данни за исхемична болест на сърцето; висока степен на затлъстяване ($>150\%$ от идеалното телесно тегло); бременност или кърмене.

Пациентите са разделени в две терапевтични групи: тройна фиксирана комбинация на perindopril/indapamide/amlo地平ine и контролна група на свободна комбинация от три антихипертензивни медикамента, включително RAAS инхибитор, диуретик и CCB. След период от

четири седмици, болните на терапия със свободна комбинация от три медикамента са преминали на терапия с една таблетка дневно тройна фиксирана комбинация с различни дози (5/1.2/5, 10/2.5/5, 10/2.5/10 mg дневно сутрин) според стойностите на АН за още четири месеца.

Основна цел на проучването е да се изследва ефикасността на тройната фиксирана комбинация, в сравнение със свободната комбинация от три медикамента върху редукцията на LVMI и регресията на ЛКХ, в рамките на прицелни стойности на АН, определени като измерени в лекарския кабинет стойности на $\text{САН} < 140 \text{ mmHg}$ плюс ДАН $< 90 \text{ mmHg}$ и $\text{САН} < 130 \text{ mmHg}$ плюс ДАН $< 80 \text{ mmHg}$ при 24-часово АВРМ. В двете групи са използвани еквивалентни дози антихипертензивни медикаменти.

Офисно и 24-часово АВРМ са измервани в началото и в края на първия, четвъртия и 14-я месец от проследяването.

Ехокардиографските изследвания са извършени от независими наблюдатели, като са измервани: дебелина на септума и задна стена; левокамерни крайни диастолни размери; левокамерна фракция на изтласкване (%); левокамерна маса по формулата на Devereux, отнесена към телесната повърхност (LVMI g/m^2). ЛКХ е дефинирана като стойности на LVMI $\geq 115 \text{ g/m}^2$ (за мъже) и $\geq 95 \text{ g/m}^2$ (за жени). Промените на LVMI спрямо изходните стойности е дадена в проценти (%), а регресията на ЛКХ е определена като стойности на LVMI $< 115 \text{ g/m}^2$ (за мъже) и $< 95 \text{ g/m}^2$ (за жени).

Средната възраст на включените в проучването е 60.8 години (59.4 години за мъжете и 63.8 години за жените), като честотата на ЛКХ не се е раз-

личавала сигнификантно между двете групи (71.7% срещу 68.5%).

През периода на проследяване е наблюдавано значително намаление на АН и в двете групи, което е било по-голямо при тройната фиксирана комбинация. По подобен начин, и в двете групи е установено сигнификантно намаление на АН и при 24-часовото АВРМ. При по-подробен анализ, през първия месец е имало сигнификантно намаление на САН и пулсовото налягане в групата с фиксирана тройна комбинация, макар че към четвъртия месец не са наблюдавани подобни разлики.

В края на първия месец, таргетни стойности на офисно АН са постигнати при 70.5% от пациентите с тройна фиксирана комбинация в една таблетка, в сравнение с 66.4% в контролната група ($p=0.21$). В края на четвъртия месец, съответните проценти са били 75.6% срещу 71.2% ($p=0.34$), а на 14-я – 77.1% срещу 72.4% ($p=0.16$).

Отговорът към терапията, оценен чрез таргетно 24-часово АВРМ, е бил сигнификантно по-висок в групата с фиксирана тройна комбинация през първия (45.3% срещу 32.8%) и четвъртия месец (64.8% срещу 46.9%), както и в края на периода на проследяване (69.7% срещу 53.2%) ($p < 0.05$ за трите периода).

Подобни резултати са наблюдавани и по отношение на LVMI, който е бил намален по-значително в групата с тройна фиксирана комбинация (-8.3% срещу -2.0%, $p < 0.0001$). В същата група е била по-значима и регресията на ЛКХ (43.5% срещу 30.4%, $p < 0.05$), без разлика между половете.

Обсъждане

Пациентите с изходна ЛКХ, при които не е постигната редукция на LVMI по време на

предходна антихипертензивна терапия, трябва да се преценяват като високо рискови за сърдечносъдови събития. По тази причина, те трябва да контролират често стойностите на АН. Регресията на ЛКХ е най-полезният междинен клиничен показател за оценка на ефикасността и протективния ефект на антихипертензивната терапия върху сърдечносъдовата система.

Фиксираната тройна комбинация в една таблетка от perindopril/indapamide/amlodipine е ефективна за редукция на LVMI и регресията на ЛКХ при болни с умерена хипертония, която не е добре контролирана с двойна антихипертензивна терапия. Ефективността на тройната фиксирана комбинация най-вероятно се дължи както на клиничните ефекти на всеки от включените медикаменти, така и на по-стабилния контрол на АН.

Комбинираният подход се препоръчва и от ръководството на ESC/ESH от 2018 за терапия на АХ, което подкрепя избора на фиксирани дозови комбинации на антихипертензивни медикаменти в една таблетка, пред свободната комбинирана терапия, за повишаване на комплайънса и намаляване на сърдечното органично увреждане (3).

Използвани източници:

- 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Mazza A., Townsend D., Schiavon L. et al. Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects Biomed Pharmacother 2019 Dec; 120: 109539 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104809/pdf/nihms-1571190.pdf
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) J Hypertens 2018 (36): 2284-2309 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>

КАРДИО-РЕНАЛНА ПРОТЕКЦИЯ С АНТИДИАБЕТНИ МЕДИКАМЕНТИ ОТВЪД ГЛЮКОЗОПОНИЖАВАЩИЯ ИМ ЕФЕКТ



В основата на лечението на пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) - диабетно или с друг произход, е оптимизирането на контрола на повишеното артериално налягане (АН) и на нивата на кръвната глюкоза, както и терапия със статини и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим/ангиотензин рецепторни блокери (ACEi/ARB) с цел да се осигури кардио-ренална протекция.

Въпреки широкото използване на стандартните терапии за двете заболявания, честотата на прогресия до терминално бъбречно заболяване (степен G5, бъбречна недостатъчност, краен стадий на бъбречно заболяване) и на значимите неблагоприятни сърдечносъдови събития (MACE) остават високи.

Навлизането в клиничната практика на новите класове антихипергликемични медикаменти, включително на инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2i) и рецепторните агонисти на глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1RA), промениха терапевтичните възможности за лечение на ЗДТ2 при пациенти с висок сърдечносъдов риск. Някои представители на двата класа постигат значимо намаление на MACE и на прогресията на диабетната нефропатия (диабетното бъбречно заболяване – ДБЗ), като установените ползи са независими от (или не се ограничават само до) техния глюкозопонижаващ ефект (1).

Тези факти доведоха до смяна на предишния глюкоцентричен терапевтичен алгоритъм с по-оптимален модел на терапия, чиято цел е постигане на комбинирани ефекти върху

гликемичния контрол и подобряване на сърдечносъдовите и бъбречните крайни резултати при пациентите със ЗДТ2. Този нов стандарт навлиза за все по-широко в клиничната практика на кардиолози, ендокринолози и нефролози.

Кардио-ренална протекция със SGLT2i

За клинично приложение са одобрени четири SGLT2i (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin и ertugliflozin). Три от тях - canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, са изследвани в пет рандомизирани клинични проучвания със сърдечносъдов или бъбречен краен изход.

Проучванията EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58 установиха сърдечносъдовите ползи съответно от empagliflozin, canagliflozin и dapagliflozin при пациенти със ЗДТ2 и разностепенен изходен риск за сърдечносъдово заболяване (CC3).

Въз основа на техните резултати, в допълнение на първоначално одобрената индикация тези SGLT2i да се използват за контрол на ЗДТ2, те вече се прилагат и за намаление на сърдечносъдовите и бъбречните събития при широк спектър от пациентите, както следва:

Empagliflozin:

- **При пациенти със ЗДТ2:** за намаление на сърдечносъдовата смърт и на риска от сърдечна недостатъчност (CH), налагаща хоспитализация; за намаляване на риска за прогресия до първото събитие, съответстващо на нефропатия; за намаляване на честотата на поява на трайна макроалбуминурия при пациенти с нормо- или микроалбуминурия на

изходното ниво (данни от проучването EMPA-REG OUTCOME).

Емпаглифлозин е показан както за подобряване на контрола на гликемията, така и за намаляване на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност, които представляват интегрална част от лечението на ЗДТ2.

- **При пациенти със или без ЗДТ2:** за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (данни от проучването EMPEROR-Reduced).

Dapagliflozin:

- **При пациенти със ЗДТ2:** за намаляване на хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност (в проучването DECLARE-TIMI 58).

- **При възрастни:** за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HFrEF, СНнФИ). В проучването DAPA-HF дапаглифлозин е прилаган в съчетание с други терапии за СН при пациенти със или без ЗДТ2.

Dapagliflozin може да бъде от полза при пациенти с HFrEF за намаляване на сърдечносъдовата смърт и хоспитализациите поради СН. Дапаглифлозин е свързан, в сравнение с плацебо, с редукция на рекурентните събития при хронична СН и подобряване на симптомите, като тези ползи са валидни за целия възрастов спектър, на фона на изходна терапия с бримкови диуретици или sacubitril/valsartan, независимо от изходния диабетен и здравен статус и прилаганата друга терапия за лечение на СН.

- **При възрастни:** за лечение на хронично бъбречно заболяване. В проучването DAPA-CKD дапаглифлозин е прилаган в съчетание с дру-

ги терапии за ХБЗ при пациенти със или без ЗДТ2.

Поради ограничен опит, не се препоръчва започване на лечение с dapagliflozin при пациенти с $eGFR < 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Canagliflozin:

- При пациенти със ЗДТ2 и диабетно бъбречно заболяване за намаляване на сърдечносъдовата смърт, MACE и необходимостта от хоспитализация поради СН (в проучването CREDENCE).

1. Клинични проучвания с краен сърдечносъдов изход (CVOT):

- EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58** установиха, че съответно empagliflozin, canagliflozin и dapagliflozin са свързани със сърдечносъдови (СС) ползи при пациенти със ЗДТ2 и разнотелен СС риск.

Данните от CREDENCE показаха значими кардиоренални предимства на терапията с canagliflozin при пациенти с ХБЗ; проучването бе спряно предсрочно поради постигнати предефинирани критерии за ефективност.

- DAPA-HF** анализира ефективността на dapagliflozin при пациенти със симптоматична СН с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), независимо от наличието или липсата на ЗДТ2, по отношение на заболяемостта, смъртността и качеството на живот. Резултатите от проучването демонстрираха, че dapagliflozin намалява сигнификантно основния показател за краен изход (СС смърт или влошена СН).

Проведените рандомизирани клинични проучвания със SGLT2i се характеризират с различни нива на изходни показатели за бъбречната функция, скорост на гломерулна филтрация (eGFR) и съотношение албумин/креатинин (UACR). Затова има разлики в степента на намаляване на честотата на сърдечносъдови и бъбречни събития.

- CREDENCE** включва пациенти с най-ниски изходни стойности на eGFR ($56.2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), в сравнение с DECLARE-TIMI 58, CANVAS и EMPA-REG OUTCOME (съответно

85.2, 76.5 и $74 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Освен това, пациентите в CREDENCE са имали най-високи нива на албуминурия (средно UACR 927 mg/g), в сравнение с CANVAS (12.3 mg/g) и DECLARE-TIMI 58 (13.1 mg/g). В EMPA-REG OUTCOME съответното разпределение е било както следва: 59.4% с UACR $< 30 \text{ mg/g}$; 28.5% с UACR $30\text{--}300 \text{ mg/g}$; 11% с UACR $> 300 \text{ mg/g}$.

Пациентите в CREDENCE са с най-висок изходен бъбречен риск, а в DECLARE-TIMI 58 са с най-нисък, на основата на eGFR и UACR, което обяснява разликите в честотата на бъбречните събития в посочените рандомизирани контролирани проучвания за оценка на ефикасност и безопасност.

Важността на ХБЗ като доказан рисков фактор за ССЗ е подчертана от най-високата честота на сърдечносъдови събития в CREDENCE, въпреки само 50.4% доказано изходно ССЗ, в сравнение с 99.4% в EMPA-REG OUTCOME.

2. Краен сърдечносъдов изход при различен спектър на eGFR и албуминурия.

Албуминурията и eGFR са ключовите параметри, които определят точно стадия на ХБЗ, като и двата повлияват независимо СС риск:

- Post hoc анализ на основния показател за краен изход според eGFR в CANVAS показа, че при 20.1% от пациентите с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (71.6% с данни за ССЗ), ефектите на canagliflozin са били сходни с ефектите при пациенти със запазена бъбречна функция. Относителните ефекти върху повечето сърдечносъдови и бъбречни показатели за краен изход са били сходни при подгрупите с различни стойности на eGFR.

При стратифициране според изходните стойности на албуминурията в друг анализ на CANVAS - 2 266 (22.3%) с умерено повишена албуминурия (UACR $30\text{--}300 \text{ mg/g}$) и 760 (7.5%) със значително повишена албуминурия (UACR $> 300 \text{ mg/g}$) - резултатите демонстрираха сходен сърдечносъдов изход при различни нива

на албуминурия, но с повишен риск за ампутации между подгрупите.

- В анализ на резултатите от CREDENCE (проучване с голям брой пациенти с умерена и тежка степен на ХБЗ и макроалбуминурия), canagliflozin е понижил риска за MACE, със значителна редукция на първичните и вторичните показатели за превенция (дефинирани като изходен риск за или наличие на атеросклеротично ССЗ).

Ефектите са били сходни и за компонентите на съставния показател за краен изход (сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт).

Друг подгрупов анализ на CREDENCE при болни с eGFR до $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ към момента на рандомизиране, също показва тенденция за намаляване на риска за терминално бъбречно заболяване и удвояване на стойностите на серумния креатинин.

- В анализ на сърдечносъдовия краен изход в EMPA-REG OUTCOME при пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ и UACR $> 300 \text{ mg/g}$, empagliflozin в сравнение с плацебо, е намалил риска за сърдечносъдова смърт с 29%, общата смъртност - с 24%, хоспитализациите поради СН - с 39%, и риска за хоспитализация по общи причини - с 19%.

Ефектите на empagliflozin по отношение на тези крайни показатели са били сходни при различни категории eGFR и UACR в двете изследвани дози на медикамента. Кардиореналните предимства на empagliflozin са отчетени при пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ и UACR $< 30 \text{ mg/g}$, което подчертава предимствата на този SGLT2i, независимо от изходните стойности на албуминурия.

Това наблюдение е от особена важност, като се има предвид неалбуминуричният фенотип на ХБЗ със ЗДТ2 (прогресия на функционалното бъбречно увреждане, което се изразява с по-изразена редукция на eGFR), поради ограничените данни за сърдечносъдовите и бъбречните предимства при тази популация, в сравнение с болните с високостепенна макроал-

буминурия (лабораторен показател за структурно увреждане на бъбрека).

● В подгрупов анализ на **DECLARE-TIMI 58**, честотата на MACE не се е различавала при eGFR >60 или <60 ml/min/1.73 m². Въпреки това, честотата на съставния показател за сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради СН е била по-благоприятна при употреба на dapagliflozin, в сравнение с плацебо при eGFR 60-90 ml/min/1.73 m², както и при 189 пациенти с eGFR <60 ml/min/1.73 m², в сравнение с тези с eGFR >90 ml/min/1.73 m².

Два отделни мета-анализа показва значителни кардиоренални предимства на SGLT2i при болни с eGFR <60 ml/min/1.73 m².

3. Клинични проучвания с краен бъбречен изход:

● **CREDESCENCE** е първото рандомизирано клинично проучване, което има за цел крайния бъбречен изход при приложение на SGLT2i. Обхванати са 4 401 пациенти със ЗДТ2 и eGFR 30-90 ml/min/1.73 m² и макроалбуминурия, които са на терапия с ACEi/ARB плюс canagliflozin или плацебо.

Първичен съставен показател за краен изход е удвояване на серумния креатинин спрямо изходните стойности (което се задържа за поне 30 дни), терминално бъбречно заболяване (необходимост от диализа, бъбречна трансплантация или задържане на eGFR <15 ml/min/1.74 m²) или смърт поради бъбречна или сърдечносъдова причина.

Резултатите показват, че в групата с canagliflozin има значително намаление на показателите за краен изход (11.1% срещу 15.4%, p=0.00001).

Съставният показател за бъбречно заболяване (терминално бъбречно заболяване, удвояване на серумния креатинин или фатален изход в резултат на бъбречно заболяване) е по-нисък с 34%, а рискът за терминално бъбречно заболяване – с 32%, в сравнение с контролната плацебо група.

Като се имат предвид предполагаемите ефекти на SGLT2i върху тубуло-гломерулната обратна връзка и

интрагломерулното налягане, първоначалното намаление на eGFR, последвано от значително забавяне на спада на eGFR във времето, съответства на намаление на гломерулната хипертония, аналогично на действието на ACEi/ARB.

● **CANVAS** установи подобни ефекти на canagliflozin върху крайния изход на бъбречно заболяване, при включени 20.1% пациенти с eGFR <60 ml/min/1.73 m². Резултатите показват значителна редукция на предефинирания съставен показател – намаление с 40% на eGFR, необходимост от бъбречна заместителна терапия или фатален изход в резултат на бъбречно заболяване.

Данните са сходни при болни с или без ХБЗ, и при различни стойности на eGFR. Допълнителен предефиниран анализ на CANVAS установи, че canagliflozin е свързан с намаление на удвояването на серумния креатинин, развитие на терминално бъбречно заболяване и фатален изход в резултат на бъбречно заболяване.

● **EMPA-REG OUTCOME** показва, че честотата или влошаването на нефропатията (предефинирани вторични показатели) е 12.7% при empagliflozin срещу 18.8% в контролната плацебо група. Установено е намаление с 44% на относителния риск за удвояване на стойностите на серумния креатинин и с 55% на необходимостта от започване на бъбречно заместителна терапия, в сравнение с плацебо групата. При двете групи не е имало съществена разлика по отношение на инцидентната албуминурия.

Отделен анализ на данните за UACR показва, че при пациентите на терапия с empagliflozin е по-вероятно да се установи продължително подобрене от микроалбуминурия към нормоалбуминурия, или от макроалбуминурия към микроалбуминурия и нормоалбуминурия. В същата група е по-малко вероятно продължителното влошаване от нормоалбуминурия към микро- или макроалбуминурия.

Анализ на **EMPA-REG OUTCOME** показва, че честотата на събития, свързани с крайния бъбре-

чен изход, са по-чести при пациенти със СН, отколкото при такива без СН. В групата със СН, empagliflozin е намалил с 43% риска за инцидентна/влошаваща се нефропатия или сърдечносъдова смърт и с 50% прогресията на макроалбуминурията. Тези данни са обещаващи за стабилизиране на бъбречната функция при пациенти със СН.

● **Мета-анализ** на рандомизирани клинични проучвания при 38 723 пациенти със ЗДТ2 показва, че SGLT2i намаляват значително риска за диализа, трансплантация или фатален изход поради бъбречно заболяване (p=0.0019), както и за развитие на терминално бъбречно заболяване.

Предимствата са отчетени при всички подгрупи eGFR, включително такива с изходни стойности на eGFR 30-45 ml/min/1.73 m², независимо от изходната албуминурия.

Мета-анализът показва, че SGLT2i имат класов ефект за протекция по отношение на бъдещи епизоди на остро бъбречно увреждане, допълнителна информация за която се очакват от протичащите в момента проучвания **EMPA-KIDNEY**, **DAPA-CKD** и **SCORED**.

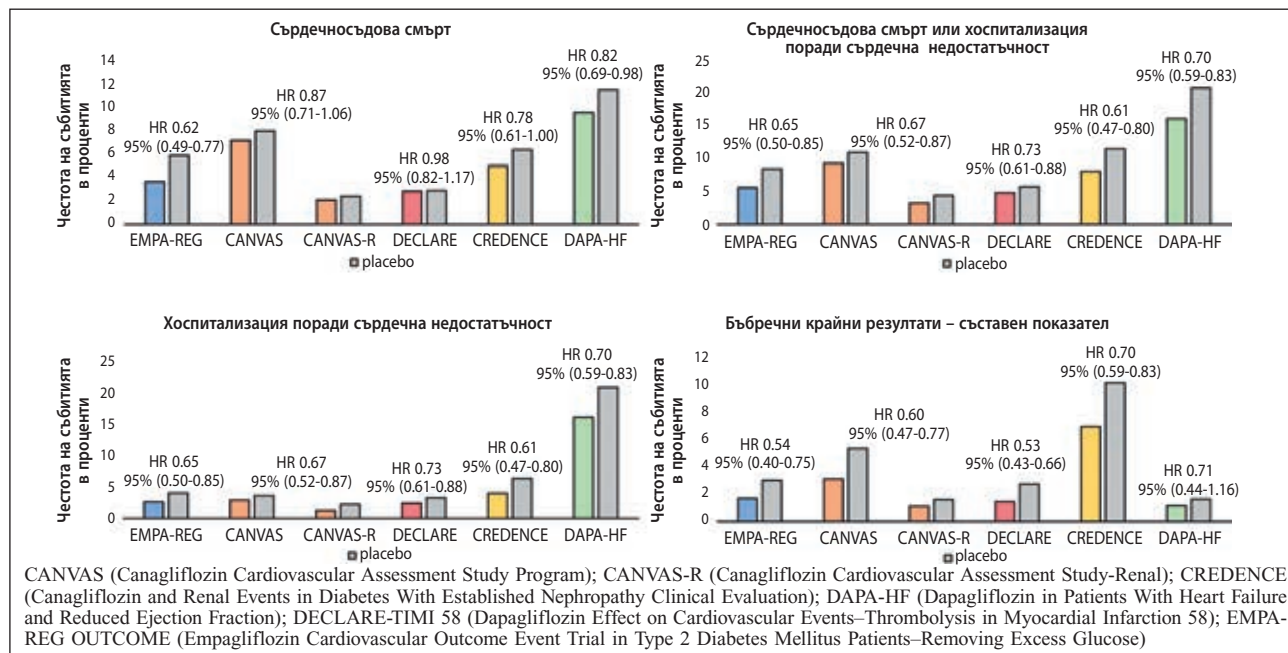
Фигура 1 показва крайния изход на основните сърдечносъдови и бъбречни показатели при SGLT2i.

4. **Механизми на кардиоренална протекция при SGLT2i.** Инхибирането на SGLT2 е подходящ подход за лечение на ЗДТ2 и ХБЗ. SGLT2 реабсорбира около 97% от филтрираната глюкоза, а SGLT1 – останалите 3%.

Глюкозата се реабсорбира от уринарния лумен в апикалната мембрана съответно в S1 и S3 сегментите на проксималните тубули. След това, глюкозата се реабсорбира в циркулацията чрез глюкозния транспортер 2 или други свързани транспортери. При фармакологично инхибиране със SGLT2i, глюкозата се реабсорбира частично от SGLT1.

Диабетът, чрез различни механизми (включително хипергликемия), увеличава медираната от SGLT2 реабсорбция на глюкоза. Това намалява

Фигура 1. Коефициенти на риска (HR) за сърдечносъдови и бъбречни крайни резултати в проучванията със SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) инхибитори



дисталното преминаване на натрий в macula densa, което води до вазодилатация на аферентната артериола и повишена GFR или хиперфилтрация.

При прилагане на SGLT2i, натриевата и глюкозната реабсорбция са потиснати, което предизвиква увеличена доставка на натрий в macula densa, увеличена тубулогломерулна обратна връзка и намалена GFR.

SGLT2i увеличават транспорта на натрий, глюкоза и хлориди към macula densa, където повишената абсорбция на соли активира тубулогломерулната обратна връзка и усилва вазоконстрикцията на аферентната артериола с последващо намаление на интрагломерулното налягане.

Предполагат се няколко механизма, които обясняват положителните промени по отношение на първичните и вторичните показатели за краен изход при терапия със SGLT2i, освен тези, свързани с понижаване на кръвната глюкоза, АН и телесното тегло.

Приема се, че сърдечносъдовата и бъбречната протекция са резултат от механизми, които включват активиране на тубулогломерулната обратна връзка с последващо намаление на интрагломерулното налягане, диурезата, понижаване на АН, редук-

ция на телесното тегло, понижаване на стойностите на пикочна киселина и по-високи нива на еритроцитите.

Подобрието на АН и редуцирането на циркулиращия обем поради диуретичните ефекти на SGLT2i са причина за специфичните предимства при СН. В DAPA-HF се наблюдава слабо намаление на приложението на диуретици, когато се добавя dapagliflozin към стандартния диуретичен режим на HFrEF.

Скорошно проучване при здрави доброволци показва, че dapagliflozin предизвиква два пъти по-голяма редукция на интерстициалната течност, отколкото на вътресъдовия обем.

Намаленият бъбречен кръвоток и относителната медуларна хипоксия също допринасят за увеличената продукция на еритропоетин и повишаване на еритроцитите, което подобрява кислородната доставка с по-високи нива на хемоглобин. Други индиректни ефекти на SGLT2i са леко намаление на телесното тегло и серумните нива на пикочната киселина.

В CREDENCE, протективните бъбречни ефекти на canagliflozin са независими от степента на гликемичен контрол, което показва, че те са свързани с други механизми на

действие на SGLT2i.

Някои изследвания сочат директно свързване на SGLT2i с натрий-водородния обменник/антипортер (NHE). За сърдечния NHE1 и бъбречния NHE3 се предполага, че имат директен протективен ефект върху кардиомиоцитите и епителните клетки на проксималните бъбречни тубули.

Подобни благоприятни ефекти са наблюдавани при приложение на SGLT2i като dapagliflozin и empagliflozin за лечение на HFrEF, което разширява индикациите им като основни медикаменти за намаляване на риска и терапия на HFrEF, със или без ЗД.

Кардио-ренална протекция с GLP-1 RA

1. Клинични проучвания със сърдечносъдов краен изход. Глюкагон-подобният пептид-1 (GLP-1) е инсулиноотропен хормон, който се секретира в червата след прием на храна, и медира ефектите на GLP-1RA.

От регистрираните медикаменти от този клас за лечение на ЗДТ2, liraglutide, dulaglutide и semaglutide имат допълнителните предимства да намаляват риска за MACE, доказани в няколко CVOT:

● **LEADER** обхваща 9 340 души

със ЗДТ2 и висок сърдечносъдов риск, които са разделени в две групи: liraglutide или плацебо. Първичният съставен показател за краен изход (3-точков MACE - фатален изход в резултат на сърдечносъдови причини, нефатален МИ или нефатален инсулт) е бил значително по-нисък в групата с liraglutide, в сравнение с плацебо (HR 0.87, $p < 0.001$), главно вследствие на понижаване на сърдечносъдовата смърт (HR 0.78, $p = 0.02$).

Пациентите с ХБЗ (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) са имали най-големи ползи от терапията с liraglutide, в сравнение с пациенти с eGFR > 60 ml/min/1.73 m². Тази разлика най-вероятно се дължи на по-високата честота на атеросклеротично ССЗ при болни с по-ниски стойности на eGFR.

● **SUSTAIN-6** показва, че подкожният semaglutide намалява сигнификантно в сравнение с плацебо първичния съставен показател за краен изход (сърдечносъдова смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт, HR 0.74, $p = 0.02$) при пациенти със ЗДТ2 и установено ССЗ, хронична СН или ХБЗ (степен, $G \geq 3$) или възраст > 60 години и сърдечносъдов рисков фактор.

Ползите от semaglutide s.c. са се дължали основно на значително (с -39%, HR 0.61, $p = 0.04$) намаление на честотата на нефатален инсулт и на незначително (с -26%) намаление на нефаталния МИ, но без значителна разлика по отношение на сърдечносъдовата смърт.

● **REWIND** показва, че честотата на съставния показател за краен изход (сърдечносъдова смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт) е 2.4 на 100 пациента-години (в групата с dulaglutide) и 2.7 на 100 пациента-години в контролната плацебо група (HR 0.88, $p = 0.026$), като тази полза се дължи основно на редукция на нефаталния инсулт (HR 0.76, $p = 0.017$).

● **PIONEER-6** показва по-малка ефективност на пероралната форма на semaglutide по отношение на първичния съставен показател за краен изход (3-точков MACE), както и на риска за отделните компоненти (неу-

траден) в сравнение с плацебо.

В момента пероралният semaglutide се изследва в проучването SOUL по отношение на специфични сърдечносъдови показатели за краен изход.

На основата на доказаните предимства, Европейското кардиологично дружество (ESC) даде клас 1А индикация за приложение на трите GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide s.c. и dulaglutide) при болни със ЗДТ2 и доказано атеросклеротично ССЗ (ACC3) или висок/много висок сърдечносъдов риск (увреждане на таргетен орган или множествени рискови фактори).

Освен това, liraglutide има клас 1В индикация за намаление на риска за фатален изход при пациенти със ЗДТ2 и ССЗ, или с висок риск за ССЗ.

2. Клинични проучвания с краен бъбречен изход:

● **AWARD-7** е първото рандомизирано клинично проучване, което изследва ефикасността на GLP-1 RA (dulaglutide) при пациенти с умерена и тежка степен на ХБЗ. Резултатите показват, че при средни изходни стойности на eGFR 38 ml/min/1.73 m², след период от една година, е установено намаление на eGFR с -0.7 ml/min/1.73 m² (в групата с dulaglutide) срещу -3.3 ml/min/1.73 m² (в групата с insulin glargine).

В групата пациенти с макроалбуминурия (UACR > 300 mg/g) и с висок риск за прогресия на бъбречното заболяване, забавянето на намалението на eGFR е било по-значимо в групите с dulaglutide в доза 0.75 mg и 1.5 mg (съответно -0.7 и -0.5 ml/min/1.73 m²), в сравнение с групата с insulin glargine (-5.5 ml/min/1.73 m²).

В групата с по-висока доза dulaglutide (1.5 mg), значително по-малко пациенти са постигнали съставния показател за краен изход (терминално бъбречно заболяване или постоянно намаление с $> 40\%$ на eGFR), в сравнение с insulin glargine (5.2% срещу 10.8%, $p = 0.038$).

● **AWARD-10** установи, че по-значителна част от неблагоприятни-

те събития настъпват при пациенти с макроалбуминурия (при сходни стойности на eGFR с останалите подгрупи с албуминурия), като рискът за съставния показател за краен изход е намален почти наполовина при по-високите дози на dulaglutide (1.5 mg седмично), в сравнение с дневното приложение на insulin glargine.

Рискът за хипогликемия също е бил намален наполовина, дори когато dulaglutide е прилаган с бързодействащ прандиален инсулин при пациенти с умерена и тежка степен на ХБЗ.

● **LEADER и SUSTAIN-6** показва, че терапията с liraglutide или с инжекционен semaglutide, прилаган подкожно веднъж седмично, в сравнение с плацебо, намалява честотата на съставния показател за сърдечносъдов изход и понижава риска за развитие и прогресия на ХБЗ, което се дължи основно на забавена поява на макроалбуминурия (liraglutide спрямо плацебо - HR 0.74, $p = 0.001$; semaglutide s.c. спрямо плацебо - HR 0.54, $p = 0.004$).

Стратифицирането на пациентите в LEADER съгласно изходните стойности на eGFR регистрира един интересен факт: в групата с eGFR 30-59 ml/min/1.73 m² загубата на eGFR с течение на времето е била с -2 ml/min/1.73 m² в сравнение с -4 ml/min/1.73 m² в плацебо групата (HR 1.07, $p < 0.001$).

В SUSTAIN-6 е наблюдавана честота на новопоява на макроалбуминурия 2.7% в групата на semaglutide спрямо 4.9% в плацебо групата ($p = 0.001$). Post-hoc анализи показват редукция с 30% на албуминурията и регресия към микро- или нормоалбуминурия при всички степени на албуминурия при лекуваните със semaglutide пациенти.

В следващ post-hoc анализ, терапията със semaglutide 1 mg s.c. веднъж седмично осигурява по-бавна загуба на eGFR в сравнение с плацебо (-1.05 спрямо съответно -1.92 ml/min/1.73 m²/годишно, $p < 0.001$).

Проведен допълнителен субанализ установява значимо по-лека степен на редукция на eGFR при леку-

ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection



Награден за иновативен лекарствен продукт
за лечение на социалнозначими заболявания за
2021 година от Българския фармацевтичен съюз

ПОНИЖАВА РИСКА ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ^{1,7†}



26% ПОНИЖЕНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК^{1,7†}

С 4 БЕЗПЛАТНИ
NOVOFINE® PLUS 32G 4 MM,
ВКЛЮЧЕНИ ВЪВ ВСЯКА
ОПАКОВКА OZEMPIC®^{1,8}



* Резултатите се отнасят за Ozempic® в проучванията SUSTAIN, които включват плацебо, sitagliptine, dulaglutide (0,75 mg и 1,5 mg), exenatide, инсулин glargine, canagliflozine и liraglutide.^{1,2,5,6}

И ВИСОК СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

ОСВОБОДИ ПОТЕНЦИАЛА

ВЕДНЪЖ СЕДМИЧНО ЗА ИЗКЛЮЧИТЕЛНА ЕФИКАСНОСТ^{1-6,*}
И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПОЛЗИ^{1,7,†}

ЗНАЧИМО ПО-ДОБЪР ГЛИКЕМИЧЕН КОНТРОЛ^{1,2,5,6*}

НЕНАДМИНАТА РЕДУКЦИЯ НА ТЕГЛОТО^{1,2,5-7*}

Лечението със семаглутид демонстрира трайни, статистически превъзхождащи и клинично значими понижения в HbA_{1c} и телесното тегло за период от 2 години в сравнение с плацебо и лечение с активна контрола (ситаглиптин, инсулин гларжин, екзенатид с удължено освобождаване (ER) и дулаглутид).¹

Информация от кратката характеристика на продукта

▼ Този лекарствен продукт поддържа на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозряема нежелана реакция.

Име: OZEMPIC® 0.25 mg, OZEMPIC® 0.5 mg, OZEMPIC® 1 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. Един ml от разтвора съдържа 1.34 mg семаглутид. **Лекарствена форма:** Бистър и бележени или почти бележени, инжекционен разтвор. Показане: лечение на възрастни с неконтролирано захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнение – като монотерапия, когато метформин се счита за неадекватен поради непереносимост или противопоказания, или като допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет. **Дозировка:** Началната доза е 0.25 mg семаглутид веднъж седмично. След 4 седмици дозата трябва да се повиши на 0.5 mg веднъж седмично. След още 4 седмици пролонгация на дозата 0.5 mg веднъж седмично дозата може да се повиши на 1 mg веднъж седмично, за да се подобри допълнително гликемичният контрол. Семаглутид 0.25 mg не е поддържаща доза. Не се препоръчва редовно приемане на дозата над 1 mg. Когато OZEMPIC® се добавя към съществуваща терапия с метформин или тиазолидиндион, или към инхибитор на SGLT2, приемане на настоящата доза метформин и/или тиазолидиндион, или инхибитор на SGLT2 може да продължи без промяна. Когато OZEMPIC® се добавя към съществуваща терапия със СУТ или инсулин, трябва да се има предвид понижаване на дозата СУТ или инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия. Препоръчва се намаляването на инсулина да става постепенно. **Пропусната доза:** Ако бъде пропусната дозата, не трябва да се прилага възможно най-скоро до 5 дни след пропуснатата доза. Ако са изминали повече от 5 дни, пропуснатата доза не трябва да се прилага, а да се продължи със следващата доза в деня от следващия график. **Специални предупреждения:** Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта, както и при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно уреджване и пациенти с ендокрино уреджване. Терапевтичният опит при пациенти >75-годишна възраст, както и при пациенти с тежко бъбречно уреджване и пациенти с тежко чернодробно уреджване е ограничен. Семаглутид не се препоръчва за употреба при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. **Педиатрична употреба:** Безопасността и ефикасността на семаглутид при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. **Липидни данни:** Няма данни за прилагане на OZEMPIC® се прилага веднъж седмично по което и да е време на деня, със или без храна. Инжектира се подкожно в корема, бедрото или горната част на ръката. Мястото на инжектиране може да се променя без адаптиране на дозата. OZEMPIC® не трябва да се прилага интравенозно или интраспинално. При необходимост денят на следващото приложение може да се промени, стига интервалът от време между две дози да е поне 3 дни (72 часа). **Противопоказания:** Серьозностелност към актиноидното вещество или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Семаглутид не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза. Семаглутид не е заместител на инсулина. Съобщава се за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти, при които има бързо спиране на инсулина или намаляване на дозата инсулин, когато е започнато лечение с GLP-1 рецепторни агонисти. Липсата опит при пациентите със започнато лечение с семаглутид при захарен диабет тип 2 и висока CC. **Специални предупреждения:** Семаглутид не е отговаряващ на тежките пациенти. Съобщават се симптоми на панкреатит, включително панкреатит и панкреатична дилатация, които доведоха до влошаване на бъбречната функция. Остри панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, употребата на семаглутид трябва да бъде прекратена, а ако съмненията се потвърдят, лечението със семаглутид не трябва да бъде подновявано. При пациенти с анамнез за панкреатит трябва да се поддържа внимателно. Хипогликемия. При пациенти, получаващи семаглутид в комбинация със СУТ или инсулин, е възможно да има повишен риск от хипогликемия. Рискът от хипогликемия може да бъде понижен чрез намаляване на дозата СУТ или инсулин при започване на лечение със семаглутид. Диабетна ретинопатия. При пациенти с диабетна ретинопатия, лечение с семаглутид е наблюдавано повишен риск от развитие на усложнения на диабетна ретинопатия. Необходимо е повишено внимание при използване на семаглутид при пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин. Бързото подобрение на гликемичния контрол е свързано с временно влошаване на диабетната ретинопатия, но други механизми не могат да бъдат изключени. Натрий. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. **Противопоказания:** За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и търговските имена на препаратите трябва да се занесат. **Взаимодействие:** Семаглутид забавя изпращането на стомашното съдържание и може да повлияе върху скоростта на абсорбцията на съпътстващи пролонгирани перорални лекарствени продукти. Семаглутид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи перорални лекарствени продукти, които използват бързо стомашно-чревна абсорбция. **Фертилитет, бременност и кърмене.** Препоръчва се жени с детороден потенциал да използват контрацепция по време на лечението със семаглутид. Има ограничени данни за употребата на семаглутид при бременни жени. Трябва да се прилага по време на бременността. Ако пациентка желае да забере

мнение или настъпи бременност, семаглутид трябва да се прекрати. Лечението със семаглутид трябва да се прекрати поне 2 месеца преди планираната бременност поради дългата му полуживот. Тъй като не може да се изключи риск за кърмачето, семаглутид не трябва да се използва в периода на кърмене. Ефекти на семаглутид върху фертилитета при хора не е известен. **Шофиране и работа с машини.** Семаглутид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Когато се използва в комбинация със СУТ или инсулин, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират или използват машини. **Нежелани лекарствени реакции.** Много-чести (>1/10). Хипогликемия при употреба с инсулин или СУТ, гадене, диария. Пациентите с ниско телесно тегло могат да получат повече стомашно-чревни нежелани реакции при лечение със семаглутид. Чести (>1/100 до <1/10). Хипогликемия при употреба с други перорални антидиабетни лекарства, намален апетит, замаяване, усложнения на диабетна ретинопатия, повръщане, абнормна болка, абнормна диспнея, запек, диспепсия, гестоз, гастроинтестинална рефлуксна болест, оригване, флутидация, колетиказа, умора, повишена липаза, повишена амилаза, понижено тегло. Нечести (>1/1000 до <1/100) сърдечностелност (както обрива и уртикария), диспнея, повишена сърдечна честота, остър панкреатит, реакции на мястото на инжектиране (болка, еритем). Редки (>1/10 000 до <1/1 000). Анафилактична реакция. С честота честота (от наличните данни не може да бъде определена точно): вегетоза. **Съобщаване извън:** В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствения продукт, съдържащи протеин или пептид, пациентите могат да развият антитела след лечение със семаглутид. Повишена сърдечна честота. Повишена сърдечна честота е наблюдавана при GLP-1 рецепторните агонисти. **Съобщаване на подозирани нежелани реакции.** Съобщаване на подозирани нежелани реакции след разреждане за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съпътстващото ползване за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозряема нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Димитър Благоев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8930417, уебсайт: www.bda.bg. **Предупреждение:** В клинични изпитвания се съобщават случаи на предизвикане до 4 mg на единична доза и до 4 mg на седмица. Най-често съобщаваните нежелани реакции в пациентите, които са се възстановили без усложнения. Липсата кожените антигени при предизвикане със семаглутид. В случай на предизвикане трябва да се започне поддържаща поддържаща терапия според клиничните прояви и симптомите на пациента. За тези симптоми може да е необходим продължителен период на наблюдение и лечение, имащи предвид дългия полуживот на семаглутид при употребата в седмица. **Предупреждения:** Предупрежденията данни за безопасност. Предупрежденията данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение или генотоксичност. **Несъвместимост:** При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. **Специални предпазни мерки при използване и работа:** Пациентите трябва да бъдат посочени за изключително излизане след всяка инжекция и да съхраняват посочената без поставяна игла. Пасалата е предназначена за употреба само от един човек. OZEMPIC® не трябва да се използва, ако не използва бистър и бележени или почти бележени или ако е бил замразен. **ПРИ:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Дания. **РФ:** Ново Нордиск А/С, ул. 11/17/1251/003, ЕО/11/17/1251/005. **Дата на актуализиране на текста:** 03/2021. **По лекарско предписание.**

† In SUSTAIN 6, OZEMPIC® понижаваше CC риск (CC смърт, нефтален миокарден инфаркт, нефтален инсульт) спрямо плацебо при пациенти със захарен диабет тип 2 и висок CC риск, лекувани със стандартна терапия.
References: 1. OZEMPIC® (OZEMPIC), 03.2021. 2. Pratley RE, Arora VR, Lingway L, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. 3. Dulaglutide (Dulaglutide) 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 100 mg, 101 mg, 102 mg, 103 mg, 104 mg, 105 mg, 106 mg, 107 mg, 108 mg, 109 mg, 110 mg, 111 mg, 112 mg, 113 mg, 114 mg, 115 mg, 116 mg, 117 mg, 118 mg, 119 mg, 120 mg, 121 mg, 122 mg, 123 mg, 124 mg, 125 mg, 126 mg, 127 mg, 128 mg, 129 mg, 130 mg, 131 mg, 132 mg, 133 mg, 134 mg, 135 mg, 136 mg, 137 mg, 138 mg, 139 mg, 140 mg, 141 mg, 142 mg, 143 mg, 144 mg, 145 mg, 146 mg, 147 mg, 148 mg, 149 mg, 150 mg, 151 mg, 152 mg, 153 mg, 154 mg, 155 mg, 156 mg, 157 mg, 158 mg, 159 mg, 160 mg, 161 mg, 162 mg, 163 mg, 164 mg, 165 mg, 166 mg, 167 mg, 168 mg, 169 mg, 170 mg, 171 mg, 172 mg, 173 mg, 174 mg, 175 mg, 176 mg, 177 mg, 178 mg, 179 mg, 180 mg, 181 mg, 182 mg, 183 mg, 184 mg, 185 mg, 186 mg, 187 mg, 188 mg, 189 mg, 190 mg, 191 mg, 192 mg, 193 mg, 194 mg, 195 mg, 196 mg, 197 mg, 198 mg, 199 mg, 200 mg, 201 mg, 202 mg, 203 mg, 204 mg, 205 mg, 206 mg, 207 mg, 208 mg, 209 mg, 210 mg, 211 mg, 212 mg, 213 mg, 214 mg, 215 mg, 216 mg, 217 mg, 218 mg, 219 mg, 220 mg, 221 mg, 222 mg, 223 mg, 224 mg, 225 mg, 226 mg, 227 mg, 228 mg, 229 mg, 230 mg, 231 mg, 232 mg, 233 mg, 234 mg, 235 mg, 236 mg, 237 mg, 238 mg, 239 mg, 240 mg, 241 mg, 242 mg, 243 mg, 244 mg, 245 mg, 246 mg, 247 mg, 248 mg, 249 mg, 250 mg, 251 mg, 252 mg, 253 mg, 254 mg, 255 mg, 256 mg, 257 mg, 258 mg, 259 mg, 260 mg, 261 mg, 262 mg, 263 mg, 264 mg, 265 mg, 266 mg, 267 mg, 268 mg, 269 mg, 270 mg, 271 mg, 272 mg, 273 mg, 274 mg, 275 mg, 276 mg, 277 mg, 278 mg, 279 mg, 280 mg, 281 mg, 282 mg, 283 mg, 284 mg, 285 mg, 286 mg, 287 mg, 288 mg, 289 mg, 290 mg, 291 mg, 292 mg, 293 mg, 294 mg, 295 mg, 296 mg, 297 mg, 298 mg, 299 mg, 300 mg, 301 mg, 302 mg, 303 mg, 304 mg, 305 mg, 306 mg, 307 mg, 308 mg, 309 mg, 310 mg, 311 mg, 312 mg, 313 mg, 314 mg, 315 mg, 316 mg, 317 mg, 318 mg, 319 mg, 320 mg, 321 mg, 322 mg, 323 mg, 324 mg, 325 mg, 326 mg, 327 mg, 328 mg, 329 mg, 330 mg, 331 mg, 332 mg, 333 mg, 334 mg, 335 mg, 336 mg, 337 mg, 338 mg, 339 mg, 340 mg, 341 mg, 342 mg, 343 mg, 344 mg, 345 mg, 346 mg, 347 mg, 348 mg, 349 mg, 350 mg, 351 mg, 352 mg, 353 mg, 354 mg, 355 mg, 356 mg, 357 mg, 358 mg, 359 mg, 360 mg, 361 mg, 362 mg, 363 mg, 364 mg, 365 mg, 366 mg, 367 mg, 368 mg, 369 mg, 370 mg, 371 mg, 372 mg, 373 mg, 374 mg, 375 mg, 376 mg, 377 mg, 378 mg, 379 mg, 380 mg, 381 mg, 382 mg, 383 mg, 384 mg, 385 mg, 386 mg, 387 mg, 388 mg, 389 mg, 390 mg, 391 mg, 392 mg, 393 mg, 394 mg, 395 mg, 396 mg, 397 mg, 398 mg, 399 mg, 400 mg, 401 mg, 402 mg, 403 mg, 404 mg, 405 mg, 406 mg, 407 mg, 408 mg, 409 mg, 410 mg, 411 mg, 412 mg, 413 mg, 414 mg, 415 mg, 416 mg, 417 mg, 418 mg, 419 mg, 420 mg, 421 mg, 422 mg, 423 mg, 424 mg, 425 mg, 426 mg, 427 mg, 428 mg, 429 mg, 430 mg, 431 mg, 432 mg, 433 mg, 434 mg, 435 mg, 436 mg, 437 mg, 438 mg, 439 mg, 440 mg, 441 mg, 442 mg, 443 mg, 444 mg, 445 mg, 446 mg, 447 mg, 448 mg, 449 mg, 450 mg, 451 mg, 452 mg, 453 mg, 454 mg, 455 mg, 456 mg, 457 mg, 458 mg, 459 mg, 460 mg, 461 mg, 462 mg, 463 mg, 464 mg, 465 mg, 466 mg, 467 mg, 468 mg, 469 mg, 470 mg, 471 mg, 472 mg, 473 mg, 474 mg, 475 mg, 476 mg, 477 mg, 478 mg, 479 mg, 480 mg, 481 mg, 482 mg, 483 mg, 484 mg, 485 mg, 486 mg, 487 mg, 488 mg, 489 mg, 490 mg, 491 mg, 492 mg, 493 mg, 494 mg, 495 mg, 496 mg, 497 mg, 498 mg, 499 mg, 500 mg, 501 mg, 502 mg, 503 mg, 504 mg, 505 mg, 506 mg, 507 mg, 508 mg, 509 mg, 510 mg, 511 mg, 512 mg, 513 mg, 514 mg, 515 mg, 516 mg, 517 mg, 518 mg, 519 mg, 520 mg, 521 mg, 522 mg, 523 mg, 524 mg, 525 mg, 526 mg, 527 mg, 528 mg, 529 mg, 530 mg, 531 mg, 532 mg, 533 mg, 534 mg, 535 mg, 536 mg, 537 mg, 538 mg, 539 mg, 540 mg, 541 mg, 542 mg, 543 mg, 544 mg, 545 mg, 546 mg, 547 mg, 548 mg, 549 mg, 550 mg, 551 mg, 552 mg, 553 mg, 554 mg, 555 mg, 556 mg, 557 mg, 558 mg, 559 mg, 560 mg, 561 mg, 562 mg, 563 mg, 564 mg, 565 mg, 566 mg, 567 mg, 568 mg, 569 mg, 570 mg, 571 mg, 572 mg, 573 mg, 574 mg, 575 mg, 576 mg, 577 mg, 578 mg, 579 mg, 580 mg, 581 mg, 582 mg, 583 mg, 584 mg, 585 mg, 586 mg, 587 mg, 588 mg, 589 mg, 590 mg, 591 mg, 592 mg, 593 mg, 594 mg, 595 mg, 596 mg, 597 mg, 598 mg, 599 mg, 600 mg, 601 mg, 602 mg, 603 mg, 604 mg, 605 mg, 606 mg, 607 mg, 608 mg, 609 mg, 610 mg, 611 mg, 612 mg, 613 mg, 614 mg, 615 mg, 616 mg, 617 mg, 618 mg, 619 mg, 620 mg, 621 mg, 622 mg, 623 mg, 624 mg, 625 mg, 626 mg, 627 mg, 628 mg, 629 mg, 630 mg, 631 mg, 632 mg, 633 mg, 634 mg, 635 mg, 636 mg, 637 mg, 638 mg, 639 mg, 640 mg, 641 mg, 642 mg, 643 mg, 644 mg, 645 mg, 646 mg, 647 mg, 648 mg, 649 mg, 650 mg, 651 mg, 652 mg, 653 mg, 654 mg, 655 mg, 656 mg, 657 mg, 658 mg, 659 mg, 660 mg, 661 mg, 662 mg, 663 mg, 664 mg, 665 mg, 666 mg, 667 mg, 668 mg, 669 mg, 670 mg, 671 mg, 672 mg, 673 mg, 674 mg, 675 mg, 676 mg, 677 mg, 678 mg, 679 mg, 680 mg, 681 mg, 682 mg, 683 mg, 684 mg, 685 mg, 686 mg, 687 mg, 688 mg, 689 mg, 690 mg, 691 mg, 692 mg, 693 mg, 694 mg, 695 mg, 696 mg, 697 mg, 698 mg, 699 mg, 700 mg, 701 mg, 702 mg, 703 mg, 704 mg, 705 mg, 706 mg, 707 mg, 708 mg, 709 mg, 710 mg, 711 mg, 712 mg, 713 mg, 714 mg, 715 mg, 716 mg, 717 mg, 718 mg, 719 mg, 720 mg, 721 mg, 722 mg, 723 mg, 724 mg, 725 mg, 726 mg, 727 mg, 728 mg, 729 mg, 730 mg, 731 mg, 732 mg, 733 mg, 734 mg, 735 mg, 736 mg, 737 mg, 738 mg, 739 mg, 740 mg, 741 mg, 742 mg, 743 mg, 744 mg, 745 mg, 746 mg, 747 mg, 748 mg, 749 mg, 750 mg, 751 mg, 752 mg, 753 mg, 754 mg, 755 mg, 756 mg, 757 mg, 758 mg, 759 mg, 760 mg, 761 mg, 762 mg, 763 mg, 764 mg, 765 mg, 766 mg, 767 mg, 768 mg, 769 mg, 770 mg, 771 mg, 772 mg, 773 mg, 774 mg, 775 mg, 776 mg, 777 mg, 778 mg, 779 mg, 780 mg, 781 mg, 782 mg, 783 mg, 784 mg, 785 mg, 786 mg, 787 mg, 788 mg, 789 mg, 790 mg, 791 mg, 792 mg, 793 mg, 794 mg, 795 mg, 796 mg, 797 mg, 798 mg, 799 mg, 800 mg, 801 mg, 802 mg, 803 mg, 804 mg, 805 mg, 806 mg, 807 mg, 808 mg, 809 mg, 810 mg, 811 mg, 812 mg, 813 mg, 814 mg, 815 mg, 816 mg, 817 mg, 818 mg, 819 mg, 820 mg, 821 mg, 822 mg, 823 mg, 824 mg, 825 mg, 826 mg, 827 mg, 828 mg, 829 mg, 830 mg, 831 mg, 832 mg, 833 mg, 834 mg, 835 mg, 836 mg, 837 mg, 838 mg, 839 mg, 840 mg, 841 mg, 842 mg, 843 mg, 844 mg, 845 mg, 846 mg, 847 mg, 848 mg, 849 mg, 850 mg, 851 mg, 852 mg, 853 mg, 854 mg, 855 mg, 856 mg, 857 mg, 858 mg, 859 mg, 860 mg, 861 mg, 862 mg, 863 mg, 864 mg, 865 mg, 866 mg, 867 mg, 868 mg, 869 mg, 870 mg, 871 mg, 872 mg, 873 mg, 874 mg, 875 mg, 876 mg, 877 mg, 878 mg, 879 mg, 880 mg, 881 mg, 882 mg, 883 mg, 884 mg, 885 mg, 886 mg, 887 mg, 888 mg, 889 mg, 890 mg, 891 mg, 892 mg, 893 mg, 894 mg, 895 mg, 896 mg, 897 mg, 898 mg, 899 mg, 900 mg, 901 mg, 902 mg, 903 mg, 904 mg, 905 mg, 906 mg, 907 mg, 908 mg, 909 mg, 910 mg, 911 mg, 912 mg, 913 mg, 914 mg, 915 mg, 916 mg, 917 mg, 918 mg, 919 mg, 920 mg, 921 mg, 922 mg, 923 mg, 924 mg, 925 mg, 926 mg, 927 mg, 928 mg, 929 mg, 930 mg, 931 mg, 932 mg, 933 mg, 934 mg, 935 mg, 936 mg, 937 mg, 938 mg, 939 mg, 940 mg, 941 mg, 942 mg, 943 mg, 944 mg, 945 mg, 946 mg, 947 mg, 948 mg, 949 mg, 950 mg, 951 mg, 952 mg, 953 mg, 954 mg, 955 mg, 956 mg, 957 mg, 958 mg, 959 mg, 960 mg, 961 mg, 962 mg, 963 mg, 964 mg, 965 mg, 966 mg, 967 mg, 968 mg, 969 mg, 970 mg, 971 mg, 972 mg, 973 mg, 974 mg, 975 mg, 976 mg, 977 mg, 978 mg, 979 mg, 980 mg, 981 mg, 982 mg, 983 mg, 984 mg, 985 mg, 986 mg, 987 mg, 988 mg, 989 mg, 990 mg, 991 mg, 992 mg, 993 mg, 994 mg, 995 mg, 996 mg, 997 mg, 998 mg, 999 mg, 1000 mg, 1001 mg, 1002 mg, 1003 mg, 1004 mg, 1005 mg, 1006 mg, 1007 mg, 1008 mg, 1009 mg, 1010 mg, 1011 mg, 1012 mg, 1013 mg, 1014 mg, 1015 mg, 1016 mg, 1017 mg, 1018 mg, 1019 mg, 1020 mg, 1021 mg, 1022 mg, 1023 mg, 1024 mg, 1025 mg, 1026 mg, 1027 mg, 1028 mg, 1029 mg, 1030 mg, 1031 mg, 1032 mg, 1033 mg, 1034 mg, 1035 mg, 1036 mg, 1037 mg, 1038 mg, 1039 mg, 1040 mg, 1041 mg, 1042 mg, 1043 mg, 1044 mg, 1045 mg, 1046 mg, 1047 mg, 1048 mg, 1049 mg, 1050 mg, 1051 mg, 1052 mg, 1053 mg, 1054 mg, 1055 mg, 1056 mg, 1057 mg, 1058 mg, 1059 mg, 1060 mg, 1061 mg, 1062 mg, 1063 mg, 1064 mg, 1065 mg, 1066 mg, 1067 mg, 1068 mg, 1069 mg, 1070 mg, 1071 mg, 1072 mg, 1073 mg, 1074 mg, 1075 mg, 1076 mg, 1077 mg, 1078 mg, 1079 mg, 1080 mg, 1081 mg, 1082 mg, 1083 mg, 1084 mg, 1085 mg, 1086 mg, 1087 mg, 1088 mg, 1089 mg, 1090 mg, 1091 mg, 1092 mg, 1093 mg, 1094 mg, 1095 mg, 1096 mg, 1097 mg, 1098 mg, 1099 mg, 1100 mg, 1101 mg, 1102 mg, 1103 mg, 1104 mg, 1105 mg, 1106 mg, 1107 mg, 1108 mg, 1109 mg, 1110 mg, 1111 mg, 1112 mg, 1113 mg, 1114 mg, 1115 mg, 1116 mg, 1117 mg, 1118 mg, 1119 mg, 1120 mg, 1121 mg, 1122 mg, 1123 mg, 1124 mg, 1125 mg, 1126 mg, 1127 mg, 1128 mg, 1129 mg, 1130 mg, 1131 mg, 1132 mg, 1133 mg, 1134 mg, 1135 mg, 1136 mg, 1137 mg, 1138 mg, 1139 mg, 1140 mg, 1141 mg, 1142 mg, 1143 mg, 1144 mg, 1145 mg, 1146 mg, 1147 mg, 1148 mg, 1149 mg, 1150 mg, 1151 mg, 1152 mg, 1153 mg, 1154 mg, 1155 mg, 1156 mg, 1157 mg, 1158 mg, 1159 mg, 1160 mg, 1161 mg, 1162 mg, 1163 mg, 1164 mg, 1165 mg, 1166 mg, 1167 mg, 1168 mg, 1169 mg, 1170 mg, 1171 mg, 1172 mg, 1173 mg, 1174 mg, 1175 mg, 1176 mg, 1177 mg, 1178 mg, 1179 mg, 1180 mg, 1181 mg, 1182 mg, 1183 mg, 1184 mg, 1185 mg, 1186 mg, 1187 mg, 1188 mg, 1189 mg, 1190 mg, 1191 mg, 1192 mg, 1193 mg, 1194 mg, 1195 mg, 1196 mg, 1197 mg, 1198 mg, 1199 mg, 1200 mg, 1201 mg, 1202 mg, 1203 mg, 1204 mg, 1205 mg, 1206 mg, 1207 mg, 1208 mg, 1209 mg, 1210 mg, 1211 mg, 1212 mg, 1213 mg, 1214 mg, 1215 mg, 1216 mg, 1217 mg, 1218 mg, 1219 mg, 1220 mg, 1221 mg, 1222 mg, 1223 mg, 1224 mg, 1225 mg, 1226 mg, 1227 mg, 1228 mg, 1229 mg, 1230 mg, 1231 mg, 1232 mg, 1233 mg, 1234 mg, 1235 mg, 1236 mg, 1237 mg, 1238 mg, 1239 mg, 1240 mg, 1241 mg, 1242 mg, 1243 mg, 1244 mg, 1245 mg, 1246 mg, 1247 mg, 1248 mg, 1249 mg, 1250 mg, 1251 mg, 1252 mg, 1253 mg, 1254 mg, 1255 mg, 1256 mg, 1257 mg, 1258 mg, 1259 mg, 1260 mg, 1261 mg, 1262 mg, 1263 mg, 1264 mg, 1265 mg, 1266 mg, 1267 mg, 1268 mg, 1269 mg, 1270 mg, 1271 mg, 1272 mg, 1273 mg, 1274 mg, 1275 mg, 1276 mg, 1277 mg, 1278 mg, 1279 mg, 1280 mg, 1281 mg, 1282 mg, 1283 mg, 1284 mg, 1285 mg, 1286 mg, 1287 mg, 1288 mg, 1289 mg, 1290 mg, 1291 mg, 1292 mg, 1293 mg, 1294 mg, 1295 mg, 1296 mg, 1297 mg, 1298 mg, 1299 mg, 1300 mg, 1301 mg, 1302 mg, 1303 mg, 1304 mg, 1305 mg, 1306 mg, 1307 mg, 1308 mg, 1309 mg, 1310 mg, 1311 mg, 1312 mg, 1313 mg, 1314 mg, 1315 mg, 1316 mg, 1317 mg, 1318 mg, 1319 mg, 1320 mg, 1321 mg, 1322 mg, 1323 mg, 1324 mg, 1325 mg, 1326 mg, 1327 mg, 1328 mg, 1329 mg, 1330 mg, 1331 mg, 1332 mg, 1333 mg, 1334 mg, 1335 mg, 1336 mg, 1337 mg, 1338 mg, 1339 mg, 1340 mg, 1341 mg, 1342 mg, 1343 mg, 1344 mg,

ваните със semaglutide пациенти с изходна eGFR 30-60 ml/min/1.73 m² отколкото при случаите с изходна eGFR >60 ml/min/1.73 m².

● **REWIND** доказва, че dulaglutide понижава риска за поява на макроалбуминурия в сравнение с плацебо (HR 0.77, p<0.0001); постоянно понижаване на eGFR с $\geq 40\%$ (HR 0.77, p=0.0004) и постоянно понижаване на eGFR с $\geq 50\%$ (HR 0.74, p<0.0001).

● **FLOW** е първото голямо рандомизирано клинично проучване, което ще оцени за период от пет години прогресията на бъбречното увреждане (съставен показател, включващ постоянно понижаване на eGFR с $\geq 50\%$ в сравнение с изходното ниво, поява на краен стадий на бъбречно заболяване, дефиниран като: ХБЗ степен 5, бъбречна недостатъчност; eGFR<15 ml/min/1.73 m², хронична диализа или бъбречна трансплантация), смърт поради бъбречна или сърдечносъдова причина при 3 160 пациенти със ЗДТ2 и ХБЗ на терапия с инжекционен semaglutide или плацебо.

● **Мета-анализ** върху седем рандомизирани контролирани клинични проучвания с над 56 000 болни установи, че GLP-1 RA имат благоприятни ефекти по отношение на сърдечносъдовия (редукция на MACE с -12%, HR 0.88; p<0.0001) и бъбречния краен изход, както и за намаляване на смъртността при пациенти със ЗДТ2 (редукция на сърдечносъдова смъртност с -12%, HR 0.88; p=0.003 и на общата смъртност с -12%; HR 0.88, p=0.001) и редукция на честотата на фаталния и нефаталния инсулт (HR 0.84, p<0.0001).

3. Механизми на действие на GLP-1 RA. Мястото на действие на GLP-1 RA са по-малко характерни, отколкото тези на SGLT2i. Предполагат се два основни механизма на действие: проксималните тубулни епителни клетки и артериолите:

● В проксималните тубулни епителни клетки, директният агонизъм на GLP-1 рецептора (GLP-1R) чрез GLP-1 RA може да антагонизира

NHE3 в апикалната мембрана. Това може да активира тубулогломерулната обратна връзка и да забави прогресията на бъбречното заболяване.

● В гломерула, терапевтичните ефекти на GLP-1 RA са смесени. GLP-1 RA действат директно чрез стимулиране на GLP-1R или индиректно чрез намаление на GLP-1 протеолизата.

Тези медикаменти намаляват NHE3-медираната натриева реабсорбция и оксидативния стрес чрез медиран от cAMP и протеин киназа-1 пътища. Последният механизъм може да намали възпалителните реакции в бъбрека, като характерно, хемодинамично независимо предимство на тези класове медикаменти.

Трите GLP-1RA (liraglutide, semaglutide и dulaglutide), които са с доказани сърдечносъдови и бъбречни ползи, са ефикасни глюкозопонижаващи средства, които могат да се прилагат безопасно при пациенти със ЗДТ2, които са с умерена и тежка степен на ХБЗ (степен 3-4; eGFR>15 ml/min/1.73 m²). Те отлагат появата на макроалбуминурия и забавят прогресивната загуба на eGFR. Нефропротективните им ефекти са независими от антихипергликемичното действие и са по-изразени при случаите с албуминурия.

Възможността да се използват за контрол на ЗДТ2 при случаи с ХБЗ степен 3-4 (eGFR>15 ml/min/1.73 m²), без необходимост от адаптиране на дозата, е голямо предимство на трите GLP-1 RA, тъй като при подобни случаи изборът на глюкозопонижаваща терапия е силно ограничен. Тъй като прагът за употреба на посочените GLP-1 RA eGFR>15 ml/min/1.73 m², липсват данни от клинични проучвания относно тяхната ефикасност и безопасност при пациенти със ЗДТ2 и бъбречна недостатъчност (ХБЗ степен 5 на хронична диализа или с бъбречна трансплантация).

Кардиопротективните ефекти на GLP-1RA са предимно по отношение на редукция на MACE при случаите с атеросклеротично ССЗ, за разлика от значимата полза от

SGLT2i за лечение на симптоматична СН с намалена фракция на изтласкване (СНнФИ).

Сравнение между SGLT-2i и GLP-1 RA по отношение на крайния сърдечносъдов изход

SGLT2i са свързани с по-ниска честота на MACE и необходимост за хоспитализация поради СН при болни със ЗДТ2, в сравнение с GLP-1RA, показаха резултатите от първото мащабно ретроспективно проучване в реалния живот върху голям брой пациенти (2).

Авторите са извършили обзор върху 330 193 пациенти със ЗДТ2, които са разделени в две групи в съотношение 1:1: SGLT2i (n=8 596) и GLP-1RA (n=8 596), проследени за период от 13 месеца.

Включените пациенти са били на средна възраст 63 години (63% мъже), като 18% са имали предшестващо ССЗ. Използвана е информацията от базата данни Health Information Exchange на областта Венето, Италия, която е с население над пет милиона.

Първичен съставен троен показател за краен изход е бил: обща смъртност, фатален и нефатален МИ, фатален и нефатален инсулт, а вторични - всеки един от трите компонента, необходимост от хоспитализация поради СН, реваскуларизация, необходимост от хоспитализация поради сърдечносъдови причини, честота на нежелани странични ефекти.

Резултатите показват, че в групата на терапия със SGLT2i, сигнификантно по-ниски са били: първичният 3-точков MACE за краен изход (p=0.043); честотата на МИ (p=0.035); необходимостта от хоспитализация поради СН (p=0.048) и хоспитализация поради сърдечносъдови причини (p=0.037).

Начинът на приложение и специфичните нежелани странични ефекти, могат да дадат предимства на едната или другата група медикаменти, в зависимост от характеристиките на пациентите.

SGLT2i се прилагат перорално и

индуцират повишено отделяне на натрий и глюкоза с урината. Най-честите им нежелани странични ефекти са генито-уринарни инфекции, които може да са причина за временно преустановяване на терапията. По-редки са дехидратация/хиповолемия и еу-гликемична диабетна кетоацидоза.

GLP-1 RA се прилагат инжекционно подкожно (с изключение на пероралния semaglutide), като най-честите им нежелани странични ефекти са гадене и повръщане, което може да е причина за преустановяване на терапията.

Американската диабетна асоциация и Европейската асоциация за изучаване на диабета (ADA/EASD) препоръчват в общ консенсус SGLT2i и GLP-1RA с доказани сърдечносъдови ползи да се използват като втора линия терапия (в допълнение на metformin) при пациенти с установено ССЗ или ХБЗ (3). GLP-1 RA са с предимство при доминиращо АССЗ, докато SGLT2i се предпочитат при доминиращи СН или ХБЗ (при адекватна eGFR).

Трябва да се има предвид, че няма съществена разлика по отношение на сърдечносъдовата протекция между двата класа, когато са сравнени поотделно с плацебо. С изключение на случаите със СН с намалена фракция на изтласкване (ползите от SGLT2i са независими от диабетния статус и в допълнение на стандартната терапия за лечение на СН), няма категорични данни, които да дават предпочитания на SGLT2i или GLP-1RA при ЗДТ2.

Комбинирана терапия

Като се имат предвид сходните крайни ефекти, различните механизми на действие и профилът на безопасност, е налице потенциал за комбиниране на двата класа с цел индивидуализирана кардио-реналната протекция при ЗДТ2:

● **AWARD-10** показва, че приложението на dulaglutide като допълваща терапия към SGLT2i (с или без metformin), е свързано със значително клинично подобрене на гликемичния контрол, при добър профил на безопасност.

● **SUSTAIN-9** установи, че комбинацията от подкожен semaglutide и SGLT2i постига благоприятни резултати по отношение на гликемичния контрол и редуцията на телесното тегло.

Модел за приложение на SGLT2i и GLP-1RA

На основата на категоричните данни за сърдечносъдовите и бъбречни предимства на три SGLT2i и три GLP-1RA, те бяха включени в новите указания на Американската диабетна асоциация (ADA) за медикаментозна терапия при ЗДТ2 и в актуализираните препоръки на American College of Cardiology (ACC) за приложение на SGLT2i при HFrEF (4, 5).

Няколко практически подхода могат да увеличат безопасното и ефективно приложение на тази антихипергликемична терапия с цел кардиоренална протекция:

1. Ранно идентифициране на рисковите пациенти, които са потенциални кандидати за терапия със SGLT2i или GLP-1RA с доказани сърдечносъдови и бъбречни ползи. За тази цел е необходимо рутинно измерване на eGFR и албуминурията, както и преценка на риска за прогресия на АССЗ, СН и ХБЗ.

2. Пациентите с доказано ХБЗ могат да имат ползи от SGLT2i и GLP-1RA, в сравнение с други глюкозопонижаващи средства. Бъбречната протекция при SGLT2i е доказана, дори при болни, които вече са били на терапия с ACEi/ARB.

Като се имат предвид предимствата на SGLT2i по отношение на СН и тези на GLP-1 RA (и на SGLT2i) при изявиено АССЗ, изборът на подходяща терапия трябва да е индивидуализиран въз основа на доминиращото придружаващо ЗДТ2 заболяване – АССЗ, СНнФИ или ХБЗ (SGLT2i или алтернативно GLP-1 RA при eGFR < 30 ml/min/1.73 m²).

3. Поради натрупания по-голям опит с GLP-1RA при пациенти с напреднало ХБЗ (стадий 4 и 5, но без диализа), може да се обмисли използването на SGLT2i в по-ранни стадии на ХБЗ с преход към GLP-1RA

при намаляване на eGFR под прага, който е одобрен за приложение на SGLT2i (адекватна eGFR за постигане на глюкозопонижаващ ефект).

При eGFR постоянно по-малко от 45 ml/min/1.73 m² може да настъпи понижаване на глюкозопонижаващия ефект на SGLT2i поради това не се препоръчва тяхното използване под този праг на eGFR за постигане на гликемичен контрол. Въпреки това, канаглифлозин е разрешен да се използва при eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m², особено при пациенти с диабетно бъбречно заболяване за превенция на неговата прогресия, а дапаглифлозин е одобрен за лечение на ХБЗ при възрастни пациенти със или без ЗДТ2 с eGFR ≥ 25 ml/min/1.73 m² (данни от проучването DAPA-CKD).

Трябва да се има предвид, че подобни препоръки са изготвени въз основа на наличните данни, като се очакват бъдещите резултати от клинични проучвания със SGLT2i.

4. Прилагането на SGLT2i или GLP-1RA, и други антихипергликемични медикаменти при болни със ЗДТ2 и ХБЗ, трябва да става при повишено внимание за риск за хипогликемия. С най-висок риск за епизоди на хипогликемия са пациенти на терапия с инсулин и сулфонилуреини производни.

Резултатите от AWARD-7 показваха, че dulaglutide е свързан с наполовина намален риск за хипогликемия, дори при приложение с бързодействащ прандиален insulin при болни с ХБЗ.

Post hoc анализ на EMPA-REG OUTCOME установи, че хипогликемията е свързана с повишен риск за СН и МИ. Въпреки това, empagliflozin не е повишил риска за хипогликемия, а сърдечносъдовите предимства на медикамента не са били повлияни при наличието на епизоди на хипогликемия.

5. За идентифицирането на пациентите, които са с най-висок риск за хипогликемия, е необходима съвместна работа с ендокринолог за титриране на дозировката на инсулин (особено при случаите с ХБЗ) и другите антихипергликемични медикаменти.

Корекция на антихипертензивната терапия може да се наложи при болни с ниски изходни стойности на АН, като се има предвид лекият антихипертензивен ефект на SGLT2i и GLP-1RA (този ефект се смята за индиректен фактор, който допринася за техните нефропротективни ефекти).

При терапия със SGLT2i трябва да се коригира дозировката на диуретика, като се следят телесното тегло, симптоматиката и АН. Възможно е транзиторно намаление на eGFR, което е резултат на промени в интрагломерулното налягане в началото на терапия със SGLT2i, което обаче не налага спиране на приема им.

6. Необходимо е да се вземе под внимание предписването на множество медикаменти, което може да намали придържането към терапията при болни със ЗДТ2, ХБЗ и ССЗ. Това може да е лимитиращ фактор при избора на подходящ режим, който покрива едновременно оптималния гликемичен контрол и кардиореналната протекция. Необходимо е максимално опростяване на терапията и изключване на медикаменти, които не са с доказани сърдечносъдови и бъбречни ползи.

7. Пациентите трябва да са информирани за рисковете за симпто-

ми на еутликемична диабетна кетоацидоза при прием на SGLT2i. Препоръчва се редовна перинеална хигиена и наблюдение на стъпалата за настъпили патологични промени (пациентите с периферна съдова болест са с по-висок риск). Необходимо е да се избягват: приемът на алкохол, спазването на кетогенна диета, гладуване и обезводняване.

Акроними на клиничните проучвания:

EMPA-REG OUTCOME - Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients - Removing Excess Glucose <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676>
CANVAS - Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629>
DECLARE-TIMI 58 - Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>
CREDENCE - Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>
DAPA-HF - Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction compared dapagliflozin with placebo in patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>
DAPA-CKD - Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150>
LEADER - Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048>
SUSTAIN-6 - Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01720446>
REWIND - Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>

PIONEER-6 - Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02692716>

SOUL - A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients with Type 2 Diabetes <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>

AWARD-7 - Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and CKD <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621178>

FLOW - Semaglutide Compared to Placebo in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>

AWARD-10 - Study of Dulaglutide in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597049>

Използвани източници:

1. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142 (17): e265-e286 www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000920
2. Longato E., Camillo B., Sparacino G. et al. Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real-life. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8 <https://drc.bmj.com/content/bmjdr/8/1/e001451.full.pdf>
3. Davies M., D'Alessio D., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-7201 <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/early/2018/09/27/dci18-0033.full.pdf>
4. Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's standards of medical care in diabetes clinical guideline. *Annals Int Med* 2020; 173 (10): 813-821 www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2470
5. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *JACC* 2021; 77 (6): 772-810 www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2020.11.022

Изводите за клиничната практика:

- Представители на два класа глюкозо-понижаващи лекарства - SGLT2i и GLP-1RA, са с установени ползи, които са отвъд постигания от тях контрол на кръвната глюкоза. Тяхната употреба е свързана с подобрени сърдечносъдови и бъбречни крайни резултати.

- SGLT2i - дапаглифлозин, емпаглифлозин и канаглифлозин, са одобрени за употреба при пациенти с eGFR $\geq$ 45 ml/min/1.73 m² като глюкозопонижаващи средства при пациенти със ЗДТ2 за подобряване на гликемичния контрол.

При пациенти със ЗДТ2 глюкозопонижаващата ефикасност на SGLT2i е намалена, когато eGFR $<$ 45 ml/min/1.73 m² и вероятно липсва при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Поради това, при стойности на eGFR $<$ 45 ml/min/1.73 m², трябва да се помисли за допълнително глюкозопонижаващо лечение при пациенти със ЗДТ2, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол. Лечението с емпаглифлозин в доза 10 mg дневно при пациенти със ЗДТ2 и установено ССЗ може да се

продължи, с цел намаляване на СС смъртност, до стойности на eGFR $\geq$ 30 ml/min/1.73 m².

Дапаглифлозин и емпаглифлозин могат да се прилагат и за лечение на симптоматична хронична СН с намалена фракция на изтласкване (HrEF), в допълнение на стандартната терапия на СН, независимо от наличието или липсата на ЗДТ2. Емпаглифлозин е одобрен да се използва при тези случаи в доза 10 mg дневно до стойности на eGFR $\geq$ 20 ml/min/1.73 m².

- GLP-1RA (дулаглутид, лираглутид и семаглутид) могат да бъдат използвани за лечение на пациенти със ЗДТ2 и eGFR $\geq$ 15 ml/min/1.73 m². Благодарение на това, те могат да осигуряват адекватен гликемичен контрол при пациенти с различни степени на ХБЗ, без да повишават риска за хипогликемия, като освен това са свързани с кардио-ренална протекция. Провежданото в момента рандомизирано клинично проучване FLOW ще оцени възможностите на семаглутид да подобрява бъбречните крайни резултати при пациенти със ЗДТ2 и ХБЗ.

FORXIGA се реимбурсира от 01 януари 2022 г. за лечение на симптоматична хронична СНнФИ след консултация с кардиолог по МКБ I50.0 или I50.1 и код AF586.¹



СЪХРАНИ ЖИВОТА

ЧРЕЗ НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ СЪРДЕЧНОСЪДОВА СМЪРТ ИЛИ ВЛОШАВАНЕ НА СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ³

FORXIGA може да съхрани и подобри живота на Вашите пациенти със СНнФИ чрез доказаната си ефикасност, подобряване на симптомите и удобно дозиране веднъж дневно^{3,4}

Изображенията не са на реални пациенти.

³В проучването DAPA-HF FORXIGA 10mg, добавен към стандартна терапия за СН, намалява относителния риск за комбинацията от влошаване на СН* или СС смърт с 26% (намаляване на абсолютния риск с 4.9%) спрямо плацебо в комбинация със стандартна терапия за СН при 4744 възрастни пациенти със СНнФИ (медиана на проследяване 18.2 месеца). В проучването DAPA-HF FORXIGA 10mg, добавен към стандартна терапия за СН, намалява относителния риск за смърт по каквато и да е причина спрямо плацебо в комбинация със стандартна терапия за СН (вторична крайна цел, номинално статистически значима (HR 0.83 (95% CI, 0.71, 0.97)). Лечение с дапаглифлозин води до статистически и клинично значима полза спрямо плацебо по отношение на симптомите на СН, измерена чрез промяната в KCCQ-TSS (общ резултат за симптоми от въпросника за кардиомиопатия на Канзас сити) на 8-ия месец, спрямо изходно ниво (win ratio 1.18 [95% CI 1.11, 1.26]; p < 0.001). В DAPA-HF пациентите получават стандартна терапия за СН като бета блокери, ACE инхибитори/АПБ, диуретици, минералокортикоидни рецепторни антагонисти, сакубитрил-валсартан, дигиталис, както и терапия с устройство като имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD) и сърдечна ресинхронизационна терапия (CRT).³ Влошаване на СН се дефинира като хоспитализация поради СН или посещение по спешност поради СН. Посещение по спешност поради СН се дефинира като спешна, непланирана оценка от лекар, например в спешно отделение, и изискващо лечение за влошена СН (различно от това само да се повиши дозата на диуретик за перорално приложение).

⁴Dapagliflozin се препоръчва за пациенти със СНнФИ (NYHA клас II – IV, ЛКФИ ≤ 40%), за да се намали рискът от xCH и смърт.²

СНнФИ, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; СС, сърдечносъдов; СН, сърдечна недостатъчност; HR, коефициент на риска; CI, доверителен интервал; DAPA-HF, Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure; KCCQ-TSS, Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; win ratio, коефициент на успех, ACE, ангиотензин-конвертиращ ензим; АПБ, ангиотензин-рецепторен блокатор; xCH, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност; NYHA, Нюйоркската сърдечна асоциация; ЛКФИ, левокамерна фракция на изтласкване; ESC, Европейско кардиологично дружество; МКБ, международна класификация на болестите
1. https://www.nhif.bg/get_file?section=document&pagelid=10511&uuiid=CE37C8F9F8871B1CE05304098C0A3EC4; 2. McDonagh et al. 2021 ESC Guidelines Heart Failure. Eur Heart Journal 27 August 2021; 00, 1-28; 3. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008; 4. Kosiborod MN et al. Circulation. 2020;141(2):90-99.
Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. Преди да предпишете FORXIGA, моля, консултирайте се с Кратката характеристика на продукта. Пълна информация за това лекарство е предоставена в кратката характеристика на продукта и е достъпна при сканиране на QR кода, както и на уебсайта на AstraZeneca България <https://az.box.com/shared/static/cjwjsdi265xmbz37kkdl0siwzrb7m3g.pdf>.

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за АстраЗенека. Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, ако междувременно е настъпила бременност, ако сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля да се свържете с нас на тел. (02) 44 55 000/факс (02) 971 11 24 или съобщете директно през <https://contactazmedical.astrazeneca.com/>.

Моля, съблюдавайте също изискванията за докладване на нежелани лекарствени реакции към Изпълнителна агенция по лекарствата.

За информация за медикаменти на АстраЗенека, може да се свържете с нас на горепосочения телефон.

Дата на създаване на материала 11.2021. BG-4849

AstraZeneca България, София 1057, бул. Драган Канков 36, тел: (02) 44 55 000, факс (02) 971 11 24.



СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ, КОГНИТИВНА ДИСФУНКЦИЯ И МОЗЪЧНО УВРЕЖДАНЕ



Когнитивните нарушения са много често съпътстващо нарушение при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (СН). Около 40% от тях имат белези и симптоми на влошена памет, трудна концентрация и дефицит на внимание.

Още по-важно е, че когнитивната дисфункция при СН е свързана с лоша прогноза. Доказана е двупосочната връзка между функциите на сърдечносъдовата система и мозъка. Въпреки това, установяването на когнитивна дисфункция при СН често се пренебрегва, което не дава възможност за навременна превенция и терапия (1).

Съществуват редица невропсихологични методи за скрининг на когнитивните нарушения, но те се прилагат рядко в клиничната практика. Все по-голям е интересът към магнитно резонансното изобразяване (MRI) като метод за идентифициране на потенциални увреждания при тази група пациенти.

При стандартно MRI, лезиите на бялото мозъчно вещество (WML) се изобразяват като хиперинтензивни зони на T2-претеглени образи (или FLAIR*), които макар и неспецифични за подобна патофизиология, често отразяват исхемични последиствия на локално увреждане на малки кръвоносни съдове, свързани с нарушена когнитивна функция.

Проучването LIFE-Adult Study, което обхваща 10 000 жители на Лайпциг показва, че WML са независимо свързани със СН, в допълнение на рисков фактори като напреднала възраст, хипертония и преден инсулт (2).

Друг метод за установяване на

връзката между мозъчното увреждане и когнитивната дисфункция, е MRI с висока резолюция, базиран на T1-претеглено изобразяване, което позволява количествена оценка както на общия мозъчен обем, така и на специфични зони (например хипокамп). С този метод са установени специфични намаления в обема на няколко мозъчни зони при пациенти със СН (3).

Интересно е, че NT-proBNT корелира с намалението на мозъчния обем в някои зони (цингуларен кортекс и прекунеус), които са критично свързани с различни аспекти на когнитивната функция, включително и с развитието на деменция.

В бъдеще, други техники на MRI и образни методи за мозъчна перфузия, могат да осигурят по-детайлна информация за специфичните промени и подлежащата патофизиология при СН. Подобни методи за образна диагностика могат да дадат оценка на потенциалните ефекти на фармакологичната и не-фармакологичната терапия на СН върху когнитивната функция.

От важно значение е проследяването на морфологичните промени спрямо развитието на когнитивната дисфункция. Проучването Cogniton. Matter-HF проследява 148 пациенти със СН (4). Данните сочат по-голям дефицит в краткосрочен и средносрочен период на вербалната памет (47%), интензитета на внимание (41%) и работната памет (25%), в сравнение със здрави индивиди от контролната група.

На MRI, пациентите със СН са имали 11 пъти по-висок риск за атрофия на медиалния темпорален лоб, 2.7 пъти по-висок риск за „тихи“ ла-

куни и 3.5 пъти по-висок риск за „тихи“ мозъчни инфаркти.

Резултатите показват, че нарушената когнитивна функция и намаленият обем на хипокампа не се влошават в хода на времето, а обемът на хипокампа не намалява в по-голяма степен, в сравнение с нормалните възрастови промени.

Исходният когнитивен статус не е бил предиктивен за прогресията на атрофията на хипокампа. Обемите на WML са се увеличили с 6.2% годишно, в сравнение с тези при здрави хора (5).

Важен извод е, че съвременните методи за образна диагностика са достатъчно чувствителни за да покажат динамичните промени, свързани с влошаването на когнитивната функция, в рамките само на няколко години.

Сърдечносъдовите заболявания често се съпътстват с мозъчни промени и тази връзка е толкова очевидна, че често се пренебрегва. Сърдечносъдовите и мозъчносъдовите заболявания имат сходни рискови фактори, а кардиоемболизъмът е един от основните източници за остра и хронична мозъчна исхемия.

Нови данни показаха, че съществуват допълнителни патофизиологични взаимодействия между сърдечносъдовата система и мозъчната дисфункция, най-важните от които са промените в хроничното перфузионно налягане и нарушеното функционално взаимодействие сърце-мозък.

Хронично перфузионно налягане

Въпросът доколко намаленият сърдечен дебит сам по себе си

предизвиква неврологична/когнитивна дисфункция, която може да доведе до деменция, е обект на обсъждания.

Не е ясно, доколко когнитивната функция може да се наруши при намален сърдечен дебит и отсъствието на други увреждащи фактори. Подобно обяснение противоречи на приетата концепция на мултиинфарктна деменция, която отрича ефектите на продължителна мозъчна исхемия.

Намаленият мозъчен кръвоток и метаболизъм по-скоро са резултат, а не причина за деменция. Дори днес, в ерата на съдово-когнитивните нарушения, не е ясно доколко мозъчната хипоперфузия при деменция е причина или резултат на намалени метаболитни нужди.

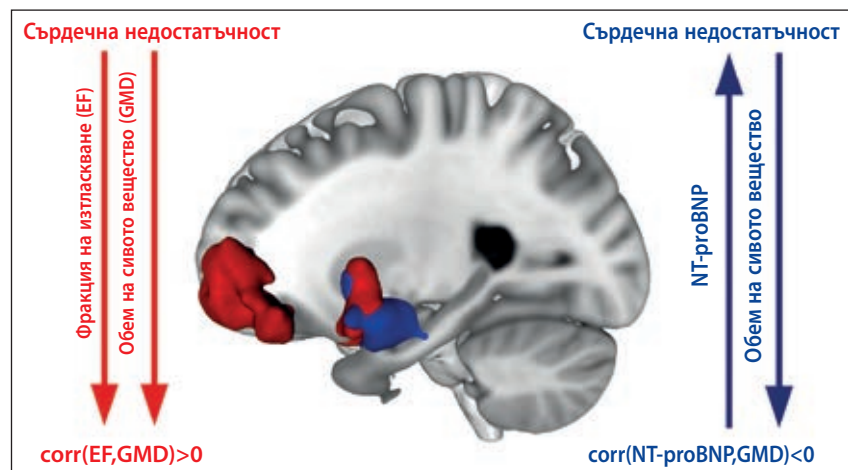
В тази връзка, когнитивните нарушения се считат за следствие на исхемично увреждане, например единичен инсульт, засягащ големи зони от мозъка или множествени малки и дори микроскопични инсулти, които протичат „тихо“, но имат значително влияние върху когнитивната функция.

Два аргумента подкрепят патофизиологичната роля на хроничната хипоперфузия при пациенти със СН. СН с намалена фракцията на изтласкване (HFrEF) се характеризира с намаление на обема във фронтально-медианните региони, включително на орбито-фронталния кортекс, цингуларния кортекс и прекунеус. От друга страна е установено подобрене на когнитивната функция при пациенти със СН след имплантиране на левокамерно асистирало устройство.

Нарушени функционални връзки сърце-мозък

Влиянието на сърдечната функция върху мозъчната дейност има сложни механизми. Доказано е, че в рамките на всеки сърдечен удар съществуват значими промени във възприятията и когнитивната функция. Например, зрителните и соматосензорните възприятия са намалени по време на систола.

Фигура 1. Между увеличаването на натриуретичните пептиди като NT-proBNP (N-терминален прохормон на мозъчния натриуретичен пептид), редуцията на фракцията на изтласкване на лявата камера и намаляването на сивото вещество, установено с магнитно резонансно изследване на мозъка, особено в някои зони на фронталната кора и свързаните фронтотемпални структури като хипокамп и прекунеус, се наблюдават значими корелации. СН е свързана както с хипокампадна атрофия и загуба на сиво вещество, така и с понижен мозъчен кръвен ток в резултат на нарушената помпена функция на сърцето и намаления сърдечен дебит.



Дори емоциите и възприятието на болка са модулирани в рамките на един сърдечен цикъл. Вероятно, на същите физиологични механизми се дължи намалената емоционалност и възприятие на болка при повишено артериално налягане.

Интересно е, че евокираните потенциали при сърдечния цикъл (HER) са идентифицирани като маркери на взаимодействието сърце-мозък. Амплитудата на HER също така модулира възприятията на външни стимули. Съществуват данни, че HER са променени при пациенти със СН.

Взаимодействието сърце-мозък не е еднопосочно физиологично или патофизиологично действие. Мозъчни лезии в резултат на инсульт или епилепсия, могат да предизвикат дисбаланс на автономната нервна система, с последващо миокардно увреждане, тежък стрес и индуциране на Tokotsubo кардиомиопатия.

Хроничният дисбаланс на централната автономна регулация след инсульт в някои области (например инсула) са значителни, но все още с неясни механизми.

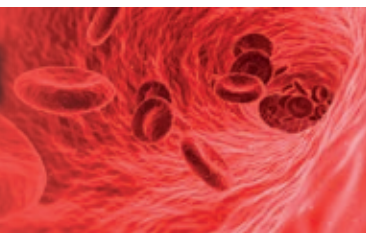
Като се има предвид двупосочната връзка между сърдечната и мозъчната функция, стабилизирането на сърдечната функция може да предотврати и дори да подобри мозъчната дисфункция, като в някои случаи са възможни и обратни ефекти мозък-сърце.

* FLAIR - FLuid Attenuated Inversion Recovery

Използвани източници:

1. Villringer A. et Laufs U. Heart failure, cognition, and brain damage. *European Heart Journal* 2021; 42 (16): 1579–1581 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/16/1579/6139887>
2. Stegmann T., Chu M., Witte V. et al. Heart failure is independently associated with white matter lesions: insights from the population-based LIFE-Adult Study. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 697–704 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835595/pdf/EHF2-8-697.pdf
3. Mueller K., Thiel F., Beutner F. et al. Brain damage with heart failure cardiac biomarker alterations and gray matter decline. *Circ Res* 2020; 126 (6): 750–764 www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.119.315813?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr-pub%20%20pubmed
4. Frey A., Sell R., Homola G. et al. Cognitive deficits and related brain lesions in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 583–592 www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jchf.2018.03.010
5. Frey A., Homola G., Henneges C. et al. Temporal changes in total and hippocampal brain volume and cognitive function in patients with chronic heart failure: the COGNITION.MATTERS-HF cohort study. *Eur Heart J* 2021; 42 (16): 1569–1578 www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jchf.2018.03.010

НОВОСТИ ЗА RIVAROXABAN ОТ 2021 ГОДИНА



Rivaroxaban, представител на директните орални антикоагуланти (ДОАК), е утвърден медикамент за профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (ПМ).

През 2021 години се натрупаха нови доказателства, които показваха допълнителни ползи от терапията с rivaroxaban при диабетната популация с ПМ (редукция на съдовата смъртност), данни за ефективност и безопасност на монотерапията с медикамента тогава, когато ПМ се съчетае с хронична коронарна болест, резултати за ефективно предпазване от прогресия на бъбречна дисфункция, както и обнадеждаващи данни в реалната клинична практика.

Захарен диабет и предсърдно мъждене

При пациенти с неклапно ПМ и захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) приложението на rivaroxaban (Xarelto, Bayer) е свързано с около 10% редукция на съдовата смъртност и с по-малко хоспитализации, свързани с кръвене, в сравнение с warfarin. Това показваха резултатите от проучването RIVA-DM*, публикувано в списание Cardiovascular Diabetology (1).

ЗДТ2 увеличава риска за развитие на ПМ с 49%. От своя страна, ПМ повишава петкратно риска за инсулт, както и вероятността за смърт от съдова причина.

Съчетанието на ПМ със ЗДТ2 прави засегнатите пациенти още по-уязвими както за инсулт и системна емболия, така и за съдова смъртност.

Проучването RIVA-DM анализира ефективността и безопас-

ността на ривароксабан спрямо варфарин в популация с неклапно ПМ и ЗДТ2, на базата на обработка на електронни медицински досиета от 2010 до 2019 година. Включени са 32 078 участници на rivaroxaban (31% инициирани на доза 15 mg) и 83 971 на warfarin (време в терапевтичен прозорец, time-in-therapeutic range, TTR=47±28%).

Съдовата смърт се дефинира като първична диагноза остър коронарен синдром, венозна тромбемболия, аортна плака, каротидна стеноза, каротидно стентирание, сърдечна недостатъчност, хипертонична болест, интракраниална хеморагия, исхемична болест на сърцето, инсулт, значимо нежелано събитие на крайник, миокарден инфаркт, периферна артериална болест, системна емболия, камерно мъждене/арест, или реваскуларизация, свързани с хоспитализация или посещение на спешен център в рамките на 365 дни преди датата на смъртта.

Установява се, че rivaroxaban е свързан с понижен риск за инсулт, системна емболия или съдова смърт (3.79 спрямо 4.19; съотношение на риска – HR = 0.91, 95% доверителен интервал – CI 0.88–0.95), което е повлияно основно от редукцията на съдовата смъртност (2.81 спрямо 3.18, HR = 0.90, 95% CI 0.86–0.95) и системния емболизъм (0.13 спрямо 0.16; HR = 0.82, 95% CI 0.66–1.02) – фигура 1.

Голямо и клинично значимо не-голямо кръвене (КЗНК) се наблюдават по-рядко при терапия с rivaroxaban спрямо warfarin (2.17 спрямо 2.31; HR = 0.94, 95% CI

0.89–0.99), в резултат на редукция на кръвенето в критичен орган (включително интракраниална хеморагия) (0.35 спрямо 0.54; HR = 0.63, 95% CI 0.55–0.72).

Авторите правят заключение, че представените данни дават на клиницистите допълнителна увереност при избора на rivaroxaban за пациенти с неклапно ПМ и ЗДТ2.

Предсърдно мъждене и хронични коронарни синдроми

При пациенти с ПМ и хроничен коронарен синдром (ХКС) – стабилна коронарна артериална болест повече от една година след реваскуларизация или с ангиографски потвърдена коронарна артериална болест без необходимост от реваскуларизация, приложението на монотерапия с rivaroxaban има сходна ефективност по отношение на сърдечно-съдовите инциденти и смъртност, в сравнение с комбинираната терапия от rivaroxaban с антиагрегант (noninferior), на фона на по-добра безопасност във връзка с епизоди на голямо кръвене.

Данните са от проучването AFIRE*, публикувано в New England Journal of Medicine (2) – едно от малкото (и единствено към момента с ДОАК) проучвания за антитромботична терапия в популация с ХКС и ПМ.

AFIRE е проведено в Япония, при 2236 участници с ХКС и ПМ. Спряно е преждевременно поради повишена смъртност в групата с комбинирана терапия. Използваната доза на rivaroxaban е 15 mg, намалена до 10 mg дневно при клирънс на креатинина от 15 до 49 ml/min.

Такъв е одобреният начин на дозиране на rivaroxaban в Япония, за разлика от останалите държави, където съответните дози са 20 mg и 15 mg. Причината за по-ниското дозиране в Япония е, че данните от фармакокинетично моделиране показват, че плазмените нива на японски пациенти, приемащи rivaroxaban 15 mg, са подобни на хора от европейската раса, приемащи rivaroxaban 20 mg.

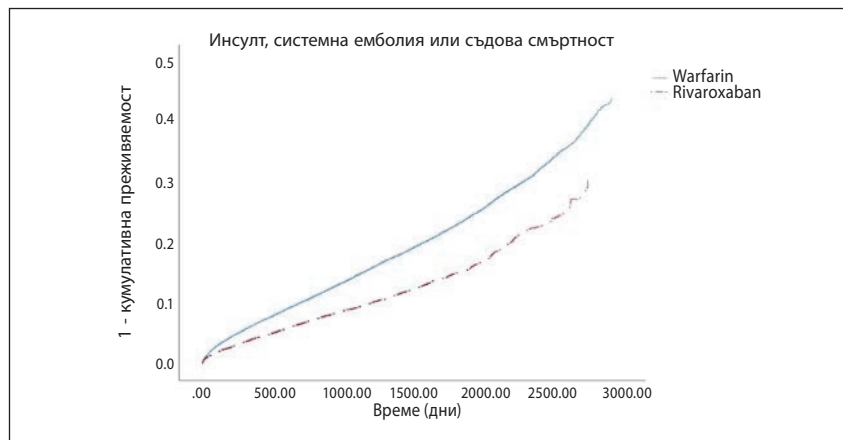
Първичната крайна цел (комбинация от инсулт, системна емболия, миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, налагаща реваскуларизация или смърт по всякаква причина) се наблюдава с честота 4.14% годишно на фона на монотерапия и 5.75% за комбинирана терапия rivaroxaban и антиагрегант (HR 0.72; 95% CI 0.55 to 0.95; $p < 0.001$ за non-inferiority). Епизодите на голямо кървене са 1.62% за rivaroxaban монотерапия и 2.76% годишно за комбинирана терапия (HR 0.59; 95% CI 0.39 to 0.89; $p = 0.1$ за превъзходство) – фигура 2.

Антикоагулантна терапия и бъбречна функция

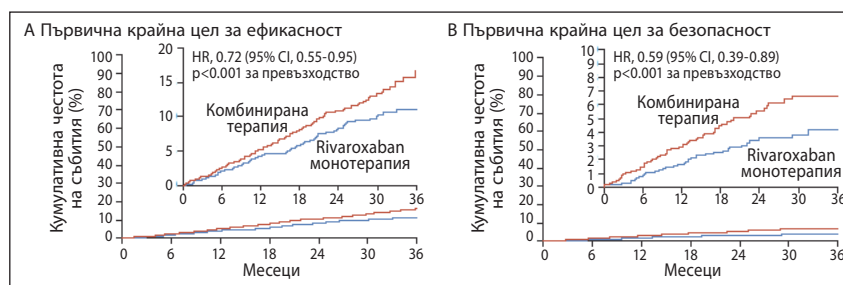
Изборът на антикоагулант може да повлияе на намаляването на бъбречната функция: пациентите с неклапно ПМ, получаващи ривароксабан, имат намален риск за понижаване на бъбречната функция с времето, в сравнение с пациентите, получаващи варфарин. Данните са от проучването ANTENNA* (3).

Има нарастващ брой доказателства, които предполагат, че антагонистите на витамин К (ВКА) са свързани с неблагоприятни бъбречни резултати при пациенти с ПМ. Свързаната с антикоагулант нефропатия ускорява прогресирането на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), увеличавайки по този начин рисковете за инсулт и кръвоизлив, като тя често се наблюдава при потребители на warfarin.

Фигура 1. Инсулт, системна емболия и съдова смъртност при лечение с rivaroxaban или warfarin



Фигура 2. Ефикасност (А) и безопасност (В) на монотерапия с rivaroxaban спрямо комбинирана терапия с добавяне на антиагрегант



ANTENNA оценява неблагоприятните бъбречни резултати при пациенти с ПМ и оценена гломерулна филтрация (eGFR) ≥ 50 ml/min/1.73 m², и без анамнеза за краен стадий на бъбречно заболяване. Проучването е кохортно, с 11 652 участници, приемащи rivaroxaban 20 mg или warfarin, и проследени средно 2.5 години.

По отношение на проследяваните неблагоприятни бъбречни резултати, терапията с rivaroxaban спрямо тази с warfarin, оказва следните положителни ефекти: честотата на удвояване на серумния креатинин намалява статистически значимо с 37%; честотата на понижаване на eGFR с $\geq 30\%$ се редуцира статистически значимо с 24%; достигането на крайна фаза на бъбречно заболяване се понижава с 23%, но без да достига ста-

тистическа значимост. Средното годишно намаление на eGFR е -2.03 на фона на warfarin и -1.65 на фона на rivaroxaban, $p = 0.03$.

Така, резултатите от проучването ANTENNA потвърждават предходни данни от реалната клинична практика за протективния ефект на rivaroxaban по отношение на напредването на ХБЗ при пациенти с ПМ.

Риск за нежелани сърдечносъдови събития при пациенти с ПМ

Честотата на значими неблагоприятни сърдечносъдови събития (MACE) при пациенти с неклапно ПМ, получаващи rivaroxaban, в реалната клиничната практика е ниска, въпреки проучената високорискова популация, според данни от обсервационен, многоцентров, проспективен регистър – EMIR* (4).

Независимо от антикоагулантната терапия, пациентите с ПМ продължават да са с риск за сърдечносъдово заболяване, включително миокарден инфаркт (МИ), сърдечна недостатъчност (СН) и сърдечносъдова смъртност.

EMIR проследява за 2.5 години 1433 участници с ПМ, на лечение с rivaroxaban поне шест месеца преди включване в проучването. Анализират се честота на смъртност, сърдечносъдови събития (миокардна реваскуларизация, МИ, инсулт, СН, сърдечносъдова смъртност) и кървене. Изследвана е ефективността на rivaroxaban при хората над 75 години.

Средната възраст в групата е 74 години, 45% са жени, среден CHA2DS2-VASC** 3.5. Над 75-годишна възраст са 48%; 35% са с креатининов клирънс <60 ml/min.

Установява се, че по-възрастните пациенти с ПМ имат по-голяма годишна честота на събития на голямо кървене (1.8% спрямо 0.36%, $p < 0.001$) и обща смъртност (4.46% спрямо 1.19%, $p < 0.001$), отколкото по-младите пациенти, но при сходна честота на MACE (1.13% спрямо 1.01%).

Допълнително, авторите установяват, че rivaroxaban показва отлични резултати в популацията с умерена бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min), в която годишната честота на голямо кървене и MACE е по-висока в сравнение с тази при запазена бъбречна функция.

При болните с ПМ и бъбречно увреждане, мъжкият пол, наличието на СН, зависимостта от чужда помощ, съвместната употреба на антиагреганти и по-високата коморбидност (според CHA2DS2-VASC и HASBLED**), са свързани с по-висок риск за неблагоприятна клинична прогноза.

Като цяло, резултатите от реалната клинична практика показват по-ниска честота на събития от очакваните в сравнение с предходни проучвания с ривароксабан.

проф. д-р Яна СИМОВА, дм
Български кардиологичен институт
МБАЛ „Сърце и Мозък“,
Плевен
Медицински университет,
Плевен

* **Акроними на клинични проучвания:**

RIVA-DM - Effectiveness and Safety of Rivaroxaban vs. Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus

AFIRE - Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease

ANTENNA - Study to Gather Information on the Kidney Function of Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation (Irregularly Heart Beats Which is Not Caused by a Heart Valve Problem) Treated With Rivaroxaban or Vitamin K Antagonists

EMIR - Study of Major Cardiovascular Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban

** CHA2DS2-VASc - конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, диабет, инсулт, съдово заболяване, възраст 65-74 години, женски пол

** HAS-BLED - хипертония, нарушена бъбречна/чернодробна функция, инсулт, данни за кървене или диспозиция, лабилно INR, възраст > 65 години, употреба на алкохол и тютюнопушене

Използвани източници:

1. Coleman C., Costa O., Brescia C. et al. Thromboembolism, bleeding and vascular death in nonvalvular atrial fibrillation patients with type 2 diabetes receiving rivaroxaban or war-

Изводите за клиничната практика:

- Rivaroxaban намалява съдовата смъртност и хоспитализациите, свързани с кървене, при пациенти с неклапно ПМ и ЗДТ2 в сравнение с warfarin

- Когато ПМ е комбинирано с ХКС, монотерапията с rivaroxaban осигурява сходна ефективност (профилактика на нови сърдечносъдови инциденти) и по-добра безопасност (по-малко кървене) в сравнение с комбинираната терапия от rivaroxaban и антиагрегант

- Rivaroxaban в сравнение с warfarin води до по-добро съхранение на бъбречната функция във времето

- Честотата на значими неблагоприятни сърдечносъдови събития при пациенти с неклапно ПМ, получаващи rivaroxaban, в реалната клиничната практика е ниска, дори и при високорискова популация

farin. Cardiovasc Diabetol 2021; 20:52 <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01250-5>

2. Yasuda S., Kaikita K., Akao M. et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2019;381:1103-13. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1904143>

3. Pérez A., Balabanova Y., Sáez M. et al. ESC. Virtual, 27–31 August 2021. Poster. CPC choice. <https://esc2021-abstract.medicalcongress.online/mediatheque/media.aspx?channel=103467&mediaId=104597>

4. Pastor M., Marin F., Anguita M. et al. ESC. Virtual, 27–31 August 2021. Poster. <https://esc2021-abstract.medicalcongress.online/mediatheque/media.aspx?channel=103467&mediaId=105272>

Четете в **MD** брой 5

Рубрика Кардиология:

Ефикасност и безопасност на pitavastatin – резултатите от реалната клинична практика

Ефекти на фиксираната дозова комбинация perindopril/amlodipine върху таргетното органно увреждане при пациенти с артериална хипертония



MD
България

Кардиология:

Механизми на действие и сърдечносъдови ползи при лечение със SGLT2 инхибитори

Сателитен симпозиум: Нови възможности в приложението на empagliflozin

ЗА ОЩЕ ПОНЕ **1357** СПОДЕЛЕНИ ИСТОРИИ С ДЯДО

**БЛАГОДАРЕНИЕ НА ЗАЩИТАТА, КОЯТО
ОСИГУРЯВАТЕ НА ВАШИТЕ ПАЦИЕНТИ С НКПМ**

С Xarelto® Вие можете не само да защитите своите пациенти от инсульт и СС смърт,^{1,2} но и да им дадете допълнителна полза от наблюдавано по-добро съхранение на бъбречната функция спр. ВКА.^{3,4} Така те могат да се съсредоточат върху това, което е наистина ценно за тях, като забавленията с тяхното семейство.

Профилактика на инсульт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (НКПМ), с един или повече рискови фактори, като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предишен инсульт или транзиторна исхемична атака.⁵

СС, сърдечносъдови; НКПМ, неклапно предсърдно мъждене; ВКА, антагонист на витамин К.

Източници:

1. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891. 2. Bansilal S, et al. *Am Heart J*. 2015;170:675–682.e8. 3. Yao X, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621–2632. 4. Bonnemeyer H, et al. Comparative safety and effectiveness of non-vitamin K oral anticoagulants vs phenprocoumon in patients with non-valvular atrial fibrillation and renal disease – results from the RELOADED Study. ESOC 2019, 22–24 May; Milan, Italy. Abstract AS25-066. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987319845581>. 5. 2021_06_Essential Info Xarelto 10,15,20 doc.

Xarelto 10 mg филмирани таблетки

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. (Моля, прочетете пълната КХП преди да предписвате)
Режим на отпускане: Лекарствен продукт по лекарско предписание за лица над 18 години.

Xarelto 15 mg/ 20 mg филмирани таблетки

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. (Моля, прочетете пълната КХП преди да предписвате)
Режим на отпускане: Лекарствен продукт по лекарско предписание за възрастни и деца с телесно тегло над 30 kg.

Съдържа ривароксабан.

Притежател на разрешението за употреба: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Германия

Дата на актуализация на текста: 06/2021

За контакти: Байер България ЕООД, София 1510, ул. Резбарска 5; тел.: +359 2 42 47 280; факс: +359 2 814 01 09

ИАЛ- 41033/26.08.2021

Bayer System Number:

PP-XAR-BG-0052-1

© Bayer AG, March 2020



ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВИСОК И МНОГО ВИСОК РИСК – НОВИ ПРАКТИЧЕСКИ УКАЗАНИЯ

Европейското дружество по атеросклероза (EAS) публикува практически указания за комбинирана терапия при повишени нива на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) и/или на триглицеридите (TG) при пациенти с висок и много висок риск (1).

Комбинираната терапия със статин/ezetimibe е първи избор за лечение на повишения LDL-C, и трябва да се прилага при пациенти с много висок риск, които не могат да постигнат препоръчителните стойности само с прием на статин, както и за първична превенция при фамилна хиперхолестеролемия.

Към описаната терапия може да се добави инхибитор на протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9i), ако стойностите на LDL-C остават високи. При пациенти с висок и много висок риск на терапия със статин, с леко или умерено повишени TG (2.3 - 5.6 mmol/l), може да се обмисли терапия с фибрат или високи дози омега-3 мастни киселини (icosapent ethyl), при преценка на баланса полза/риск.

Комбинация с fenofibrate може да се използва за макро- и микросъдови ползи при пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2).

При наличието на висок и много висок риск, основна цел на терапията е да се намали максимално рискът за атеросклеро-

тично сърдечносъдово заболяване (ASCVD) чрез редукция на LDL-C с поне 50% спрямо изходните стойности възможно най-рано.

Наличните данни сочат, че комплайнсът към липидопонижаващата терапия с високи дози статини продължава да е нисък, а приложението на ezetimibe – недостатъчно.

Субоптималното придържане към терапията е основен проблем, който се дължи на различни причини, включително инерция в мисленето на лекуващите лекари и настъпили нежелани странични ефекти.

По тези причини, комбинираната липидопонижаваща терапия се превръща в стандарт за лечение.

Терапия на повишения LDL-C

Налице са неоспорими доказателства, че LDL е водеща причина за ASCVD. В клиничната практика, плазмените стойности на LDL-C (сурогатен маркер за концентрацията на LDL частици), се прилага рутинно за диагноза и оценка на ефекта от терапията.

Тъй като липсват данни за границата, при която намалението на LDL-C води до сърдечносъдови ползи или за проблеми с безопасността при много ниски нива на LDL-C, се препоръчва намалението на LDL-C да е максимално, особено при пациенти с висок и много висок риск.

От особена важност е това да се постигне най-рано и да продължи максимално дълго. В този смисъл, клиницистите трябва да приемат стратегията „колкото по-ниско, толкова по-добре“, заедно с „колкото по-рано, толкова по-добре“ и „колкото по-продължително, толкова по-добре“.

За постигане на максимално добри резултати, е необходим персонализиран подход за намаляване на LDL-C при болни с висок и много висок риск, включително и при тези с повишен риск поради наличието на допълнителни рискови фактори.

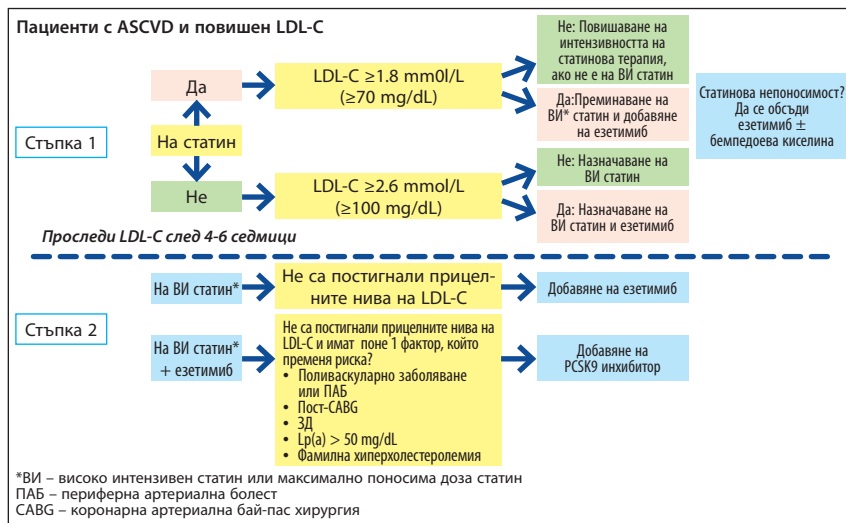
С процеса на вземане на решение са важни два критерия (фигура 1):

- Начални нива на LDL-C, т.е. колко те са по-високи от препоръчителните стойности

- Приблизително намаление на LDL-C, което се постига със всяка стъпка на терапията

Основно предизвикателство при наличието на ASCVD е намалението на риска за рекурентни събития и свързаната с тях необходимост за хоспитализация, реваскуларизация и интензивна терапия. Ако стриктният прием на максимално поносима доза статини не е достатъчен, за постигането на прицелните стойности на LDL-C може да се добави терапия с други липидопонижаващи средства. Това е особено важно при пациенти с повишен риск, поради наличие на допълнителни рискови фактори

Фигура 1. Алгоритъм за поведение при пациенти с ASCVD и високи нива на LDL-C



и/или високи изходни стойности на LDL-C на фона на монотерапия със статин.

По тези причини, новите указания допълнително подчертават важността на високо интензивната комбинирана терапия със статин/ezetimibe при болни с ASCVD и изходни нива на LDL-C ≥ 2.6 mmol/l. Този подход подобрява придържането към терапията в дългосрочен план, което бе доказано в проучването Treat Stroke to Target, в което се установи, че комбинацията от статин/ezetimibe увеличава три пъти пропорцията пациенти, постигнали прицелните стойности на LDL-C.

Наличието на фиксирани комбинации от ezetimibe и висока доза ефикасен статин подобрява значително придържането към терапията. При пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин, комбинацията от ezetimibe и bempedoic acid намалява нивата на LDL-C с 40%. Изборът на други средства, понижаващи серумните липиди, е особено подходящ при случаи с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипиде-

мия в допълнение към хранителния режим.

Бемпедоевата киселина* е инхибитор на аденозинтрифосфат цитратлиазата (adenosine triphosphate-citrate lyase, ACL), който понижава LDL-C, чрез инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб. ACL е ензим, който участва в процеса на биосинтез на холестерол в по-начален етап от 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А (HMGCoA) редуктазата, която се инхибира съответно от статините.

Добавянето на PCSK9 инхибитор може да се обмисли при пациенти, които не могат да постигнат прицелните стойности на LDL-C със статин/ezetimibe. Подобен подход при наличието на много висок риск и високи нива на LDL-C осигурява максимални клинични ползи, което е потвърдено в проучванията FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES, както и при болни с фамилна хиперхолестеролемия.

При невъзможност за реинбурсирание на терапията с PCSK9 инхибитори, могат да се добавят bempedoic acid или секвестранти на жлъчните киселини, които могат да осигурят намаление на LDL-C с 20-25% и 16% съот-

ветно. Последният вариант може да подобри гликемичния контрол при болни със ЗДТ2.

Провеждането на високо интензивна липидомодифицираща терапия повдига въпроса за безопасността на много ниските стойности на LDL-C. Наличните данни сочат, че намаление на LDL-C до 0.4 mmol/l не предизвиква неблагоприятни събития при петгодишна експозиция, а в случая с PCSK9 инхибитори не се развиват неутрализиращи антитела.

Пациентите с фамилна хиперхолестеролемия без данни за ASCVD се преценяват като високо рискови, а наличието на други допълнителни рискови фактори ги прави с много висок риск. Въпреки това, терапията на тази група болни често е недостатъчна, дори при комбинирано лечение с високо интензивни (максимално поносими) дози статин и ezetimibe.

Новите указания препоръчват добавянето на PCSK9 инхибитор при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия без клинично доказано ASCVD, ако нивата на LDL-C са с $>50\%$ над препоръчаните стойности на комбинирано приложение на статин/ezetimibe. Подобен подход намалява необходимостта за афереза на липопротеините при тежка фамилна хиперхолестеролемия.

Болните с ASCVD и особено тези с допълнителни рискови фактори или с фамилна хиперхолестеролемия без данни за ASCVD и високи стойности на LDL-C, в повечето случаи, не могат да постигнат прицелните стойности на LDL-C с интензивна монотерапия със статини.

По тази причина, се предлага начално комбинирано лечение с високо интензивна комбинация статин/ezetimibe. Подобен подход има практическата полза за избягване на многократни периодични проследявания, като

позволява най-ранно постигане на желаните стойности на LDL-C с благоприятен ефект върху сърдечносъдовия краен изход.

Терапия на повишените триглицериди

Дори при постигане на прицелни стойности на LDL-C, при пациентите с висок и много висок риск настъпват неблагоприятни атеросклеротични сърдечносъдови събития, което подчертава необходимостта от модифициране на други рискови фактори. Сред потенциалните липидни таргети, вниманието се фокусира върху богатите на триглицериди липопротеини, като фактори за резидуален сърдечносъдов риск.

При леко и умерено повишени триглицериди (до 5.6 mmol/l), терапевтичните интервенции са свързани с предимства по отношение на ASCVD, докато за високите нива на триглицериди са необходими мерки за намаляване на риска за панкреатит.

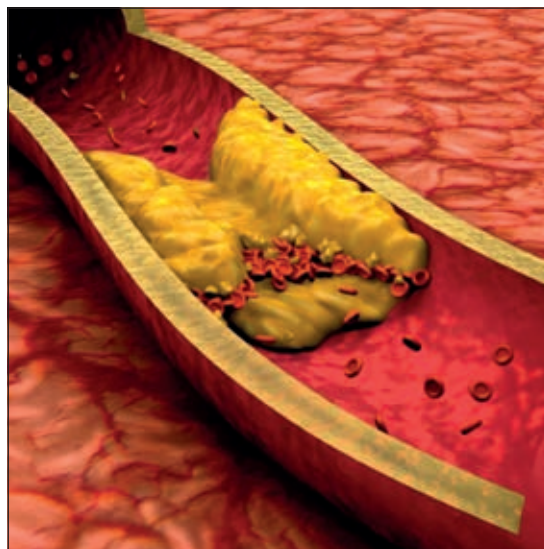
Хипертриглицеридемията често е свързана с ниски плазмени нива на HDL-C, особено при болни с инсулин-резистентни състояния, вкл. ЗДТ2. Налице са достатъчно данни, които сочат, че ниските HDL-C са свързани с повишен сърдечносъдов риск.

Резултатите от епидемиологични и генетични изследвания, както и от рандомизирани и контролирани проучвания, доказават ролята на богатите на триглицериди липопротеини в причинната връзка за развитие на атеросклероза. Установена е връзката между повишените нива на триглицериди и риска за рекурентни неблагоприятни събития при болни с ASCVD на терапия със статини. Това се отнася особено за пациенти със ЗДТ2 на терапия със статини, което бе доказано в проучванията

ACCORD Lipid и ACCORDION.

Триглицеридите и холестеролът се пренасят в плазмата чрез ароВ-съдържащи частици, които включват LDL и богати на триглицериди липопротеини (хиломикрони, VLDL и други). Концентрацията на циркулиращите ароВ частици определя броя частици в артериалната стена, което е ключов момент в началната фаза и прогресията на атеросклерозата.

С богатите на триглицериди липопротеини се свързват възпалението, коагулацията и кумулирането на липиди в артериалната интима. Продуктите от ме-



дирания от липопротеин липаза (LPL) катаболизъм на липопротеините, като окислени свободни мастни киселини, предизвикват възпалителна реакция в артериалната стена и стимулират ендотелната дисфункция. Богатите на триглицериди липопротеини освен това активират коагулационната каскада и експресията на инхибитора на плазминогенния активатор-1.

Общият ефект на тези процеси усилва тромбоцитната агрегация и тромбообразуването, като влошава ефектите на проатеротромботичния фенотип, свързан с повишени триглицериди. На-

лице са данни, че при болни със ЗДТ2 и добре контролиран ниво на LDL-C, микросъдовото заболяване е свързано с високи нива на плазмени TG и ниски стойности на HDL-C.

Макар данните от епидемиологични и генетични изследвания да показват, че TG имат причинна роля в патологията на ASCVD, информацията за намаляване на сърдечносъдовия риск чрез намаляване на TG е оскъдна.

По отношение на проучванията с фибрати, това се дължи на невъзможност да се включат достатъчен брой пациенти с високи нива на триглицериди.

Например, в проучването ACCORD Lipid, средните изходни стойности на TG са 1.8 mmol/l. От друга страна, post hoc анализи показват ползи при индивиди с повишени TG и нисък HDL-C.

За омега-3 мастните киселини данните са противоречиви. Докато редукцията на TG с 18% при приложение на 4 g дневно на икозапент етил (високо пречистен етилов естер на ейкозапентаенова киселина, EPA) намалява сърдечносъдовите събития в REDUCE-IT, резултатите от STRENGTH не показваха подобни ползи при

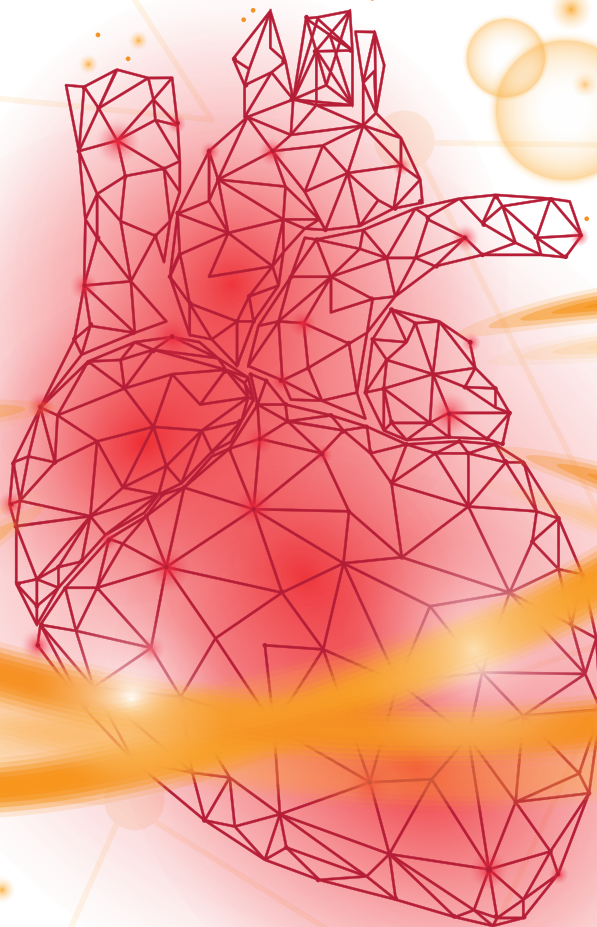
същото намаляване на нивата на TG с 4 g дневно на докозахексаенова киселина (DHA).

Необходимо е да се отбележи, че мета-регресионни анализи на клинични проучвания за терапии, намаляващи триглицеридите (фибрати и омега-3 мастни киселини), показваха, че понижението на TG е свързано с намален риск за сърдечносъдови събития, дори след корекция на резултатите спрямо намаляването на LDL-C. Резултатите от изследвания за ползите от редукция на нивата на TG и LDL-C, а оттам - и на ароВ, показваха, че намаляването на сърдечносъ-

ROSUVISTAT

rosuvastatin

10, 20 mg x 30 film-coated tablets



ATORVISTAT K

atorvastatin

10, 20 mg x 30 film-coated tablets

При повишен риск за първи сърдечно-съдов инцидент^{1,2,3}

¹ КХП, Розувистат: януари 2021; ² КХП Аторвистат К 10 mg: юли 2019; ³ КХП Аторвистат К 20 mg: юли 2019

Моля, съобщавайте нежелани лекарствени реакции, възникнали при употребата на **Розувистат** и **Аторвистат К**, на следните адреси:

СОФАРМА АД | София 1220 | ул. Илиенско шосе №16 | тел. 02 8177413 | факс 02 9743759 | safety@sopharma.bg | www.sopharma.bg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | bda@bda.bg



Софарма АД | София 1220 | ул. Илиенско шосе №16 | тел. 02 813 4200 | факс 02 936 0286 | www.sopharma.bg

довия риск е пропорционално на абсолютната промяна на apoB.

За постигане на сходно намаляване на сърдечносъдовия риск, както чрез редукция на нивата на LDL-C с 1.0 mmol/l, нивата на TG трябва да се намалят 2-3 пъти повече (с около 2.25 mmol/l). Това обяснява, защо в проучването ACCORD Lipid не се установяват сърдечносъдови ползи, тъй като изходните нива на TG са по-ниски от планираното, и комбинацията от статин/ezetimibe е довела до малко намаляване на съдържащите apoB липопротеини.

Промените в начина на живот (редукция на телесното тегло, повишена физическа активност, намаляване на приема на алкохол, избягване на храни и напитки с високо съдържание на въглехидрати и фруктоза), е основно за понижаване на нивата на триглицеридите.

Изходните стойности на TG също са важни за крайния изход. При пациенти с много високи нива (>10 mmol/l) причините са с многофакторни или е налице полигенетична предиспозиция към хипертриглицеридемия, което е свързано с висок риск за панкреатит. При тези болни трябва да се приложи диетата с много ниско съдържание на мазнини (<10% от калориите да са от мазнини) и висок прием на омега-3 мастни киселини, макар че фибратите могат да са от полза при полигенетична хиломикронемия.

При лека и умерено повишена хипертриглицеридемия (<5.6 mmol/l), ръководствата препоръчват приложение на статини, ако TG са >2.3 mmol/l. Допълнителна терапия с фибрат или омега-3 мастни киселини трябва да отчита съотношението полза/риск при конкретния пациент.

При болни със ЗДТ2, резултатите от ACCORD Lipid и FIELD показаха, че терапията

с fenofibrate забавя прогресията на диабетните микросъдови усложнения, и особено на диабетната ретинопатия. По тази причина, стандартите препоръчват при ЗДТ2 (с или без ASCVD) и нива на TG >2.3 mmol/l на фона на терапия със статин, да се приложи комбинация от статин (с или без ezetimibe) и fenofibrate. Трябва да се има предвид вероятността за повишение на серумния креатинин при fenofibrate, което обикновено е преходно и отзвучава при преустановяване на приема на медикамента.

Настоящото практическо ръководство има за цел да опрости приложението на комбинирана терапия при пациенти с висок и много висок риск с повишени LDL-C и/или TG. Въпреки това, съществуват някои неясноти относно ролята на високите дози омега-3 мастни киселини по отношение намаляването на сърдечносъдовия риск.

Друга сфера е бъдещата роля на иновативните терапии за намаляване на LDL-C. Inclisiran е таргетираща РНК терапия, насочена срещу чернодробната синтеза на PCSK9. Тя има удобството на намаляване на LDL-C в комбинация със статин. Прилага се два пъти годишно под формата на подкожни инжекции, което увеличава придържането към терапията от страна на пациентите. Резултатите от фаза 3 клинични проучвания показват продължително и значимо (с до 50%) намаляване на LDL-C при болни с висок и много висок риск, включително тези с ASCVD и хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Няколко нови терапии са насочени срещу различни етапи от метаболизма на TG. В най-напреднала фаза на проучване е remafibrate, който е селективен модулатор на активирания от пероксизомния пролифератор

рецептор алфа (SPPARMalpha). Проучването PROMINENT, в което remafibrate се прилага на фона на терапията със статин при 10 000 пациенти със ЗДТ2 и повишени TG (2.3 – 5.6 mmol/l), е от ключово значение за установяване доколко редукцията на TG намалява честотата на сърдечносъдови събития. Отговорът на този въпрос се очаква през следващите 2-3 години.

Изводите за клиничната практика:

- При пациенти с висок и много висок риск трябва да се приложи комбинирана липидопонижаваща терапия
- При болни, при които прицелните стойности на LDL-C не могат да се постигнат с монотерапия със статин, като първи избор за комбинирана терапия се препоръчва ezetimibe
- При персистиране на високи нива на LDL-C може да се добави PCSK9 инхибитор
- При болни със ЗДТ2 и високи нива на TG на фона на терапия със статин добавянето на fenofibrate има макро- и микросъдови ползи
- Висока доза icosapent ethyl** може да се обмисли при високи стойности на TG на фона на терапия със статин, като се има предвид съотношението полза/риск

*Приложението на бемпедоева киселина самостоятелно и в комбинация с други липидомодифициращи лекарствени продукти понижава LDL-C, холестерола, свързан с не-високоплътностни липопротеини (не-HDL-C), аполипопротеин В (apo B) и общия холестерол (total cholesterol, TC) при пациенти с хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия.

**Повишен риск за предсърдно мъждене

Използван източник:

1. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 2021; 325: 99-109 [www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(21\)00162-3/fulltext](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(21)00162-3/fulltext)

✓ Доказателства¹⁻⁶ ✓ Опит⁷ ✓ Препоръки⁸⁻¹³



NOLIPREL®
Perindopril arginine | Indapamide

1. Patel A et al. *Lancet*. 2007; 369: 829-40. 2. Zoungas S et al. *Lancet*. 2014; 383(10137):1392-1406. 3. Beckwith NE et al. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887-1898. 4. Farsang C. PICASSO investigators. *Blood Press*. 2013; 22: 113-10. 5. Dahlöf B et al. *J Hypertens*. 2005; 23:2063-2070. 6. PROGRESS collaborative group. *Lancet*. 2001; 358:1038-1041. 7. WMS Data Bank June 2018 - 3 million+ patients treated each month (calculated on a basis of 30 days treatment) visit 77 MATRIX SR. 8. Williams B et al. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-204. 9. Whelton PK et al. *Hypertension*. 2018;71(6):1318-1319. 10. Leung AA et al. *Can J Cardiol*. 2017; 33(5):557-571. 11. National Clinical Guideline Centre UK. Hypertension in adults: diagnosis and management. <https://guidance.nice.org.uk/G127> Published August 2018. 12. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2019; 42(suppl 3):S137-S173. 13. Hoesnick JH, Durrant JN. *Diabetes Care*. 2019; 42(suppl 3):S174-S175. 14. Hoesnick JH, Durrant JN. *Diabetes Care*. 2019; 42(suppl 3):S176-S177. 15. Sirtori CR et al. *Am J Hypertens*. 1990; 3: 288S-289S. doi:10.1093/ajh/hp039.

[illegible]

За по-добър познавателен резултат на продукта за Вашата страна. За допълнителна информация: Сервиз Медикал ЕООД; София 1000, бул. "Цар Освободител" No 14; тел.: 02/921 57 00; факс: 02/921 57 50; e-mail: office.bulgaria@servier.com



ПРЕДИМСТВА НА КОМБИНИРАНАТА В ЕДНА ТАБЛЕТКА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА И ЛИПИДОПОНИЖАВАЩА ТЕРАПИЯ

Артериалната хипертония (АХ) е водеща причина за предотвратима смърт, която най-често се дължи на исхемична болест на сърцето (ИБС), хеморагичен или исхемичен инсулт. Данните показват все по-нарастваща честота на свързаните с АХ сърдечносъдови заболявания (ССЗ), които са причина за увеличаване на броя години с различна степен на инвалидизация. Подобряването на терапията на пациенти с АХ има значим потенциал да намали едновременно сърдечносъдовата смъртност и влошаването на здравословното състояние.

Хората с АХ, които са с допълнителни сърдечносъдови (СС) рискови фактори, включително хиперхолестеролемия/дислипидемия и дисгликемия, както и свързаните с начина на живот тютюнопушене, затлъстяване и заседнал начин на живот, имат повишена заболеваемост и смъртност. Счита се, че над 90% от популацията с АХ в Европа е с допълнителни СС рискови фактори, които увеличават експоненциално тоталния СС риск.

Резултатите от клинични проучвания показваха, че един допълнителен СС рисков фактор увеличава 2-3 пъти тоталния СС риск, но наличието на АХ, захарен диабет тип 2, дислипидемия и тютюнопушене води до повишение над 20 пъти на този риск, в сравнение със самостоятелното наличие на АХ. Това показва, че прилагането само на антихипертензивна терапия осигурява ограничени пол-

зи в повечето от случаите, което налага допълнителни ефективни подходи за намаление на тоталния СС риск.

Симпозиум на European Society of Hypertension (ESH) подчерта важноста за ранно и ефективно намаление на тоталния СС риск чрез комбинирана антихипертензивна и липидопонижаваща терапия (1). Основният доклад е базиран на ръководствата за лечение на АХ от 2018 (2) и на дислипидемия от 2019 (3). Той акцентира върху важноста на адекватния контрол на нивата на холестерол в първичната превенция на пациенти с нисък и умерен СС риск, както и важноста на холестерол-понижаващата терапия при болни с АХ.

Приложение на статини при пациенти с АХ

Резултатите от ASCOT-LLA (липидопонижаващият клон на проучването ASCOT) показват, че добавянето на atorvastatin към антихипертензивната терапия при болни с АХ, които са с висок СС риск, но с добър контрол на артериалното налягане (АН), води до допълнително намаление с 36% на първичната комбинирана крайна точка - нефатален миокарден инфаркт (МИ) и фатална коронарна болест (КБ), както и до намаление с 27% на вторичните крайни точки - фатален и нефатален инсулт.

Антихипертензивната терапия с amlodipine (с или без perindopril) е редуцирала наполовина риска за

нефатален МИ и фатална КБ, но добавянето на atorvastatin е довело до допълнително намаление с още 53%. В групата с amlodipine/perindopril/atorvastatin е отчетено намаление със 79% на сърдечносъдовия риск.

Ръководството за хипертония на ASC/ESH от 2018 включи нови препоръки за приложението на статини при болни с АХ с висок и много висок СС риск, като те могат да се обмислят и при пациенти с нисък и умерен риск.

На практика, това означава, че всеки пациент с АХ и 10-годишен SCORE >5%, трябва да започне прием на статин. Подобна терапия трябва да се обмисли и при болни с 10-годишен SCORE <1% с цел постигане на нива на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) <3 mmol/l.

В сравнение с предходните стандарти, тези препоръки увеличават дела на пациентите с АХ, които са подходящи за терапия със статини. Въпреки това, към момента приложението на статини при болни с АХ не е рутинно в редица европейски държави.

Проучването EUROASPIRE V установи, че от високо рисковите пациенти с КБ, при които се налага агресивна вторична превенция, 19% все още пушат, 38% са със затлъстяване, 29% - със ЗДТ2, 66% са ниска физическа активност, 42% все още са със стойности на АН $\geq 140/90$ mmHg, а шест месеца след поставянето на диагнозата - 71% имат нива на LDL-C ≥ 1.8 mmol/l. Статини

са получавали 80% от изследваните, като половината са били на високо интензивни медикаменти/комбинации с потенциал да намалят наполовина LDL-C. Въпреки това, 68% не са постигнали нива на LDL-C <1.8 mmol/l (4).

Важен извод от EUROASPIRE V е, че инерцията в предписването на медикаментозна терапия и ниският процент на придържане към лечението, са основни фактори за липсата на адекватен антихипертензивен и липидопонижаващ контрол, въпреки приложението високи дози медикаменти.

Според данни от европейски проучвания, около 77% от пациентите преустановяват приема на статини в рамките на две години. Ниският комплайънс към медикаментозната терапия е доказан основен фактор за лош антихипертензивен контрол.

Спазването на терапевтичния режим (като доза и начин на прием) е свързано с намален риск за СС събития. В сравнение с пациентите с нисък комплайънс (<80%), пациентите с висок комплайънс (>80%) към антихипертензивната терапия имат намаление с 11% на риска за хронична сърдечна недостатъчност (CH), с 10% - на относителния риск за КБ, и с 22% на относителния риск за мозъчносъдова болест (МСБ).

Рискът за ССЗ е експоненциално по-висок при хора с множествени СС рискови фактори. Популационно проучване във Финландия при над 58 000 пациенти показва, че в сравнение с болните, които се придържат стриктно към антихипертензивната терапия и приема на статини, тези, които са с висок комплайънс към антихипертензивното лечение, но с нисък към статините, имат 1.8 пъти по-висок риск за фатален изход в резултат на исхемичен инсулт.

От друга страна, тези, които се придържат към терапията със статини, но не и към предписаната антихипертензивна терапия,

имат 1.3 пъти по-висок риск за фатален изход в следствие на хеморагичен инсулт.

Болните, които не са приемали редовно нито статини, нито антихипертензивни медикаменти, са имали 7.4 пъти по-висок риск за фатален изход в резултат на инсулт (исхемичен или хеморагичен).

Начини за повишаване на комплайънса към терапията

Пречки пред спазването на предписаната терапия са лоша комуникация, липса на мотивация и социално-икономически статус. Подробните разяснения за начина на прием на комплексна терапия са трудни при пациенти в напреднала възраст, ниска грамотност, психични нарушения.

Мотивацията на болните се повлиява негативно от недостатъчна информация или неразбиране на заболяването, липса на убеденост в ефектите от терапията или страх от нежелани странични ефекти. От значение са и икономическите фактори, като социално-икономически статус, висока цена на медикаментите или липса на реинбурсиране, особено когато е необходими повече лекарствени средства.

Доказано е, че приемът на различни медикаменти през различни интервали от време има съществен негативен ефект върху комплайънса. Това може да се избегне с предписване на лекарствени форми, които се приемат веднъж или два пъти дневно, и по възможност готови комбинации с фиксирани дози (fixed dose combination - FDC) в една таблетка. Резултатите от сравнителни проучвания показваха, че приемът на FDC в една таблетка е свързано със значително подобър комплайънс, в сравнение с приема на същите лекарствени средства в отделни таблетки.

Комплайънсът към приема на

антихипертензивни медикаменти плюс статин в отделни таблетки е нисък и бързо намалява с времето. По данни от проучвания, при пациенти на подобна терапия, придържането към начина на прием намалява с 45%, 36% и 36% съответно на третия, шестия и 12-я месец.

Европейските стандарти за АХ и дислипидемия препоръчват опростяването на дозировъчния режим чрез предписване на FDC в една таблетка, като начин за решаване на ниския комплайънс при болни със СС риск. Това доказано повишава придържането на терапията, в сравнение с традиционното предписване на няколко отделни лекарствени средства.

При пациенти с висок СС риск или установено ССЗ, резултатите от проучванията IMPACT, UMPIRE, Kanyini-GAP и FOCUS показаха значително по-висок комплайънс (с 44%) към комбинираните в една таблетка медикаменти, в сравнение с обичайната терапия. В проучването UMPIRE, това е довело до намаление на средното АН с -3.3 mmHg и на LDL-C с -0.14 mmol/l, в сравнение с контролната група.

Мета-анализ на шест ретроспективни проучвания с над 30 000 пациенти с АХ показва, че приемът на комбинирана терапия в една таблетка води до повишение с 19% на комплайънса и продължителността на спазване на лечението, в сравнение със същите медикаменти, предписани в отделни таблетки (5). Тези резултати са важни, тъй като повишения комплайънс осигурява по-добър контрол на СС рискови фактори.

Данните от ретроспективни проучвания в първичната помощ сочат, че пациентите на високо интензивната терапия със статин и/или ezetimibe имат най-нисък сърдечносъдов риск, който се повишава в групите с умерено интензивна и ниско интензивна терапия. Най-малко намаление

КАРДИО D

Специализирано издание за лекари

Списание излиза четири пъти в годината

Брой 4 (54), Зима, Година XVIII, 2021

Главен редактор

Д-р Ивайло Траянов

Редактори

Д-р Зорница Василева

Д-р Димитър Симов

Дизайн, фотоилустрация

и предпечатна подготовка

Агенция **protos**

Радостина Ангелова

Реклама

Севда Беркова

За контакти: 0895 944 719

e-mail: berkova@protos.bg

Адрес на редакцията

София 1303, ул. „Осогово“ 60

Телефон/факс: 02 8220418

Мария Шумарова

Архив на Кардио D

www.spisaniecmd.bg

Научни консултанти

Проф. д-р Младен Григоров, д.м.

Проф. д-р Димитър Раев, д.м.

Проф. д-р Цветана Кътова, д.м.

Проф. д-р Иво Петров, д.

Проф. д-р Николай Димитров, д.м.

Проф. д-р Яна Симова, д.м.

Доц. д-р Васил Велчев, д.

Доц. д-р Сотир Марчев, д.м.

Д-р Валентин Диков

Абонамент за MD

Телефон/факс: 02 8220418

e-mail: office@protos.bg

Издател: Агенция **protos**

Телефон/факс 02 8220418

e-mail: office@protos.bg

ISSN 1312-4315

© Всички права са запазени

Списание Кардио D се реферира в Националния референтен списък на съвременни български научни издания с научно рецензиране и в базата данни Българска медицинска литература

Агенция **protos** издава:

MD

АКТИВ

ДОКТОР D

КАРДИО D

MD



Корица:
Кардиопротекция

Изводите за клиничната практика:

- По-голямата част от болните с АХ имат допълнителни СС рискови фактори, като наличието на множествени рискови фактори повишава експоненциално СС риск
- Прилагането на терапия само за контрол на АН е с ограничени ползи при пациентите с АХ, като при тази група са необходими по-ефективни подходи за намаление на тоталния СС риск
- Ефективното намаление на АН и LDL-C, особено когато е

постигнато рано, намалява значително риска за ССЗ.

- Комбинираната в една таблетка антихипертензивна и липидопонижаваща терапия е от особена полза при пациенти с множествени СС рискови фактори. Освен това позволява опростяване на терапевтичния режим, което повишава комплайънса и, в резултат на това, подобрява крайните клинични резултати от СС превантивна терапия.

на сърдечносъдовия риск е имало при болни, които не са спазвали терапевтичния режим, независимо от интензивността на липидопонижаващата терапия (6).

Освен повишения комплайънс, за оптимизиране на СС превенцията от значение е подборът на конкретни медикаменти в комбинираната терапия. Като се имат предвид потенциалните предимства на комбинираната антихипертензивна и липидопонижаваща терапия, разработването на комбинирани медикаменти в една таблетка значително редуцира СС риск при пациенти с АХ. Тъй като в момента на фармацевтичния пазар се предлагат различни комбинации (двойни и тройни), е важно да се подберат тези, с максимални СС ползи.

Обсъждане

Възможностите за интервенция върху комбинирани СС рискови фактори и особено рутинното приложение на статини при болни с АХ, като статините се препоръчват в кардиологичните ръководства при болни с висок и много висок СС риск, и могат да се обмислят при пациенти с нисък и умерен СС риск.

Превенцията на ССЗ трябва да започне рано, с промени в начина на живот, с ранен прием на антихипертензивна и липидопонижаваща терапия, което е по-ефективно от интензивните режими, за-

почнати по-късно. Придържането към терапията е от особена важност, тъй като неспазването на режима повишава риска за СС събития. Комбинираните медикаменти в една таблетка повишават комплайънса и се препоръчват от най-новите ръководства, при внимателен подбор на активните съставки.

Използвани източници:

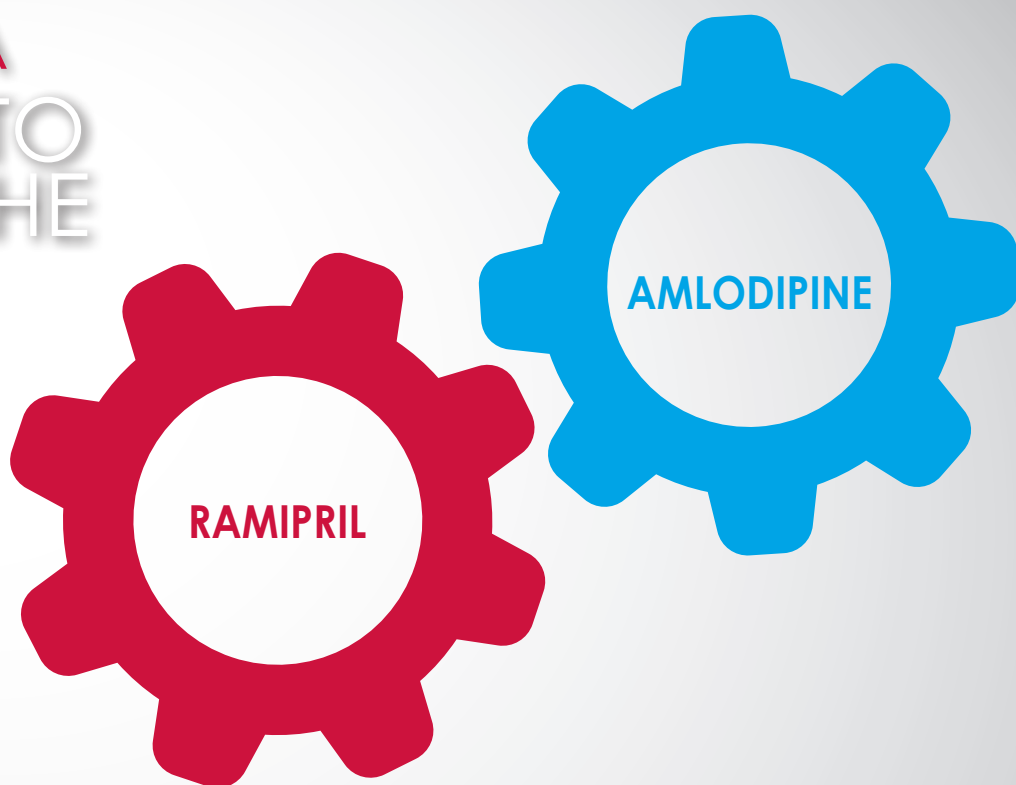
1. Facing the challenge of lowering Blood Pressure and Cholesterol in the Same Patient: Report of a Symposium at the European Society of Hypertension Cardiol Ther 2020 Jun; 9 (1): 19–34 <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40119-019-00159-1.pdf>
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
3. ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk Eur Heart J 2020; 41: 111–188 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
4. Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D. et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry Eur J Prev Cardiol 2019; 26: 824–835 <https://academic.oup.com/eurjpc/article/26/8/824/5925117>
5. Gupta A., Arshad S., Poulter N. et al. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis Hypertension 2010; 55: 399–407 www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
6. Khunti K., Danese M., Kutikova L. et al. Association of a combined measure of adherence and treatment intensity with cardiovascular outcomes in patients with atherosclerosis or other cardiovascular risk factors treated with statins and/or ezetimibe JAMA Netw Open 2018 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2717559>

ИМПАКТИН ДУО®

ramipril/amlodipine besilatesules

5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg x 28 capsules, hard

СИЛАТА НА
ДВОЙНОТО
ПРЕДАВАНЕ



По лекарско предписание. КХП юли 2018.
Пълна лекарствена информация е на разположение при поискване.

CG 198
5/5 mg

CG 199
10/5 mg

CG 200
10/10 mg

Моля, съобщавайте нежелани лекарствени реакции, възникнали при употребата на ИМПАКТИН ДУО, на следните адреси:

СОФАРМА АД | София 1797 | бул. Кл. Охридски №3
тел. 02 8177413 | факс 02 9743759 | safety@sopharma.bg
www.sopharma.bg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | bda@bda.bg





Zofen®

zofenopril calcium

Благоприятен ефект при хипертония и остър миокарден инфаркт¹



CF563

Съкратена лекарствена информация

Име и състав: Всяка филмирана таблетка Zofen 7,5 mg съдържа 7,5 mg зофеноприл калций като 7,2 mg зофеноприл. Всяка филмирана таблетка Zofen 30 mg съдържа 30 mg зофеноприл калций като 28,7 mg зофеноприл. Помощни вещества с известен ефект: Всяка филмирана таблетка Zofen 7,5 mg съдържа 17,35 mg лактоза монохидрат. Всяка филмирана таблетка Zofen 30 mg съдържа 34,7 mg лактоза монохидрат.

Терапевтични показания: Хипертония: Зофен е показан за лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

Остър миокарден инфаркт: Зофен е показан за лечение, което трябва да започне през първите 24 часа при пациенти с остър миокарден инфаркт с или без признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, които са хемодинамично стабилни и не са получавали тромболитична терапия.

Дозировка: Хипертония: Пациенти без обем или солеви дефицит: Лечението трябва да започне с 15 mg веднъж дневно и да се повишава постепенно до достигане оптимален контрол на артериалното налягане. Обичайната ефективна доза е 30 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза е 60 mg, прилагани еднократно или на два отделни приема. Пациенти, при които се подозира обем или солеви дефицит: При високорискови пациенти при прием на първата доза може да настъпи хипотония. Започването на терапия с ACE инхибитори изисква корекция на солевия и/или обем дефицит, преустановяване на прилаганото диуретично лечение за два до три дни преди ACE инхибицията и начална доза от 15 mg дневно. Ако това не е възможно, началната доза трябва да бъде 7,5 mg дневно. Бъбречно увреждане и диализа: При хипертонии с леко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс >45 ml/min) може да се прилага същата доза и еднократен прием на Зофен, както при пациенти с нормална бъбречна функция. На пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <45 ml/min) се прилага половината от терапевтичната доза на Зофен, като се запазва еднократния режим на приложение. Началната доза и режимът на дозиране на Зофен при хипертонии на диализа трябва да бъде една четвърт от дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. В старческа възраст при понижен креатининов клирънс (под 45 ml/min) се препоръчва половината от дневната доза. При хипертонии с леко до умерено чернодробно увреждане началната доза на Зофен е половината от тази при

пациенти с нормална чернодробна функция. Безопасността и ефективността на Зофен при деца и юноши под 18 години не е установена. Ето защо не се препоръчва употреба.

Остър миокарден инфаркт: Лечението със Зофен трябва да започне до 24 часа след началото на симптомите на острия миокарден инфаркт и да продължи шест седмици.

Приложението трябва да бъде, както следва:

1-ви и 2-ри ден: 7,5 mg през 12 часа

3-ти и 4-ти ден: 15 mg през 12 часа

от 5-и ден нататък: 30 mg през 12 часа

В случай на ниско систолно артериално налягане (≤ 120 mmHg) в началото на лечението или през първите три дни след миокарден инфаркт, дневната доза не трябва да се увеличава. В случай на хипотония (≤ 100 mmHg) лечението може да продължи с доза, която е понасяна преди. В случай на тежка хипотония (сistolно артериално налягане под 90 mmHg в две последователни измервания през най-малко един час), приложението на Зофен се преустановява.

След 6-седмично лечение трябва да се направи повторна преценка на състоянието на пациента и при липса на признаци на левокамерна дисфункция или сърдечна недостатъчност терапията се преустановява. Ако все още се откриват такива признаци, лечението трябва да продължи по-дълго.

Противопоказания: Свръхчувствителност към зофеноприл калций, други ACE инхибитори или някое от помощните вещества; анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предходно лечение с ACE инхибитори; съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Зофен не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан; наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток; тежко чернодробно увреждане; втори и трети триместър от бременността; жени с детороден потенциал, освен ако не използват ефективна контрацепция; билатерална стеноза на бъбречните артерии или унилатерална стеноза в случай на единствен бъбрек; едновременна употреба на Зофен с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Притежател на разрешението за употреба: Berlin-Chemie AG (MENARINI GROUP), Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Германия. Дата на актуализиране на текста: юни 2019 г.



KXP Zofen®

1. Кратка характеристика на Zofen® 7,5 mg и 30 mg №49025-6/11.12.2019

Лекарствени продукти по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратката характеристика на продуктите или се обърнете към Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД, София 1784, бул. Цариградско шосе 90, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828
BG-ZOF-01-2021-v01-vision, Дата на одобрение: юни 2021.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI