

Брой 2 (48), Лято, Година XVII, 2020

КАРДИО D



По време на пандемия:

Първи виртуални сесии на АСС

COVID-19 и кардиолога

COVID-19 и статини

COVID-19 и сартани

COVID-19 и ARNI

Стрес ЕхоКГ при клапни протези

СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ

Suvartar[®]

Valsartan 160 mg

Suvartar[®] H

Valsartan/ Hydrochlorthiazide 160/ 12,5 mg

Valsartan/ Hydrochlorthiazide 160/ 25 mg



SANDOZ A Novartis
Division

За повече информация:
КЧТ Сандоз България, 1407 София, бул. Никола Вапцаров 55,
сграда 4, ет. 4, тел.: 02/ 970 47 47, факс: 02/ 970 47 57.
BG2004819408/27-APR-2020

КАРДИО D

Специализирано издание за лекари

Списание излиза четири пъти в годината

Брой 2 (48), Лято, Година XVII, 2020

Следващият брой на Кардио D ще излезе през септември 2020 година

Главен редактор

Доц. д-р Яна Симова, д.

Зам.-главен редактор

Д-р Димитър Симов, д.

Редактори

Д-р Зорница Василева

Д-р Ивайло Траянов

Дизайн, фотоилустрация и предпечатна подготовка

Агенция **protos**

Радостина Ангелова

Реклама

Доц. д-р Яна Симова, д.

За контакти: 0887 098 940

e-mail: ianasimova@gmail.com

Д-р Димитър Симов, д.

За контакти: 0887 098 939

e-mail: dr.simov@gmail.com

Адрес на редакцията

София 1303, ул. „Осогово“ 60

Телефон/факс: 02 8220418

Мария Шумарова

Архив на Кардио D

www.spisaniemd.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.

Доц. д-р Николай Димитров, д.м.

Доц. д-р Васил Велчев, д.

Доц. д-р Сотир Марчев, д.м.

Д-р Валентин Диков

Собственик

Д-р Дилиана Янкова

За безплатен абонамент

Телефон/факс: 02 8220418

e-mail: office@protos.bg

Издавател: 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

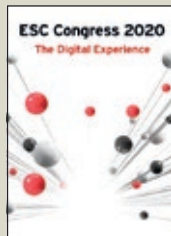
Агенция **protos** издава:

MD **ДОКТОР D** **КАРДИО D**



Корица:
Сърцето при COVID-19

Уважаеми колеги,



В сянката на новия корона-вирус, сме свидетели на интересни събития в областта на технологиите. През април над страната ни прелетяха сателити от проекта Старлинк за осигуряване на скоростен интернет във всички точки на планетата от Космоса.

Тази амбициозна програма, ако се задейства, вероятно ще увеличи броя на участниците в тазгодишния конгрес на Европейското кардиологично дружество (ESC – European Society of Cardiology), който ще се проведе за първи път в 70-годишната си история 100% онлайн!

Конгресът на ESC бе планиран да събере в Амстердам, Нидерландия, колегията от Европа и от други континенти от 29 август до 1 септември 2020. Но забраната да се провеждат публични събирания в тази страна, за да се ограничи разпространението на коронавируса, ще е в сила до 1 септември.

Поради това, ESC'20 се трансформира в напълно виртуална версия, наречена „Дигитално преживяване“ - ESC Congress 2020 - The Digital Experience“. Организаторите очакват този конгрес да се превърне в най-голямото онлайн разпространение на сърдечносъдовата наука в клиничната практика във всички точки на планетата, във възможно най-интригуващия формат: www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/Scientific-sessions

Регистрацията за участие е до средата на юни. Условието за целта, може да намерите на този уебсайт: www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/esc-congress-2020-faq

От разговорите ми с вас, колеги, оставам с впечатлението, че повече от нас вече сме се уморили от социалната изолация. Все пак, ние българите, за разлика от повечето северни народи, сме доста социална нация. Надявам се, страната ни наистина да е в крайния период („опашката“) на епидемията и да не ни застигне втора вълна през есента.

Въпреки това, вероятно е редно, ние, лекарите да останем с повишена бдителност, не само защото сме най-засегната професионална група, но и защото в нашите ръце лежи опазването на здравето на всички хора.

Във времена като сегашните, дайджест списанията остават водещ източник на информация. Такива са Кардио D, MD, Доктор D. В тях, ние редакторите предаваме актуална информация, в спестяващ времето ви формат, която вярваме, че ще ви бъде полезна. Освен това, цялата информация, публикувана досега в нашите броеве, е напълно достъпна за нашите абонати на сайта на изданията: www.spisaniemd.bg. Повечето от моите презентации можете да гледате и слушате в канала ми в YouTube Cardiology4U.

В този брой на списание Кардио D, освен темите, посветени на лекарствена терапия и ехокардиография (стрес ехокардиография в настоящия брой), ще можете да прочетете и новини от Научните сесии на Американския кардиологичен колеж (ACC), съвместно с Световния конгрес по кардиология (WCC), проведени също за първи път изцяло виртуално, както и най-новата информация за болестта COVID-19 през погледа на сърдечносъдовите специалисти.

Приятно четене на **Кардио D!**

Покажете го и на колега



д-р Яна Симова

VALSARTAN И HYDROCHLOROTHIAZIDE В КОМБИНАЦИЯ ЗА ЕФЕКТИВЕН КОНТРОЛ НА ХИПЕРТОНИЯТА



Valsartan и hydrochlorothiazide (HCT), използвани във фиксирана лекарствена форма, дават възможност за постигане на оптимални стойности на артериалното налягане (АН) при широк кръг от пациенти, с много ниска честота на странични ефекти.

Последните ръководства за лечение на артериална хипертония (АХ) препоръчват комбинация от два медикамента за начална антихипертензивна терапия ⁽¹⁾. Основание за това дават данните, че при много пациенти монотерапията не дава удовлетворителен контрол на АН, а комбинирането на два или повече медикамента със синергични свойства подобрява клиничните резултати.

Комбинирането на антихипертензивни медикаменти би могло и да подобри придържането към лечението, когато ефективен контрол на АН се постига с по-ниски дози на отделните съставки и се избягват нежеланите лекарствени реакции.

В препоръчаните антихипертензивни лекарствени комбинации неизменно присъства медикамент, повлияващ системата ренин ангиотензин алдостерон (РААС). РААС играе ключова роля в регулацията на кръвния обем и системното съдово съпротивление, които оказват влияние върху сърдечния дебит и АН, поради което е основна терапевтична цел при лечението на АХ.

Към блокерите на РААС принадлежат инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) и ангиотензин-рецепторните блокери (ARB). ACEi са утвърдени антихипертензивни средства, но за разлика от ARB, те по-често дават нежелани реакции (най-вече кашлица).

ARB се използваха основно като заместители на ACEi, но с натрупване на доказателства от клиничните изпитвания те се утвърдиха като медикаменти с отличен профил на безопасност и терапевтични ползи, значително надхвърлящи антихипертензивния ефект.

Механизмът на действие на ARB се изразява в конкурентно блокиране на действието на ангиотензин (АТ) II върху неговите рецептори (АТ рецептор тип 1) в съдовите клетки, което води до намаляване на системното съдово съпротивление и на АН.

Приложението на ARB забавя и спира прогресията на СН и левокамерната (ЛК) хипертрофия, редуцира честотата на новооткрития захарен диабет тип 2 (ЗДТ2), има значим ренопротективен ефект, изразен в редукция на микроалбуминурията и забавяне на прогресията на нефропатията (диабетна и с друга етиология).

За разлика от ACEi, ARB не променят нивата на брадикинин или на субстанция Р, поради което значително намаляват риска за кашлица или ангиоедем.

Един от най-широко прилаганите ARB е valsartan – високоселективен блокер на АТ рецептор тип 1, който не изисква биотрансформация за фармакологичната си активност. Има дълъг плазмен полуживот, респективно ефект върху АН, и се прилага еднократно дневно, което подобрява придържането към предписаната терапия, особено при хора, на които се налага да приемат още няколко медикамента, само за контрол на АХ.

Антихипертензивен ефект на valsartan

Valsartan е един от най-утвърдените и проучвани антихипертензивни сред-

ства. Няколко студии съпоставят антихипертензивния ефект на valsartan, като демонстрират определени предимства пред други ARB.

Мета-анализ на 31 рандомизирани клинични проучвания съпоставя ефективността на valsartan с други пет ARB (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan) за понижаване на САН и ДАН - и двата дозови режима 160 и 320 mg показват по-добра ефективност от losartan 100 mg и сравнима с тази на останалите ARB ⁽²⁾.

Проучването PROBE* ⁽³⁾ сравнява антихипертензивната активност на valsartan и olmesartan при пациенти с лека до умерена по степен АХ. И двата медикамента значително понижават 24-часовите стойности на систолното (САН) и диастолното (ДАН) АН в сравнение с изходните ($p < 0.001$).

На края на втората седмица от лечението, обаче, средните 24-часови и дневните стойности на САН и ДАН показват сигнификантно по-голяма редукция на фона на терапия с valsartan, в сравнение с olmesartan ($p < 0.001$).

Valsartan в комбинация с hydrochlorothiazide

Една от най-прилаганите комбинации е РААС блокер и тиазиден диуретик. Съчетаването на HCT и valsartan ефективно повлиява АН и дава удовлетворителен контрол в денонощието. Комбинацията е по-ефективна от монотерапията само с ARB и е приложима при широк кръг от болни, поради ниската честота на странични ефекти.

Мета-анализ на девет рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания с valsartan и valsartan + HCT показва дозо-зависима ефикасност, значително по-висока ефектив-

ност за комбинираната в сравнение с монотерапията и минимално повишение на честотата на странични ефекти при по-високи дози ⁽⁴⁾.

Участниците са 4278, като средната възраст в проучванията варира от 52 до 57 години. Понижението на САН и ДАН е, съответно, с 14.4 и 11.1 mmHg при прием на valsartan 160 mg, и с 11.2 и 9 mmHg, съответно, с valsartan 80 mg. Добавянето на НСТ 12.5 и 25 mg осигурява по-голямо понижение на САН: -19.5 и -23.2 mmHg с valsartan/НСТ 160/12.5 mg и 160/25 mg, съответно.

Подобен модел на подобряване на отговора на АН с повишаване на дозите, както и с използване на комбинирана терапия, се наблюдава във всички подгрупи, анализирани според пол, възраст, етнос и индекс на телесна маса.

Комбинациите с НСТ 25 mg изглеждат имат минимални ползи пред тези с НСТ 12.5 mg при хора в напред-

нала възраст, обратно на пациентите с обезитет, където ползите от увеличаване на дозата на НСТ са много ясно изразени.

Процентът на болните, които достигат до прицелните стойности на АН (<140/90 mmHg), се увеличава с повишаване на дозата и с използване на комбинирана терапия. Този процент е около 60% при използване на valsartan/НСТ 160/12.5-25 mg, 64% за valsartan/НСТ 320/12.5 mg, 75% за valsartan/НСТ 320/25 mg, в сравнение с 39% за valsartan 160 mg и 17% за плацебо.

Използвани съкращения:
PROBE - prospective, randomized, open-label, blinded endpoint

Използвани източници:
1. Williams B, Mancia G, Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3007-3008 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
2. Destro M., Scabrosetti R., Vanasia A. et al. Comparative efficacy of valsartan and olmesartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Advances in Therapy 2005; 22 (1):32-43 <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02850182>

Изводите за клиничната практика:

- Лечението на АХ трябва да започва с лекарствена комбинация
- Съчетаването на valsartan с НСТ е изключително ефикасно и с много ниска честота на странични ефекти
- Комбинацията от valsartan и НСТ е значително по-ефективна в сравнение със самостоятелното приложение на двата медикамента
- Комбинираното прилагане на valsartan и НСТ позволява адекватен контрол на АН с по-ниски дози медикаменти

3. Nixon R, Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. Int J Clin Pract. 2009; 63(5): 766-775 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779985/pdf/ijcp0063-0766.pdf
4. Weir M., Crikelair N., Levy D. et al. Evaluation of the dose response with valsartan and valsartan/hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Clin Hypertens 2007; 9 (2):103-112 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-6175.2007.06415.x/full>

СЪДЪРЖАНИЕ

Лекарствена терапия

Valsartan и hydrochlorothiazide в комбинация за ефективен контрол на хипертонията.....	4
Хоспитализациите като стъпка към оптимизирането на терапията за сърдечна недостатъчност. COVID-19 и ARNI...	6
Комбинацията perindopril+amlodipine+indapamide – висока ефективност на основата на синергизъм и повишен комлайънс	10
Колко е важно да се придържаме към правилно избраната антихипертензивна терапия?	13
Новости за evolocumab от виртуалните сесии на American College of Cardiology.....	16
Да погледнем и от другата страна: Как пациентите възприемат антикоагулантната терапия за превенция на инсулт?	19
Nebivolol е повече от антихипертензивен медикамент	22

Статини при коронавирусна инфекция.....	24
Директни перорални антикоагуланти – приложение при РФА за предсърдно мъждене	26
Ezetimibe и rosuvastatin в комбинация за постигане на прицелните нива на холестерола	28
Ехокардиография	
Стрес ехокардиография при клапни протези	31
Новости от конгреси	
Виртуални научни сесии на Американския кардиологичен колеж по време на пандемия	34
COVID-19	
Специфичните ефекти на ARB и ACEi могат да са свързани с различно протичане на коронавирусната инфекция	52
Пандемия	
COVID-19 и кардиолога	53



ХОСПИТАЛИЗАЦИИТЕ КАТО СЪПКА КЪМ ОПТИМИЗИРАНЕТО НА ТЕРАПИЯТА ЗА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ. COVID-19 И ARNI

Хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност (СН) могат да се използват за оптимизиране на лечението и инициране на терапия със sacubitril/valsartan. По този начин повече пациенти ще получат препоръчаната от клиничните ръководства терапия и дозите на медикаментите ще могат да бъдат титрирани (по-близко) до таргетните.

Посрещнати и непосрещнати нужди на болните със СН

При пациентите със СН с понижена фракция на изтласкване (ФИ) на лява камера (ЛК) – HFrEF се наблюдава компенсаторно и маладаптивно активиране на неврохормоналните пътища. Затова, терапията, която инактивира симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), подобрява прогнозата в тази група ⁽¹⁾.

Проучването PARADIGM-HF* открива път на нов терапевтичен подход при HFrEF, с едновременно таргетиране на РААС и неприлизиновата система, като по този начин потиска неблагоприятните и стимулира благоприятните неврохормонални влияния ⁽²⁾.

Пациентите, лекувани със sacubitril/valsartan, първи в класа си ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор (ARNI), имат значително по-ниска сърдечносъдова смъртност, хоспитализации по повод на СН, както и обща смъртност в сравнение с тези на enalapril.

Въпреки доказаните допълнителни ползи, на глобално ниво имплементирането на sacubitril/valsartan към терапията на болните с HFrEF остава бавно ⁽¹⁾. Една от причините за това би могъл да бъде хемодинамичният (хипотоничен) ефект на медикамента. Той затруднява амбулаторното инициране, поради необходимостта от интензивно мониториране.

На фона на тази глобална тенденция и отчитайки честите хоспитализации по повод изостряне на проявите на СН в популацията с HFrEF, се очертават следните ключови моменти:

- Има нужда от оптимизиране на грижите в периода преди и по време на изписване, както и в ранния период след дехоспитализация, с цел подобрене прогнозата на пациентите.

- Така хоспитализациите, освен като период за компенсиране на състоянието, трябва да се разглеждат и като възможност за идентифициране на високорисковите болни и оптимизиране на терапията. Това трябва да стане още преди изписването, като ранните мониториращи визити се използват за допълнително титриране на дозите на препоръчаните медикаменти.

- След изписване пациентът с HFrEF остава с много висок риск за рехоспитализация и смъртност, като през ранната фаза след изписване е „най-уязвим“. Точно в този момент е от ключово значение да се иницира и титрира терапия, която доказано подобрява прогнозата в тази група.

За съастие, вече знаем, че стартирането на sacubitril/valsartan, непосредствено преди изписване от болница е постижимо и безопасно, и осигурява на стабилизирани HFrEF пациенти ранна протекция през най-уязвимия период. Това ни показаха данните от проучванията PIONEER-HF* ⁽³⁾ и TRANSITION* ⁽⁴⁾, които ще разгледаме по-подробно.

Хоспитализациите като стъпка в посока към оптимизиране на терапията за HFrEF

Резултатите от проучването PIONEER-HF*, публикувани в New England Journal of Medicine ⁽³⁾, показват, че при пациенти с остра деком-

пенсирала HFrEF иницирането на sacubitril/valsartan по време на болничния престой води до по-ниски стойности на натриуретичния пептид NT-proBNP на осмата седмица в сравнение с enalapril.

Участниците са 881, които след хемодинамично стабилизиране са рандомизирани на sacubitril/valsartan (таргетна доза 97/103 mg два пъти дневно) или на enalapril (в прицелна доза 10 mg двукратно дневно).

Под хемодинамично стабилизиране се разбира систолно артериално налягане ≥ 100 mmHg, без ескалация на интравенозните диуретици през последните шест часа и без интравенозна инотропна терапия през предшестващите 24 часа. Първичната крайна цел е промяната в NT-proBNP на четвърта и осма седмица, спрямо изходните стойности.

Авторите установяват, че концентрацията на NT-proBNP се понижава с 46.7% на осмата седмица спрямо изходните стойности в групата със sacubitril/valsartan, в сравнение с 25.3% понижение в тази с enalapril, $p < 0.001$. Тази разлика в степента на редукция на NT-proBNP между двете рамена става сигнификантна още през първата седмица след рандомизация.

Друг много важен резултат от PIONEER-HF е анализът за безопасност на вътреболничното инициране на sacubitril/valsartan – честотата на влошаване на бъбречната функция, на хиперкалиемия, симптоматична хипотония и на ангиоедем не се различава между двете групи.

Малко по-късно, продължението на PIONEER-HF демонстрира, че ако enalapril, приеман до осмата седмица, се замени със sacubitril/valsartan, стойностите на NT-proBNP спадат допълнително, но по-късното включване на sacubitril/valsartan в тези случаи е свързано с про-

пуснати ползи за редуциране на клиничните събития⁽⁵⁾.

NT-proBNP спада с 37.4% (95% доверителен интервал - CI -28.1 до -45.6; $p < 0.001$) от осмата до 12-ата седмица, след като enalapril се замени със sacubitril/valsartan. За пациентите, които са започнали прием на sacubitril/valsartan още по време на хоспитализацията, NT-proBNP продължава да спада от осмата до 12-ата седмица с допълнителни -17% (95% CI -3.2 до -29.1; $p < 0.001$), така че на 12-ата седмица нивата на NT-proBNP са много сходни в двете рамена⁽⁵⁾.

Въпреки че PIONEER-HF няма статистическата сила за оценка на клинична прогноза, болните, които започват терапия със sacubitril/valsartan още в болницата, имат с 31% по-нисък риск за сърдечносъдова смърт и хоспитализация по повод на СН до 12-ата седмица в сравнение с тези инициирани на enalapril и преминали на sacubitril/valsartan от осмата седмица (13.0% спрямо 18.1%; съотношение на риска - HR 0.69; 95% CI 0.49-0.97; $p = 0.03$)⁽⁵⁾.

Другото ключово проучване с ранно инициране на sacubitril/valsartan е TRANSITION. То показва, че включването на медикамента по време на болничния престой или скоро след изписването при широк кръг от пациенти с HFrEF, стабилизирани след епизод на изостряне на СН, е напълно възможно, като около половината от болните достигат до таргетната доза в рамките на 10 седмици⁽⁴⁾.

TRANSITION е рандомизирано и отворено проучване, с 1002 участници, рандомизирани след стабилизация да започнат терапия със sacubitril/valsartan поне 12 часа преди дехоспитализация или между първия и 14-тия ден след изписването. Началната доза е 24/26 mg или 49/51 mg два пъти дневно, с възможност за титриране нагоре или надолу според поносимостта.

Първичната крайна цел е постигане на доза 97/103 mg двукратно дневно след 10 седмици, като тя се постига при сходна част от пациентите в групите с инициране на sacubitril/valsartan преди и след изписването, съответно 45.4% и 50.7%.

Важно е да се отбележи, че голяма част от пациентите с новодиагностицирана СН в TRANSITION нямат предшестваща терапия с РААС блокери (65%). Авторите установяват, че включването на терапия със sacubitril/valsartan в тази под-

група води до по-висока честота на постигане на таргетната доза от 97/103 mg два пъти дневно, в сравнение с групата с известна хронична HFrEF⁽⁶⁾.

Тези данни показват, че ранното инициране на sacubitril/valsartan при болни с новодиагностицирана СН е възможно, добре поносимо, допринася за дългосрочното придържане към терапията и е свързано с по-ниска честота на рехоспитализации.

Освен това, в тази група включването директно на ARNI (вместо първоначално на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим – ACEi, с титриране и след това замяна с ARNI) значително улеснява имплементирането на препоръчаната терапия.

Промяна в клиничните ръководства

С натрупването на нова информация, през 2019 година Асоциацията по сърдечна недостатъчност към Европейското кардиологично дружество (ESC) публикува консенсусен доклад⁽⁷⁾ с нови препоръки за използването на ARNI на фона на HFrEF:

- Инициране на sacubitril/valsartan вместо ACEi/ангиотензин-рецепторен блокер (ARB) може да се обсъди за болните, хоспитализирани по повод новопоявила се СН или декомпенсирала СН, с оглед редукация на краткосрочната заболеваемост и опростяване на терапевтичното поведение (избягване необходимостта от титриране на ACEi, след което замяна със sacubitril/valsartan)

Остават и предишните препоръки:

- Sacubitril/valsartan се препоръчва да замени ACEi/ARB с цел редукация на риска за хоспитализации по повод на СН и на смъртността при амбулаторни пациенти с HFrEF, които остават симптомни, въпреки оптималното лечение с ACEi, бета-блокери (BB) и минерал-рецепторен антагонист (MRA)

Основните разлики с ръководството от 2016 година са, че вече не е необходимо нито титриране на ACEi, нито изследване нивата на натриуретични пептиди преди преминаване към лечение със sacubitril/valsartan.

Такава стратегия на използване на хоспитализациите по повод остра изява на СН за ранно инициране на терапия със sacubitril/valsartan е подкрепена и от Американския кардиологичен колеж (ACC) в

експертния консенсусен документ за поведение при хоспитализирани пациенти със СН от 2019 година⁽⁸⁾.

Взаимодействие между COVID-19 и ARNI

Няма как да не направим в тази статия и анализ на връзката между заболяването, причинено от новия коронавирус – COVID-19, и РААС, и в частност ARNI⁽⁹⁾.

Скорошни данни предполагат, че инхибирането на ангиотензин тип 1 рецептор (AT1R) може да е от полза за болните от COVID-19⁽¹⁰⁾. Тази хипотеза се базира на наблюдението, че причинителят на това инфекциозно заболяване - SARS-CoV-2 (тежък остър респираторен синдром коронавирус 2) използва ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2) като рецептор за свързване към бронхиалните клетъчни мембрани.

Ензимите ACE и ACE2 принадлежат към едно пептидазно семейство, но имат много различни физиологични функции:

- ACE разцепва ангиотензин I, за да генерира ангиотензин II (Ang II), който се свързва и активира AT1R, и по този начин предизвиква вазоконстрикция

- ACE2 разкъсва Ang II и генерира ангиотензин 1-7, който е мощен вазодилатор, действащ чрез Mas рецепторите.

РААС блокерите (ACEi, ARB, ARNI) увеличават експресията на ACE2 в сърцето, както и концентрацията на ACE2 в урината^(11, 12).

От друга страна, свързването на вируса към ACE2 води до регулация надолу (редукция) на ACE2, което повишава наличността на Ang II и едновременно с това намалява нивата на ангиотензин - 1-7. Това води до увеличена AT1-медирана пропускливост на пулмоналните съдове, което способства увреждането на белите дробове⁽¹³⁾.

Следователно, по-скоро може да се направи предположение, че по-високата експресия на ACE2, в резултат на хроничната терапия с ARB, може да защити пациентите с COVID-19 от остро белодробно увреждане, вместо да увеличи риска за по-лесното им инфектиране със SARS-CoV-2⁽⁹⁾.

Два успоредни механизма обясняват тази хипотеза: сартаните ще продължават да блокират експресивната ангиотензин-медирана AT1R активация в резултат на вирусната инфекция и, едновременно с това, ще регулират нагоре

(увеличат) ACE2, повишавайки по този начин синтеза на ангиотензин 1-7.

А каква е ролята на sacubitril (неприлизиновия инхибитор) и на ARNI? Наскоро Zhang и съавтори⁽¹⁴⁾ демонстрираха че sacubitril/valsartan понижава концентрацията на про-инфламаторни цитокини и броя на неутрофилите, като едновременно повишава този на лимфоцитите, в по-голяма степен в сравнение със самостоятелното приложение на valsartan или на плацебо.

Тази находка може да се дължи на увеличаването на плазмените нива на атриалния, мозъчния и С-тип натриуретични пептиди, Ang I/II, субстанция Р, брадикинини и ендотелин, вторично на неприлизиновата инхибиция от sacubitril⁽¹⁴⁾. Наскоро беше доказано, че ранното приложение на sacubitril/valsartan при пациенти с остра декомпенсирана СН понижава стойностите на С-реактивния протеин и увеличава броя на лимфоцитите⁽¹⁵⁾.

Посочените данни подкрепят биологичната правдоподобност на ранното приложение на sacubitril/valsartan при болните с COVID-19 и HFrEF, с цел да се използва максимално противовъзпалителните ефекти на sacubitril и да се възпрепятства негативното влияние на Ang I върху белите дробове – фигура 1.

доц. д-р Яна СИМОВА¹

д-р Инна ЦАРЕВА²

проф. д-р Иво ПЕТРОВ²

¹ МБАЛ Сърце и Мозък, Плевен

² Аджибадем Сити Клиник

Сърдечносъдов център –

Университетска болница, София

Акроними на клинични проучвания:

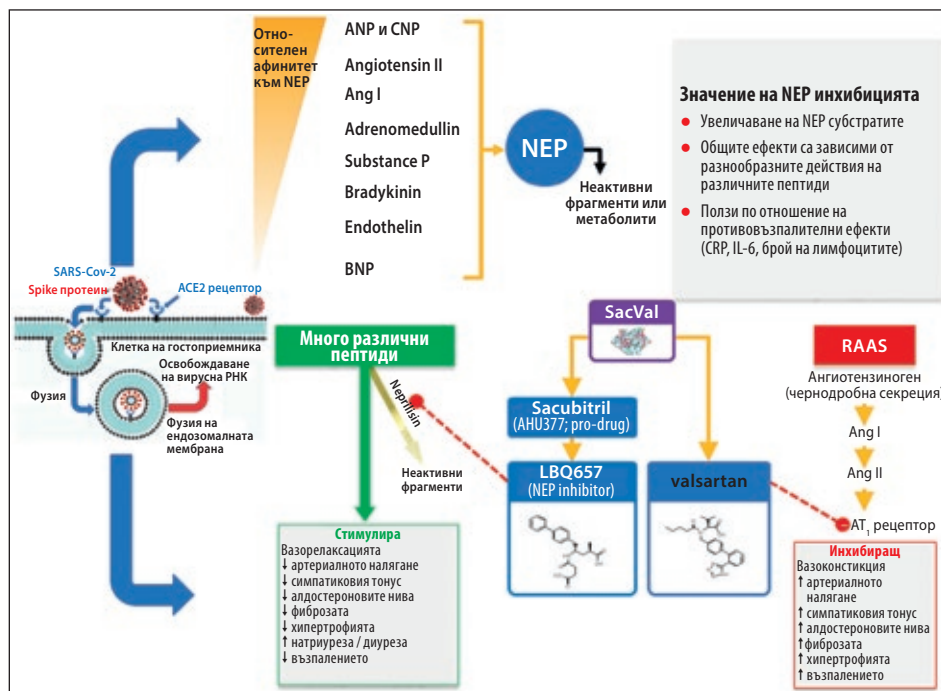
PARADIGM-HF - Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction
PIONEER-HF - Comparison of Sacubitril/Valsartan versus Enalapril on Effect on nt-pro-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode
TRANSITION - Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients
After an Acute Decompensation Event

Статията се издава с подкрепата 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/тът на въвеждане, вписани в кратката характеристика на продукта.

Използвани източници:

- Bhatt A., Vaduganathan M., Butler J. Angiotensin-neprilysin inhibition in de novo heart failure – starting off strong. European Journal of Heart Failure 2019; doi:10.1002/ehf.1675 [www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ehf.1675](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ehf.1675)
- McMurray J., Packer M., Desai A. et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371:993-1004 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409077
- Velazquez E., Morrow D., DeVore A. et al; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019; 380:539-548 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812851
- Wachter R., Senni M., Belohlavek J. et al; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019; 21(8):998-1007 [www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf.1498](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf.1498)
- DeVore A., Braunwald E., Morrow D. et al. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial

Фигура 1. Двойното взаимодействие между sacubitril и неприлизин, както и между valsartan и AT1R, и ефектите върху развитието на възпалителен отговор към инфекцията с COVID-19



Изводите за клиничната практика:

- Терапията със sacubitril/valsartan подобрява прогнозата при пациентите с HFrEF и ползите са по-големи, когато тя бъде започната възможно най-рано в хода на заболяването
- Хоспитализациите по повод на изострена СН, освен като период за компенсиране на състоянието, трябва да се разглеждат и като възможност за оптимизиране на терапията за СН
- Иницирането на sacubitril/valsartan по време на болничния престой или в първите дни след изписване е постижимо и безопасно, и осигурява на стабилизирания HFrEF пациенти ранна протекция през най-уязвимия период
- При пациентите с новопоявила се или декомпенсирана СН включването

директно на sacubitril/valsartan вместо ACEi/ангиотензин-рецепторен блокер (ARB) осигурява редуция на краткосрочната заболяемост и опростяване на терапевтичното поведение (избягване необходимостта от титриране на ACEi, след което замяна със sacubitril/valsartan)

При риск пациентите с HFrEF да се разболеят от COVID-19 ранното инициране, както и продължаването на терапията със sacubitril/valsartan са от съществено значение: това подобрява тяхната прогноза, като отделно се приема за биологично правдоподобно наличието на противовъзпалителни ефекти на комбинацията ARNI/ARB и възпрепятстване на негативното влияние на Ang I върху белите дробове.

- JAMA Cardiol. 2020; 5(2):202-207 <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2756356>
- Bhatt A., Vaduganathan M., Butler J. Angiotensin-neprilysin inhibition in de novo heart failure – starting off strong. Eur J Heart Fail. 2020; 22(2):313-314 [www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.1675](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.1675)
- Seferovic P., Ponikowski P., Anker S. et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019; 21(10):1169-1186 [www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ehf.1531](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ehf.1531)
- Hollenberg S., Warner Stevenson L., Ahmad T. et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2019; 74:1966-2011 www.onlinejacc.org/content/accj/early/2019/09/09/jacc.2019.08.001.full.pdf
- Acanfora D., Ciccone M., Scicchitano P. et al. Neprilysin inhibitor-angiotensin II receptor blocker combination (sacubitril/valsartan): rationale for adoption in SARS-CoV-2 patients. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. pva0028. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa028>
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020; doi: 10.1002/ddr.21656 [www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ddr.21656](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ddr.21656)

- Wang X., Ye Y., Gong H. et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. J Mol Cell Cardiol. 2016; 97:180-190 [www.jmcc-online.com/article/S0022-2828\(16\)30144-4/fulltext](https://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828(16)30144-4/fulltext)
- Furuhashi M., Moniwa N., Mita T. et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005; 11:875-879 www.nature.com/articles/nm1267
- Zhang H., Liu G., Zhou W. et al. Neprilysin inhibitor-angiotensin II receptor blocker combination therapy (sacubitril/valsartan) suppresses atherosclerotic plaque formation and inhibits inflammation in apolipoprotein E-deficient Mice. Sci Rep. 2019; 9:6509 www.nature.com/articles/s41598-019-42994-1
- Acanfora D., Scicchitano P., Acanfora C. et al. Early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure after acute decompensation: a case series analysis. Clin Drug Investig. 2020; doi: 10.1007/s40261-020-00908-4

Започнете ENTRESTO® навреме при Вашите симптоматични пациенти със СН-нФИ¹.

С ENTRESTO® пациентите
живеят по-дълго², по-добре³
и с по-малко хоспитализации¹.



Entresto®
sacubitril/valsartan

КОЛКОТО ПО-РАНО, ТОЛКОВА ПО-ДОБРЕ⁴

Кратка основна информация

Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подвързана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване.

Entresto

Състав: Entresto 24 mg/26 mg; 49 mg/51 mg; 97 mg/103 mg филмирани таблетки. Всяка филмирана таблетка съдържа сакубитрил (sacubitril) и вальсартан (valsartan), като комплексна натриева сол на сакубитрил-вальсартан. **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 приемната доза от 97 mg/103 mg два пъти дневно. Не трябва да се започва лечение при пациенти с ниво на севурия калций >5.4 mmol/l или САН <100 mmHg. При пациентите със САН >100 до 110 mmHg трябва да се има предвид начална доза от 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 преди 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 от 24 mg/26 mg два пъти дневно. Тъй като при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане има много ограничен клиничен опит, Entresto трябва да се прилага с повишено внимание. Препоръчва се начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно. **Липсва опит при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и приложението на Entresto не се препоръчва. Черноробно увреждане:** Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на черноробно увреждане (Child-Pugh клас A). Entresto трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена степен на черноробно увреждане (Child-Pugh клас B) 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 черноробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас C). **Периатрична популация:** Безопасността и ефективността 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:** • Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества. • Едновременно прилагане 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 придобитен ангиоедем. • Едновременно прилагане с лекарствени продукти, съдържащи аликсен, при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане. • Тежка степен на черноробно увреждане, билиарна цироза и холестаза. • Втори или трети триместър на бременността. **Предупреждения/Предпазни мерки:** Дълго време блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) • Комбинацията на Entresto с ACE инхибитор е противопоказана поради повишения риск от развитие на ангиоедем. Лечението с Entresto не трябва да се започва до 36 часа след спиране на приема на последната доза ACE инхибитор. Ако лечението с Entresto бъде спряно, лечението с ACE инхибитор не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза Entresto. • Комбинацията на Entresto с директни ренинови инхибитори като аликсен не се препоръчва. Комбинацията на Entresto с продукти, съдържащи аликсен 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 лечение на артериалното налягане трябва да бъде редовно проследявано. При поява на хипотония, се препоръчва временно намаляване на дозата или спиране на приема. 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 намаляният циркулатoren 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 Entresto не се препоръчва. Влошаване на бъбречната функция Употребата на Entresto може да бъде свързана с намаляна бъбречна функция. Хиперкалиемия Не трябва да се започва лечение, ако нивото на севурия калций е >5.4 mmol/l. Употребата на Entresto може да бъде свързана с повишен риск от развитие на хиперкалиемия. Въпреки че може да възникне и хипокалиемия. Анализиране Приемът на Entresto трябва незабавно да се спре. Пациенти със стеноза на бъбречната артерия Употребата на Entresto може да повиши нивата на уреята и/или севурия 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 ограничаване клиничен опит. B-natri натриуретичен пептид (BNP) не е подходящ биомаркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с Entresto. Пациенти с черноробно увреждане Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на черноробно увреждане (Child-Pugh клас B) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата. **Взаимодействия:** Взаимодействия, при които има противопоказания ACE инхибитори Едновременното прилагане с ACE инхибитори 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 не трябва да започва до 36 часа след приема на последната доза Entresto. **Едновременно прилагане с аликсен** е противопоказано при пациенти със захарен диабет или с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1.73 m²). Не се препоръчва комбинацията на Entresto с директни ренинови инхибитори, като аликсен, тъй като е свързана потенциално с повишена честота на хипотония, хиперкалиемия и намаляна бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Взаимодействия, при които едновременно прилагане не се препоръчва Entresto съдържа вальсартан и не трябва да се прилага едновременно с други продукти, съдържащи АРБ. Взаимодействия, при които се намагат предпазни мерки Необходимо е повишено внимание при прилагане на Entresto със статини, силденафил, калций-съхраняващи диуретици (тиазиди, амилорид) антиагонисти на минералокортикоидите (напр. спиролактон, еплеренон), калциев добавки, заместители на солта, съдържащи калций, или други лекарства (като хепарин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2), литий, фуросемид, нитрати (напр. нитроглицерин), инхибитори на OATP1B1, OATP1B3 и OAT3 (напр. рифампицин, циклоспорин), OAT1 (напр. тенофовир, шидофовир) или на MRP2 (напр. ритонавир), метформин. Незначителни взаимодействия Наблюдения са при едновременно прилагане с дигоксин, варфарин, хидрохлортиазид, амлодипин, омега-3, карведилол или комбинацията левоноргестрел/етинодрел, CYP 450. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Entresto 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 (НР):** Обобщение на профила на безопасност Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Entresto са хипотония, хиперкалиемия и бъбречно увреждане. Съобщава се за поява на ангиоедем. Нежелани реакции според тяхната честота **Много често:** хиперкалиемия, хипотония, бъбречно увреждане. **Често:** анемия, хипокалиемия, хипокалиемия, замаяност, главоболие, синкоп, вертиго, ортостатична хипотония, кашлица, диария, гадене, гастрит, бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност), умора, астенция. **Нечесто:** свръхчувствителност, постурална замаяност, сърцебиене, обрив, ангиоедем. **Забележка:** Лекарството се отпуска по лекарско предписание. Преди предписване, моля запознати се с пълният лист на кратката характеристика на продукта (КХП, EMA 27.11.2019). **Притежателят на разрешението за употреба:** Novartis European Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ирландия.

Източници: 1. KCP ENTRESTO (KCP, EMA 27.11.2019), налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. 2. Claggett B, et al. N Engl J Med. 2015;373(23):2289-2290. 3. Lewis EF, et al. Circ Heart Fail. 2017;10(6):e003430. 4. Vandrpal et al. Vascular Health and Risk Management 2017;13:369-382

СН-нФИ: Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; ФК: Функционален клас; NYHA: Нюйоркската кардиологична асоциация

КОМБИНАЦИЯТА PERINDOPRIL+AMLODIPINE+INDAPAMIDE – ВИСОКА ЕФЕКТИВНОСТ НА ОСНОВАТА НА СИНЕРГИЗЪМ И ПОВИШЕН КОМПЛАЙЪНС



Артериалната хипертония (АХ) е заболяване, което засяга много голяма част от популацията. Навременното диагностициране и адекватния контрол на повишеното артериално налягане (АН) са ключови за предпазването от поява на усложнения, свързани с АХ.

Патофизиология и фактори, свързани с появата на АХ – начини за повлияване

Появата на АХ е свързана с редица фактори, сред които начинът на живот и неговите компоненти: хранене, физическа активност и нива на стрес имат водеща роля. Затова, в съвременните ръководства за поведение при АХ, на първо място се поставят мерките за модифициране на тези неблагоприятни фактори.

При голяма част от хипертониците, обаче, само модифицирането на поведенческите фактори и тези на средата не е достатъчно за нормализиране на стойностите на АН. Втората стъпка е да се избере на най-подходящата медикаментозна терапия за нормализиране на АН.

Лекарствените средства за контрол на АХ повлияват патофизиологичните механизми, отговорни за повишените стойности на АН, но те не премахват факторите, които водят до заболяването. Поради това лечението на АХ по дефиниция е дългосрочно и хоризонтът на приложение е на практика целият оставащ живот на пациента.

Основните изисквания към медикаментите за третиране на АХ, са:

- ефективно да повлияват стойностите на АН, това да става плавно и ефектът да е постоянен във времето
- да са с добра поносимост, с минимални нежелани реакции и лесен

прием, за да се осигури комфорт за пациента, което е предпоставка за дългосрочно придържане към лечението

Оптимално комбиниране на антихипертензивни средства

Проучванията в последните години, които намериха отражение в последното клинично ръководство за лечение на АХ, показаха, че така дефинираната първа цел се постига като се използва комбинация от медикаменти и тази стратегия се препоръчва за начална терапия, на практика при всички хипертоници ⁽¹⁾.

Комбинирането на два или повече медикамента в известна степен позволява да се изпълни и второто условие – лекарствените средства в комбинация, приложени в по-ниски дози, понижават АН по-ефективно от монотерапия (синергично действие) и това намалява изживята на нежелани реакции.

Допълнително отделните компоненти на лекарствената комбинация могат взаимно да неутрализират страничните си ефекти. Блокерите на калциевите канали (CCB) изживяват антихипертензивен си ефект чрез периферна вазодилатация, това обаче може компенсаторно да увеличи активността на симпатиковата нервна система и на системата ренин ангиотензин алдостерон (РААС).

Тези ефекти могат да се неутрализират при комбинация с блокер на РААС – инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACEi) или ангиотензин рецепторен блокер (ARB).

Трябва да се отбележи, че описаните ефекти са по-изразени при първите генерации CCB и се проявяват много по-слабо, дори липсват, при тези от трета генерация като amlodipine.

Перималеоларните отоци са друг страничен ефект при прием CCB, в то-

ва число и на amlodipine. Те се дължат на преференциална артериоларна дилатация, което увеличава градиента на налягане между артериолите и венолите, водещо до повишена екстравазация на интраваскуларна течност.

Едновременното приложение на CCB с ACEi намалява честотата на този страничен ефект, чрез понижаване на посткапилярната резистентност, което води до нормализиране на интракапилярното налягане и редукция на екстравазацията. Добавянето на indapamide към горната комбинация значително повишава антихипертензивната активност.

Всичко това, заедно със синергичния им ефект спрямо патофизиологичните механизми на АХ (свърхактивирана РААС и повишена съдова резистентност), обяснява защо една от най-честите комбинации в лечението на АХ, е ACEi и CCB. Добавянето на диуретик допълва действието им като намалява натриевата задръжка и обемното обременяване, т.е. повлиява още един патофизиологичен фактор, отговорен за повишаване на АХ.

За дългосрочното спазване на предписания медикаментозен режим, което е вторият „стъп“ за устойчиво повлияване на АХ, както бе посочено по-горе, от основно значение е добрата адаптация на болния към предписаното лечение. За целта от голямо значение е удобството в приема на медикаментите, а то се постига най-лесно, когато те са в една таблетка и се приемат еднократно дневно.

Не бива да се пренебрегва и психологическият фактор – за да се придържа пациентът към лечението, е необходимо изграждане на взаимно доверие с лекуващия лекар и осъзнаване важността на приема на медикаменти в точната комбинация при спазване на дозов ре-

СИЛАТА НА КОНТРОЛА



КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ И ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА: филмирана таблетка Triplixam 5mg/1.25mg/5mg, съдържаща: 5 mg периндоприл аргинин/1.25 mg индапамид/5 mg аmlодипин; филмирана таблетка Triplixam 5mg/1.25mg/10mg, 5 mg пер/1.25 mg инд/10 mg амл; Triplixam 10mg/2.5mg/5mg съдържаща: 10 mg пер/2.5 mg инд/5mg амл; филмирана таблетка Triplixam 10mg/2.5mg/10mg съдържаща: 10 mg пер/2.5 mg инд/10 mg амл. **ПОКАЗАНИЯ:** Triplixam е показан като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл/индапамид във фиксирана доза/комбинация от аmlодипин, прилагани в същата доза/дозировка. **ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ:** Една таблетка дневно, за предпочитане сутрин и преди хранене. Фиксираната доза/комбинация не е подходяща за начало лечение. При необходимост от промяна на дозировката, трябва да се извърши мониториране на дозите на компонентите потвърдено. **Педиатрична популация:** Да не се прилага. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Пациенти на диализа. Пациенти с неконтролирана сърдечна недостатъчност. Тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 mL/min). Умерено бъбречно увреждане (CrCl 30-60 mL/min) за Triplixam 10mg/2.5mg/5mg и 10mg/2.5mg/10mg. Свърхчувствителност към активните вещества, други съфамониди, дихидропиридинови производни, други ACE-инхибитори или към някое от помощните вещества. Анамнеза за ангиоедем (взем на Кълмекс), свързана с лечение с ACE-инхибитори в миналото или алергична реакция с неконтролирана сърдечна недостатъчност. Вторичен и третичен трикуспиден регургитация при пациенти с аортна стеноза на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза). Хемодинамична нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт. Едновременно приложение на Триплексам с ацикловир, съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или увредена бъбречна функция (CrCl < 60 mL/min/1.73 m²) (вж. раздел Взаимодействия), едновременна употреба със сакубитур/валсартан (вж. Предупреждения и Взаимодействия), екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. Взаимодействия), значима обструктивна на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. Предупреждения). **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Специални предупреждения: **Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС):** ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна невропатия. Невропатия/паронихоза/тромбоцитопения/анемия: Необходимо е повишено внимание при пациенти с колагенови съдови заболявания, имunosupresивна терапия, лечение с аmlодипин или прокарбамид или комбинация от подобни усложняващи фактори, особено ако е налице и съществувало нарушение на бъбречната функция. Препоръчва се периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки. **Реноваскуларна хипертония:** При пациенти с обструктивна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с ACE инхибитор, съществувал повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност. Лечение с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия. **Свърхчувствителност/ангиоедем, интестинален ангиоедем:** Лечение трябва да се спре незабавно и пациентът да се проследява до пълно излекуване на симптомите. Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. **Едновременна употреба на mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолimus, темсиролimus):** може да има повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или едем, с или без нарушение на дишането). Комбинирането със сакубитур/валсартан (противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем). Лечение със сакубитур/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитур/валсартан. Едновременната употреба на други NER инхибитори (напр. рацекадол и т.н.) и ACE инхибитори също може да увеличи риска от ангиоедем. Анафилактични реакции/реакции при десенсиализация: Подобни реакции при алергични пациенти, подложени на десенсиализираща терапия. Да се избягва при пациенти с проява на имунотолеранс с отрови. Временно спиране на лечението с ACE-инхибитор за срок от минимум 24 часа преди десенсиализация. **Анафилактични реакции при LDL-афереза:** Временно спиране на лечението с ACE-инхибитор преди афереза. Пациенти на хемодиализ: да се обърне внимание на различен тип диализни мембрани или друго антикоагулантно средство. Тъй като ангиостероидите, използвани не се препоръчват при пациенти с първичен хипералдостеронизъм (които не се влияят от лекарства, действащи чрез хипобиране на системата ренин-ангиотензин). **Бременност:** По време на бременност не трябва да се започва лечение. При установяване на бременност, лечението трябва незабавно да бъде

спряно и ако е подходящо, трябва да започне алтернативна терапия. **Чернодробна ендокринология:** Лечение трябва да се прекрати незабавно. **Фоточувствителност:** Лечение трябва да се прекрати. **Предпазни мерки при употреба:** Бъбречно увреждане и при които кръвните изследвания сочат бъбречна недостатъчност, лечение трябва да бъде спряно и евентуално възобновено или с по-ниска доза или само с една от съставките. Мониторинг на калия и креатинина след дългосрочно лечение, а след това – през два месеца през периода на терапевтична стабилизация. При двустранна стеноза на бъбречната артерия или при само един функциониращ бъбрек: не се препоръчва. Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случаите на сърдечна недостатъчност, хиповолемия или загуба на електролити при пациенти с ниско артериално налягане, стеноза на бъбречна артерия, застойна сърдечна недостатъчност или шок) с едем и асцит: лечение трябва да започне с по-ниска доза, която постепенно да се увеличава. Хипотония и недостиг на течности и натрий: Риск от везикулна хипотония при пациенти с пребръшлено съществувало недостиг на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия). Мониторинг на плазмените електролити, възстановяване на обема на кръвта и кръвното налягане, възобновяване на лечението с намалена доза или само с една от съставките. **Няма на натрий:** Често мониториране при пациенти с напрегната бъбречна артерия и пациенти с хиперкалиемия. Често мониториране на серумния калий при пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (>70 години), захарен диабет, дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на готварската сол или мексиканци, свързани с повишаване на серумния калий. **Хипокалиемия:** Риск при хора в старческа възраст или с нелекарствено хранене, пациенти с шок с едем и асцит, при коронарни болни пациенти и пациенти с бъбречна или сърдечна недостатъчност, пациенти с дълъг QT интервал: мониториране на серумния калий. Може да предизвика поява на torsades de pointes с фатален изход. **Няма на калия:** Хиперкалиемия. Лечение трябва да се прекрати по изследване функцията на щитовидната жлеза. **Реноваскуларна хипертония:** При стеноза на бъбречната артерия: лечение трябва да започне в болнични условия с по-ниска доза; мониториране на бъбречната функция и налягане на калия. **Суха кашлица, Атеросклероза:** При пациенти с исхемична болест на сърцето или с церебрална (циркуляторна) недостатъчност, лечение трябва да започне с ниска доза. **Хипертонични кризи:** Сърдечна недостатъчност/тежко нарушение на сърдечната функция: Подобно внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност. При пациенти с тежко нарушена сърдечна функция (клас IV) лечение трябва да започне под лекарско наблюдение с намалена начална доза. **Аортна стеноза или стеноза на митралната клапа/хипертрофично кардиомегалия:** повишено внимание при пациенти с обструкция на изходящите пътища от лявата камера. Пациенти с диабет: При пациенти с инсулинозависим захарен диабет лечение трябва да започне под лекарско наблюдение с намалена начална доза; да се мониторира кръвната глюкоза, особено при ниски нива на калия. Пациенти от черната раса: по-висока честота на ангиоедем и видимо по-слаб антихипертензивен ефект в сравнение с хора, които не са от черната раса. **Хирургични интервенции/Анестезия:** прекратяване на лечението един ден преди операцията. **Чернодробна недостатъчност:** Лека до умерена: повишено внимание. В реални случаи употребата на ACE-инхибитори се свързва със синдром, започнал с хематематоза и прогресирал до фуникулентна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Прекратяване на лечението при поява на жълтеница или изразно повишение на нивата на чернодробните ензими. **Пикочна система:** хиперкалиемия: повишена тенденция на пристъпи на погар. Пациенти в старческа възраст: изследване на бъбречната функция и налягане на калия преди започване на лечение. Подобно внимание за започване на лечението на калия. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Противопоказан при едновременна употреба с ацикловир при пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция, екстракорпорално лечение, сакубитур/валсартан. Не се препоръчва едновременна употреба с литий, ацикловир при пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция, едновременно лечение с ACE-инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери, естрамустин, калий-съхраняващи лекарства, средства (напр. триамтерен, аmlодипин, калиев соли, ко-тримазол, (триметоприм/сулфаметоксозол), дантролен, цифлузид), адреналин или сок от грейфрут. **Специални взаимодействия:** бамлофен, HCTB (включително високи дози ацетилсалицилова киселина), антиагреганти средства (включително перорални хилокоагуланти средства), несхраняващи калий и калий-съхраняващи диуретици (еперенон, спиронолактон), рязакатори, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолimus, темсиролimus), лекарства, индуциращи torsades de pointes, амфотерицин В (в i.v. приложение), алкохолотоксични и минералокортикoidи (за системно приложение), тетраказидит, стимулиращи перисталтиката лаксативни средства, сърдечни гликозиди, аmlодипин, CYP3A4 инхибитори, CYP3A4 инхибитори. Едновременна употреба, която трябва да се има предвид:

Имипраминоподобни антидепресанти (трициклически), невролептици, други антихипертензивни средства и вазодилатори, петриказидит, аmlодипин, цисаплатид или имunosupresивни средства, системни кортикостероиди или прокарбамид, анестетици, диуретици (тiazидни или бримбои диуретици), гилитини (линеалитин, сакзалитин, ситазалитин, вилдизалитин), симпатомиметици, злато, метформин, йод-съдържащи контрастни материали, калий (сол), циклоспорин, аторвастатин, флуоксин, варфарин или циклоспорин, симпатостатин. **БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ:** Не се препоръчва през първия триместър на бременността. Противопоказан през втория и третия триместър на бременността. **ФЕРТИЛИТЕТ:** Обратими биохимични промени в глъбичките на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с калиевия антагонист. **ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ:** Способността за шофиране или работа с машини при някои пациенти може да се намали поради понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. **НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ:** Чести: замаяване, главоболие, парестезии, световъртеж, сомноленция, дисгевзия, зрители нарушения, тинитус, палитации, зачервяване, хипотония (и свързани с нея ефекти), кашлица, диспнея, коремни болки, констипация, диария, диспепсия, загене, повръщане, сърбеж, обрив, макулопапулозни обривы, мускулни спазми, подуване на глезените, анемия, умора и едем. Нечести: ринит, еозинофилия, свърхчувствителност, хипогликемия, хиперкалиемия, обрива при прекратяване на лечението, хипонатриемия, безсъние, промени в настроението (вж. тревожност), депресия, нарушения на съня, хипостезия, тремор, синкоп, дилатация, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, сухота в устата, променени навици на дефекация, цитикария, ангиоедем, алопеция, пурпура, променен цвят на кожата, хиперхидроза, екзема, реакция на фоточувствителност, нефроид, артрит, мигрена, мигрена, болка в гърба, мигрена, нарушения, нощна диуреза, хиперкалиемия, хиперкалиемия, хиперкалиемия, периферна невропатия, дижестивна, болка, болка в зъбите, нервно-мускулни, периферен оток, перексия, увеличение или намаляване на телесно, повишена кръвна урина, повишен креатинин в кръвта, пагане. **Регки:** Дезориентация, повишен биурити в кръвта, повишен чернодробни ензими. **Много редки:** агранулоцитоза, апластична анемия, панцитопения, лейкопения, неутропения, хемолитична анемия, тромбоцитопения, алергични реакции, хиперкалиемия, хиперкалиемия, хиперкалиемия, периферна невропатия, уснуват, възможно вторичен, поруги прекомерна хипотония при високоскоростни пациенти, ангина ленторис, аритмия (в това число брадикардия, вентрикуларна тахикардия и предсърдно мъждене), миокарден инфаркт, възможно в резултат на прекомерна хипотония при високоскоростни пациенти, еозинофилен пневмония, хиперпигментация на венците, некротизират, гастрит, хепатит, жълтеница, нарушена чернодробна функция, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, едем на Кълмекс, остра бъбречна недостатъчност, намаляване хемоглобина и намаляване хематокрита. **С неизвестна честота:** негестия на калий с хипокалиемия, особено сериозен при някои високоскоростни популации, екстрапирамиден нарушения (екстрапирамиден синдром), миопия, замаяване, втрисане, torsades de pointes (потенциално фатален), възможност за начало на чернодробна енцефалопатия в случаите на чернодробна недостатъчност, възможно влошаване на пребръшлено съществувало дисеминиран лупус еритематозус, дълъг QT интервал при електрокардиограма, повишена кръвна захар, повишена пикочна киселина в кръвта. Феномен на Рейно. Синдром на неправилна секреция на антигипертензивния хормон (SAIH) може да се счита като много рядко усложнение. **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи калиев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калиевия канал). **Взаимодействие с ACE инхибитори:** ACE инхибитори, периндоприл и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), които пребръшва ангиотензин II в ангиотензин II. Индапамид е съфамонидно производно с идиолан пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тiazидната група. Аmlодипин е инхибитор на вхождащи

жим, това също се благоприятства от фиксираните лекарствени форми.

Triplixam – фиксирана форма с доказана ефективност и висок комплайънс

Една от доказано най-ефективните антихипертензивни комбинации, отговаряща на изискванията за ефективност, безопасност, синергизъм между компонентите и подобрен комплайънс, се състои от perindopril, amlodipine и indapamide (Triplixam, Servier)

Клиничната ефективност на Triplixam се доказва по безспорен начин в редица контролирани клинични проучвания: HYVET*, PROGRESS, ADVANCE, ADVANCE-CCB, ASCOT, UKPDS, PIANIST.

През 2018 година бяха публикувани резултатите от проучването PETRA ⁽²⁾. Това е първото голямо (n=11 209) постмаркетингово изпитване за оценка на ефективността на фиксирана комбинация perindopril, indapamide и amlodipine, в общата популация.

Първичната крайна цел в PETRA е да се оцени ефективността на антихипертензивния контрол при еднократно дневно приложение в различни дозови режими на фиксираната комбинация.

73% от участниците постигат целевите стойности на АН. При 76 болни има проведено амбулаторно монитори-

ране на АН – при тях средните 24-часови стойности на систолното и диастолното АН (САН/ДАН) намаляват от 155.5 +/- 17.4/85.3 +/- 11.5 mmHg на 134.6 +/- 12.5/77.8 +/- 9 mmHg (p<0.0001).

Поносимостта към лечението е много добра. Най-често наблюдаваните странични ефекти са оток на долни крайници (0.07%), непродуктивна кашлица (0.04%), тахикардия (0.03%), замаяване (0.03%) и хипотония (0.02%), като честотата им е по-ниска в сравнение с тази в плацебо рамената на подобни проучвания.

През същата година е публикувано и руско проучване, отразяващо ефективността на фиксираната комбинация в реални клинични условия, при различна популация ⁽³⁾. Обхваща почти 1600 хипертоници, при които антихипертензивната терапия е заменена с Triplixam, в различни дозировки и са проследени за три месеца.

Резултатите показват редукция на САН от 165.5 +/-15.3 до 127.6 +/-8.5 mmHg, и на ДАН от 96.2 +/-9.7 до 78.3 +/-6.4 mmHg (p<0.001), а също подобряване на придържането на лечението, оценено по точкова система от 2.9 +/-1.6 на 5.1 +/-1.0 (p<0.001).

Друго скорошно изследване с Triplixam в амбулаторната практика бе проведено в Гърция и публикувано през 2019 година ⁽⁴⁾. То включва 2285 човека, като повече от половината са с висок или

много висок сърдечносъдов риск. Проследяването е четири месеца и също, освен антихипертензивната ефективност, се изследва комплайънс на участниците.

Редукцията на САН спрямо изходните стойности е от 162.3 +/-13.3 mmHg до 129.7 +/- 8.3 mmHg, а на ДАН – от 93.1 +/-9.3 mmHg до 78.6 +/-7.1 mmHg (p<0.001). Само 1.1% (n=26) са преустановили лечението, като само в 0.58% това се дължи на нежелани реакции.

Цитираните проучвания са в съзвучие с резултатите на мета-анализ, публикуван през 2007 година ⁽⁵⁾, който показва, че придържането на пациента към предписаната терапия се повишава с над 20% при използване на фиксирана антихипертензивна комбинация.

Изводите за клиничната практика:

- Комплексната патофизиологична основа на АХ често налага комбиниране на два и повече медикамента
- Тройната терапия с perindopril, indapamide и amlodipine е доказано ефективна за контрол на АН и се свързва със сигнификантно намаляване на риска за сърдечносъдова смъртност
- Комбинираната антихипертензивна терапия с фиксирана комбинация показва значимо подобрение на контрола на АН
- Употребата на фиксирани комбинации в една таблетка подобрява придържането към лечението

Използвани съкращения:

ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
ASCOT - Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
HYVET - Hypertension in the Very Elderly Trial
PETRA - Perindopril-based triple combination therapy to achieve optimal controlled hypertension
PIANIST - Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients
PROGRESS - Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia
UKPDS - Hypertension in the Very Elderly Trial

Използвани източници:

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33):3007-3008 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
- Abraham G, Dezi C. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine: The results of the PETRA study. Adv Ther 2017; 34 (7):1753-1763 <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-017-0572-1>
- Kobalava Z, Troitskaya E, Tolkacheva V. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATELSTVO (Proof) Study. Kardiologia. 2018 Sep;58(9):21-30. https://lib.ossn.ru/jour/article/view/182?locale=en_US
- Tsioulis K, Douma S, Kallistratos M, Manolis A. Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension. Clin Drug Investig. 2019 Apr;39(4):385-393. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40261-019-00761-0>
- Burnier M, Egan B. Adherence in Hypertension. A Review of Prevalence, Risk Factors, Impact, and Management. Circ Res. 2019; 124(7):1124-1140 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>

международно изложение за медицинска техника, оборудване и консултативи



ИНТЕР ЕКСПО ЦЕНТЪР

БУЛМЕДИКА

16-18 СЕПТЕМВРИ 2020

bulmedica.bg

АКЦЕНТИ БУЛМЕДИКА / БУЛДЕНТАЛ 2019

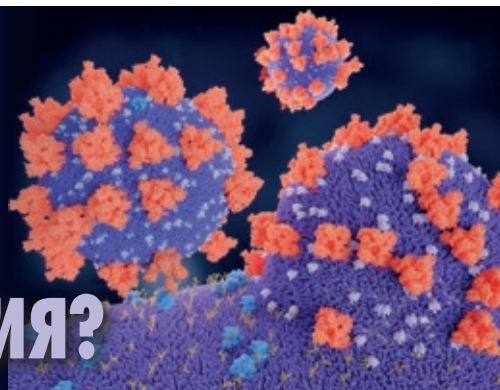
220+ фирми директни изложители

980+ бранда от повече от 56 държави

280+ иновации от медицината и денталната медицина

13 892+ посетители

КОЛКО Е ВАЖНО ДА СЕ ПРИДЪРЖАМЕ КЪМ ПРАВИЛНО ПОДБРАНАТА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ?



Проучванията на заболяемостта и смъртността, свързани с коронавирусната инфекция (COVID-19), показва, че пациентите с артериална хипертония са рискова група за развитие на усложнения, а наличието на друго сърдечно заболяване допълнително покачва този риск.

Адекватният контрол на артериалното налягане (АН) при тези пациенти е от голямо значение при риск за или при развитие на вирусна инфекция, защото това позволява на тази група с предшестваща кардиологична патология да посрещне стреса, свързан с остро инфекциозно заболяване, в максимално компенсирано състояние.

Придържане към антихипертензивната терапия

Предпочитани средства за лечение на артериалната хипертония (АХ), препоръчвани и в клиничните ръководства ⁽¹⁾, са комбиниранияте лекарствени форми от два или повече антихипертензивни медикамента.

Фиксираната комбинация от медикаменти има няколко предимства:

- намалява се броят на приеманите таблетки, което улеснява пациентите и подобрява придържането към лечението
- използването на взаимно потенциращи се медикаменти в комбинация, позволява постигане на ефект с по-ниски дози на отделните компоненти, което, от своя страна, намалява нежеланите реакции и отново подобрява комплайъса.

Съчетанието на amlodipine и ramipril е антихипертензивна комбинация, която се е наложила в практиката. Приложението им в една таблетка е с много добра поносимост – доказано е, че блокерите на системата ренин ангиотензин алдостерон (РААС) намаляват перималеоларните отоци, характерни за блокерите на калциевите канали (CCB).

Отделно amlodipine и ramipril са с отлична антихипертензивна ефективност, а в комбинация показват и значим синергизъм. Едновременното им приложение води до инхибиране на РААС и намаляване на съдовата резистентност. Самостоятелното приложение на amlodipine може да увеличи активността на симпатиковата нервна система и на РААС, но ramipril неутрализира тези ефекти - т. нар. медикаментозен синергизъм.

В проучването RAMONA в Унгария ⁽²⁾ се изследва ефикасността и профилът на безопасност на фиксирани комбинации от различни дози на ramipril и amlodipine при 6423 хипертоници с лека до умерена по степен АХ, които не са постигнали прицелните стойности на АН на фона на предшестващата медикаментозна терапия.

Проучването е открито (не-заслепено) и проспективно. Изходните стойности на АН са 157/91 mmHg. В края на проследяването тези стойности намаляват значимо – с 26.4 и 11.8 mmHg за систолното и диастолно АН (САН и ДАН), съответно. На фона на лечението с фиксирана доза ramipril/amlodipine, 52.4% от пациентите постигат прицелните стойности на АН.

Поданализ на RAMONA ⁽³⁾ включва 1276 човека със захарен диабет (ЗДТ2), на средна възраст 64.2 +/-10.0 години, 55% са мъже. Той показва, че прицелните стойности на АН се постигат при 891 от тези пациенти (69.8%) в края на периода на проследяване, т.е. значимо по-ефективно в диабетната, отколкото в общата популация на проучването.

Редица проучвания показват съществено предимство на фиксираната комбинация ramipril/amlodipine що се отнася до придържането към предписаното лечение.

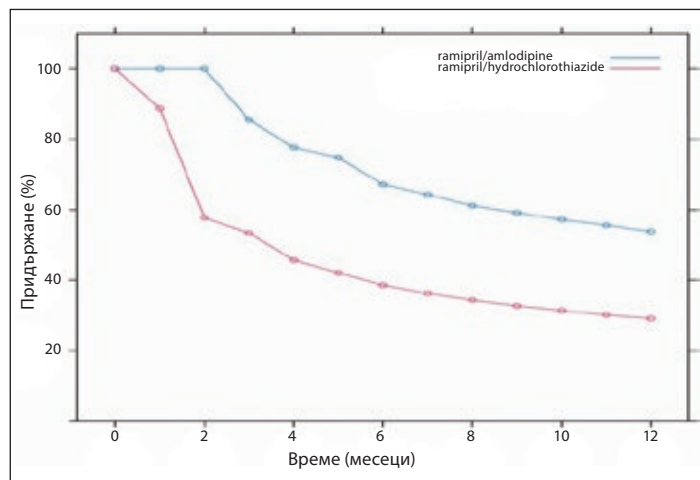
Публикувано през 2016 проучване на Simonyi и съавтори сравнява комбинацията ramipril/amlodipine с ramipril/hydrochlorothiazide. И двете комбинации са приложени във фиксирана форма ⁽⁴⁾.

Проследяването е ежегодно с включени почти 40 000 човека. Установява се, че близо половината (42%) приемащи ramipril/hydrochlorothiazide преустановяват лечението си до втория месец. Ежегодното придържане към предписаното лечение е 29% за ramipril/hydrochlorothiazide и значително по-добро – 54% за ramipril/amlodipine (Фигура 1).

В изследване на Bramlage ⁽⁵⁾ и съавтори се сравняват ramipril/amlodipine и candesartan/amlodipine. Включени са над 80 000 пациенти с АХ – 71 463, лекувани с ramipril/amlodipine, които при 87.2% са прилагани като отделни медикаменти и при 15.3% под формата на фиксирана комбинация. При 10 495 е приложена терапия candesartan/amlodipine, съответно при 13.5% в комбинирана форма и при 86.5% с разделен прием.

САН и ДАН се понижават във всички групи в хода на анализа и не се открива статистически значима разли-

Фигура 1. Едногодишно придържане към лечение с фиксирани комбинации ramipril/amlodipine и ramipril/hydrochlorothiazide



ка между приемалите фиксирана доза или свободна комбинация ramipril/amlodipine (САН: 8.7 срещу 9.1 mmHg; ДАН: 4.1 срещу 4.1 mmHg), респективно candesartan/amlodipine (САН: 8.4 или 7.5 mmHg; ДАН: 3.7 или 3.5 mmHg).

На втория месец от проследяването сравним брой с фиксирана комбинация и самостоятелни форми са прекратили лечението, но след третия месец, до края на първата година, отказът от терапията е значимо по-рядък при лекуваните с фиксирана комбинация candesartan/amlodipine (43.1% и 48.6%) спрямо тези на терапия с единични медикаменти (65.7% и 55.5%) ($p < 0.001$).

Придържане към РААС блокери в хода на пандемия с COVID-19

COVID-19 е инфекция, причинена от РНК-вирус – тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2). Вирусът е с висока инфекциозност и смъртност, която варира от 1% до над 5%, като при възрастните хора с придружаващи заболявания (сърдечносъдови, белодробни, бъбречни заболявания, захарен диабет, АХ и затлъстяване) смъртността е още по-висока ⁽⁶⁾.

Високата заболяемост и смъртност сред пациентите с АХ породил известни съмнения, че лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) и ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) би могло по някакъв начин да потенцира инфекцията.

Причина за тези съмнения е известният механизъм на навлизане на SARS-CoV-2 в клетките, а именно – чрез свързване с мембранната аминопептидаза ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) ⁽⁷⁾. Този ензим се експресира в сърцето, стените на кръвоносните съдове, бъбреците, гастроинтестиналния тракт и алвеоларните клетки тип II в белите дробове.

Едно от притесненията, свързани с ACEi и ARB, е че лечението с ACEi може да промени функцията на ACE2, която е от особено значение за организма. Доказано е, обаче, че функцията на ACE2 като карбоксипептидаза, не

се инхибира от клинично изписваните ACEi ⁽⁸⁾.

Друго притеснение е, че използването на ACEi и ARB ще увеличи експресията на ACE2 и, съответно, податливостта към навлизане и пропагиране на вируса в клетките на гостоприемника. В животински модели съществуват доказателства за увеличаване на експресията на ACE2 в сърцето, мозъка и в урината след лечение с ARB, но такива доказателства липсват за нивата на ACE2 в серума и в алвеоларните клетки на белите дробове.

Основното действие на ACE2 е да контрабалансира ефектите на ACE. ACE генерира ангиотензин II от ангиотензин I, докато ACE2 произвежда ангиотензин (1-7) от ангиотензин II. Ангиотензин (1-7) се свързва към Mas рецепторите и променя баланса от вазоконстрикция с ангиотензин II към вазодилатация с Mas-рецепторната активация. ACE2 и ангиотензин (1-7) са доказали своята протективна роля в различни модели на белодробно увреждане ⁽⁹⁾.

В експериментален модел регулацията надолу на ACE2 от SARS-CoV, SARS вирусът причинил епидемията през 2003 година, води до влошаване на белодробното увреждане, което може да се подобри при лечение с ARB. Това предполага, че увреждането на белите дробове, свързано с предизвиканото от вируса намаление на ACE2, може да бъде обратимо при лечение с РААС блокери.

Към момента няма директни клинични доказателства за ползи от лечението с РААС блокери с оглед превенция на белодробното увреждане на фона на инфекция със SARS-CoV-2, но успоредно протичат няколко клинични проучвания, чиито резултати се очаква да дадат нова информация по този въпрос.

Въпреки липсата на доказателства, се създадоха привърженици както на иницирането (или продължаването), така и на преустановяването употребата на ACEi и

Изводите за клиничната практика:

- Комбинацията от ACEi и CCB е една от препоръчаните антихипертензивни комбинации за инициране на лечението при АХ
- Приложението на два антихипертензивни медикамента като комбинирана терапия в една таблетка улеснява лечението и увеличава придържането към терапията
- Комбинацията от ramipril и amlodipine има изразена антихипертензивна ефективност, като голяма част от пациентите с АХ достигат до прицелните стойности на АН, изразено дори в по-голяма степен при случаите със ЗД
- Степента на придържане към фиксираната лекарствена форма ramipril/amlodipine е по-висока в сравнение с тази към ramipril/hydrochlorothiazide
- Към момента липсват категорични доказателства както за полза, така и за вреда от лечението с ACEi и ARB с оглед превенция на белодробно увреждане при инфекция с COVID-19
- Европейското и Американските кардиологични дружества излязоха със становища, в които горещо препоръчват на лекарите и пациентите да не променят терапията с ACEi и ARB

EGIRAMLON

Ramipril/Amlodipine

Твърди капсули: 5mg/5mg x 30 броя; 10mg/5mg x 30 броя; 10mg/10mg x 30 броя

Повлиява СЕГА, предпазва УТРЕ!



Отличен с награда за иновация



Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта – 19.01.2012.
Моля, преди да предпишете Егирамлон, прочетете кратката характеристика на продукта.

За пълна информация: Търговско представителство EGIS Pharmaceuticals
гр. София 1113, ул. „Александър Жендов“ №6, ет. 6, тел: 02/ 987 60 40, www.egis.bg



ARB по време на лечението на COVID-19 при пациенти с АХ. Това подбуди някои пациенти сами да променят терапията си и увеличи несигурността сред лекарите.

В отговор на това, Съветът по хипертония към Европейското кардиологично дружество (European Society of Cardiology) публикува аргументирано становище, с което препоръчва на лекарите и пациентите да не променят антихипертензивната си терапия ⁽¹¹⁾. Това изявление беше изцяло подкрепено от много други дружества, включително Американската сърдечна асоциация и Американския кардиологичен колеж ⁽¹²⁾.

Използвани съкращения:

RAMONA – Monitoring of the blood pressure lowering effectiveness of ramipril-amlodipine fix combination

Използвани източници:

1. Williams B, Mancia G, Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3007-3008 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3007/5079119>
2. Tomcsanyi J. Monitoring of the blood pressure lowering effectiveness of ramipril-amlodipine fix combination – A non-interventional trial (RAMONA study) (Hungarian) Hypertonia es Nephrologia. 2013; 17:34-38

3. Simonyi G. Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: A subgroup analysis of RAMONA trial. Chin Med J (Engl). 2016; 129(10):1224-1228 www.cmj.org/temp/ChinMedJ129101224-2589055_071130.pdf
4. Simonyi G, Ferenci T, Alföldi S, Farsang C. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. J Int Med Res. 2016;44(5):1087-1091. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060516645004?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3And%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov&
5. Bramlage P, Schmidt S, Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension – An analysis of 81 958 patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(4):705-715. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jch.13240>
6. Wu Z, McGoogan M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323(13):1239-1242 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
7. Zhou P, Yang X, Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798):270-273 www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7
8. Rice G, Thomas D, Grant P. et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. Biochem J. 2004; 383(pt 1):45-51 <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/383/1/45/41449/Evaluation-of-angiotensin-converting-enzyme-ACE2/redirectionFrom=fulltext>
9. Patel A, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. What Is the Evidence? JAMA. Published online March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4812 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763803>
10. Kuba K, Imai Y, Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005; 11(8):875-879 www.nature.com/articles/nm1267
11. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Published March 13, 2020. Accessed March 20, 2020. [www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](http://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
12. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 20, 2020. https://professional.heart.org/professional/Science/News/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp



В края на март на годишните научни сесии на American College of Cardiology, заедно със Световния конгрес по кардиология, се проведе он-лайн. По време на този виртуален форум бяха представени позитивни новини за приложението на evolocumab.

***Evolocumab* понижава риска за венозен тромбемболизъм**

Анализ на резултатите от FOURIER* и ODYSSEY* показва понижение на инцидентите на венозен тромбемболизъм (VTE) при инхибиране на пропротеин конвертаза субтилизин кексин тип 9 (PCSK9) ⁽¹⁾.

Анализиран са изходните холестеролови нива в проучванията, както и е направен експлоративен генетичен анализ за определяне наличието на полигенна комбинация, предразполагаща към VTE.

Във FOURIER* нивото на риск (HR) за VTE с evolocumab е 0.71 (95% CI 0.50-1.00, p=0.05), без отчетлив ефект през първата година - HR 0.96 (0.57-1.62), но с редукция от 46% на втората година HR 0.54 (0.33-0.88).

Метанализът на двете проучвания показва 31% понижение на относителния риск с приложение на PCSK9 инхибитор HR 0.69 (0.53-0.90). Не се намира зависимост между изходните стойности на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) и понижението на риска за VTE.

При хората с по-високи нива на липопротеин а - Lp(a) изходно, Lp(a) се понижава средно с 33 nmol/l и рискът за VTE се редуцира с 48%: HR 0.52 (0.30-0.89), p=0.017, докато при ниски изходни нива на Lp(a) понижението е само 7 nmol/l и не се наблюдава ефект върху риска за VTE.

Полигенетичният анализ идентифицира хората с двукратно повишен

риск за VTE и при тях се установява по-голяма относителна (p за интеракция =0.04) и по-значителна абсолютна (p за хетерогенност =0.009) редукция на риска за VTE.

***Evolocumab* забавя прогресията на аортната стеноза**

Нов поданализ на FOURIER* изследва честотата на поява на ново на аортна стеноза (AC), влошаване на известна AC или провеждане на клапна хирургия/интервенция върху аортната клапа ⁽²⁾. Инициалното проучване е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано с 27 564 участници.

Всички включени пациенти са с клинично изявено стабилно атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (CC3), на оптимизирана антилипемична терапия (atorvastatin поне 20 mg или еквивалентна доза на друг



Помогнете на пациентите с миокарден
инфаркт или инсулт

ДА СЕ ИЗБАВЯТ ОТ ВИСОКИЯ LDL-C ХОЛЕСТЕРОЛ

**ДОБАВЕТЕ REPATHA®▼
ЗА МАКСИМАЛНА РЕДУКЦИЯ НА LDL-C**

Repatha® на всеки две седмици + статин, осигурява го

**75% ДОПЪЛНИТЕЛНО
НАМАЛЕНИЕ НА LDL-C**
в сравнение с плацебо + статин*

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

Резултати от 12-седмично, многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, изследващо ефикасността и безопасността на еволокумаб в комбинация с основна терапия със статин при пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия. Първичната промяна спрямо изходно ниво на LDL-C в седмица 10 и 12.²

Repatha®▼(еволокумаб).
Кратка информация за предписване¹.

Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта (КХП), преди да предписвате Repatha.

Фармацевтична форма: Предварително напълнена писалка (SureClick®), съдържаща 140 mg еволокумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

Показание: Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия: Repatha е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата: в комбинация със статин или статин с други понижаващи липидите лечения при пациенти, които не могат да достигнат прицелните стойности на LDL-C с максималната поносима доза статин или, самостоятелно или в комбинация с други понижаващи липидите лечения при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които приложението на статин е противопоказано.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия: Repatha е показан при възрастни и юноши на възраст от 12 и повече години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия в комбинация с други терапии за понижаващи липидите лечения.

Установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване Repatha е показан при възрастни с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (миокарден инфаркт, инсулт или периферна артериална болест) за намаляване на сърдечносъдовия риск чрез понижаване на нивата на LDL-C, като допълнение към коригирането на други рискови фактори: в комбинация с максималната поносима доза статин със или без други понижаващи липидите лечения, или самостоятелно или в комбинация с други понижаващи липидите лечения при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които употребата на статини е противопоказана.

Дозировка и начин на приложение: Repatha е предназначен за подкожно инжектиране в областта на корема, бедрото или горната част на ръката. Преди започване на лечението с Repatha трябва да се изключат вторични причини за хиперлипидемия или смесена дислипидемия (напр. нефротичен синдром, хипотиреоидизъм). **Първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия при възрастни:** Препоръчителна доза Repatha е или 140 mg на всеки две седмици, или 420 mg веднъж месечно; и двете дози са клинично еквивалентни. Безопасността и ефикасността на Repatha при деца на възраст под 18 години не е установена. **Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия при възрастни и юноши на възраст от**

12 години и повече: Препоръчителната начална доза е 420 mg веднъж месечно.

След 12 седмици лечение честотата на дозиране може да бъде титрирана до 420 mg веднъж на всеки 2 седмици, ако не се постигне клинично значим отговор. Пациентите на афереза могат да започнат лечение с 420 mg на всеки две седмици, за да съответстват на схемата за аферезата. Безопасността и ефикасността на Repatha при деца на възраст под 12 години не е установена.

Противопоказания: Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Специални предупреждения и предпазни мерки: **Бъбречно увреждане:** Пациенти с тежко бъбречно увреждане (определени като eGFR <30 ml/min/1.73m²) не са проучвани. Repatha трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане. **Чернодробно увреждане:** При пациенти с умерено чернодробно увреждане се наблюдава намаляване на общата експозиция на еволокумаб, което може да доведе до намален ефект върху понижаването на LDL-C. Затова може да е необходимо внимателно наблюдение на тези пациенти. Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) не са проучвани. Repatha трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане. **Сух естествен каучук:** Капачката на иглата на предварително напълнената писалка е направена от сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергични реакции

Взаимодействия: Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията от типа лекарство-лекарство за Repatha.

Фертилитет, бременност и кърмене: Липсват или има ограничени данни за употребата на Repatha при бременни жени. Не е известно дали еволокумаб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачета/новородени. Няма данни за ефекта на еволокумаб върху фертилитета при хора.

Нежелани лекарствени реакции: Следните нежелани реакции са обобщени при основни контролирани клинични проучвания и спонтанни съобщения: честоти (≥1/100 до <1/100): грип, назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, обрив, гадене, болки в гърба, артралгия, реакции на мястото на инжектиране; нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100) уртикария, грипозно подобно заболяване; редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000) ангиоедем. Моля, направете справка в КХП.

Фармацевтични данни: Да се съхранява в хладилник (2°С - 8°С). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената писалка (SureClick®) в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Ако се извади от хладилника, Repatha може да се съхранява при стайна температура (до 25°С) в оригиналната картонена опаковка и трябва да се използва в рамките на 1 месец.

По лекарско предписание

Притежател на разрешението за употреба: Amgen Europe B.V. Minervum 7061, 4817 ZK Breda, The Netherlands.

LDL-C = Холестерол с ниска плътност на липопротеините;

PCSK9 = Проптеин конвертаза субтилизин / кексин тип 9;

Q2W = На всеки 2 седмици.

* Данни от рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо и езитимиб-контролирано, многоцентрово, международно изпитване (LAPLACE-2), включващо 1896 пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия. В средата на седмици 10 и 12, 86-95 % от пациентите, лекувани с Repatha® и статин, постигат LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l).¹ При пациентите, приемащи само статин, 2 – 39 % от пациентите са постигнали LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l).¹ При пациентите, приемащи аторвастатин плюс езитимиб, 17-62 % от пациентите са постигнали LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l).¹

1. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82.

2. Repatha®: EPAR - Public assessment report (www.ema.europa.eu).

3. Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2889-934.

4. Repatha® (evolocumab) Summary of Product Characteristics.

Амген България ЕООД

1680 София, ул. Казбек 63, ет. 5
кв. Манастирски ливади Запад, офиси Виргуан
тел. +359 2/424 74 40; факс +359 2/424 74 50

КХП Януари 2020
BG-P-145-0817-053803

 **Repatha®**
(evolocumab)

статин, с или без ezetimibe). Рандомизирани са на подкожен evolocumab (140 mg на всеки две седмици или 420 mg на всеки четири седмици) или на плацебо и проследени средно 2.2 години.

За периода на проследяване събития, свързани с АС, са регистрирани при 63 човека, като общото ниво на риска е по-ниско с evolocumab: HR 0.66 (0.40-1.09), но разликата не е статистически значима. През първата година в групата с evolocumab рискът е сравним с този с плацебо - HR 1.09 (0.48-2.47), $p=0.84$. През втората година на лечение, обаче, рискът за събития, свързани с АС, се понижава сигнификантно, приблизително наполовина при третираните с evolocumab - HR 0.48 (0.25-0.93), $p=0.026$.

Тези резултати показват, че продължителното лечение с evolocumab може да забави прогресията на АС и последващите усложнения, както и да намали нуждата от хирургични и перкутанни интервенции.

Двугодишно продължение на GLAGOV* показва висока ефективност и ниска честота на прекъсване на лечението с evolocumab

В отвореното продължение на GLAGOV са ключени 770 болни (средна възраст 59.5 $\pm$ 8.8 години, от които 26% жени), приемали evolocumab 420 mg или плацебо в рамките на първоначалното изследване⁽³⁾. Разширеният анализ обхваща дългосрочната безопасност и ефекта върху липидния профил на evolocumab плюс статин за цялата популация на проучването.

Първата фаза на GLAGOV е двойно сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано проучване и то доказва, че добавянето на evolocumab към оптималната статинова терапия допълнително интензивно понижава LDL-C и води до обратно развитие на коронарните атеросклеротични лезии, значимо по-ефективно от монотерапия със статин. Участниците са постъпили за диагностична коронарна артериография. Атеросклеро-

тичните лезии са оценени с интракоронарен ултразвук (IVUS).

Средната продължителност на терапията с evolocumab в отворената фаза е 23.7 месеца; при повечето (92%) участници е продължила ≥ 18 месеца, а при 14% ≥ 24 месеца. Честотата на нежелани реакции, наложили прекъсването на апликациите на evolocumab, е 1.8%, въпреки че честотата на сериозни нежелани реакции свързани с лечението, е 19.9%. Общо нежелани реакции са се наблюдавали при 68.3% от участниците.

При 5.2% са регистрирани сърдечносъдови инциденти за периода на проследяване. Стойностите на LDL-C се понижават от изходното 1.8 $\pm$ 0.7 mmol/l, средно с 47.9% за активната група и с 58.5% за плацебо групата в първата заслепена фаза и редукцията е потвърдено устойчива за две години.

Evolocumab ефективно понижава LDL-C при болни с човешки имунодефицитен вирус

BEIJERINCK* е рандомизирано, двойно сляпо, мултинационално проучване, сравняващо evolocumab 420 mg (подкожно, веднъж на месец) с плацебо, при инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) пациенти⁽⁴⁾. Първичната главна цел е процентното намаление на холестерола в LDL-C от началото на изследването до 24-та седмица.

Вторичните главни цели са: достигане на LDL-C <1.8 mmol/l и изменението в проценти на останалите плазмени липопротеини, както и нежеланите реакции, свързани с evolocumab.

Пациентите с HIV са с повишен риск за атеросклероза и ССЗ от една страна, а от друга при тях се наблюдават по-често нежелани реакции от приема на статини, свързани с лекарствени взаимодействия с антиретровирусните терапевтични схеми.

В BEIJERINCK са включени са 464 човека на средна възраст 56.4 години, 82.5% мъже, със средна продължителност на HIV инфекция - 17.4 години. При 35.6% са установени атеросклеротични ССЗ, а непоноси-

мост/противопоказания за статини при 20.7%.

Плацебо-коригираното понижение на LDL-C е с 56.9% (95% доверителен интервал (CI): 61.6%, 52.3%) до седмица 24. Ниво на LDL-C <1.8 mmol/l е постигнато при 73.3% в групата с evolocumab и при 7.9% с плацебо.

Evolocumab също значимо понижава стойностите на общия холестерол, аполипопротеин В (ApoB) и Lp(a). Допълнително се установява, че нежеланите реакции, свързани с лечението, са сравними при лекуваните с evolocumab и в контролната група.

Изводите за клиничната практика:

- Evolocumab редуцира с 31% относителния риск за ВТЕ, като ефектът е по-отчетлив на втората година от проследяването
- Продължителното лечение с evolocumab може да забави прогресията на аортната стеноза – статистически значимо понижение на събитията, свързани с клапното заболяване се постига на втората година от лечението
- Evolocumab демонстрира добра поносимост и ефективност, а прекъсване на лечението се наблюдава само при 1.8% от болните за двугодишен период
- Evolocumab може да се прилага безопасно при хора с HIV инфекция, които са в по-висок риск за атеросклеротични усложнения, като при над 70% се постигат прицелните нива на LDL-C за шест месечен период на апликация

Използвани съкращения:

FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
GLAGOV - Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound
ODYSSEY - Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis

Използвани източници:

1. Marston N., Gurmu Y., Melloni G. et al. The Effect of PCSK9 Inhibition on the Risk of Venous Thromboembolism. Circulation. 2020 29. [Epub ahead of print] www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046397
2. Bergmark B., O'Donoghue M., Murphy S. et al PCSK9 inhibition and aortic stenosis in the FOURIER trial JACC. 2020 Vol 75-11 2112 www.onlinejacc.org/content/75/11/Supplement_1/2112
3. Nicholls S., Anderson T., Ballantyne C. et al. Effect of longer-term administration of evolocumab in patients with angiographic coronary artery disease: results of the GLAGOV open labelled extension study JACC 2020 Vol 75-11 1986 www.onlinejacc.org/content/75/11/Supplement_1/1869.full.pdf
4. Boccaro F., Kumar P., Caramelli B. et al. Evolocumab Use in HIV-Infected Patients With Dyslipidemia: Primary Results of the Randomized, Double-blind BEIJERINCK Study. J Am Coll Cardiol. 2020 [Epub ahead of print] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720346295?via%3Dihub>

ДА ПОГЛЕДНЕМ И ОТ ДРУГАТА СТРАНА: КАК ПАЦИЕНТИТЕ ВЪЗПРИЕМАТ АНТИКОАГУЛАНТНАТА ТЕРАПИЯ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ НА ИНСУЛТ?



Удовлетвореността на пациентите и тяхното удобство се увеличават, когато дългогодишната терапия с антагонист на витамин К (ВКА) се замени с директен орален антикоагулант (ДОАК) – dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim). Балансът е в полза на dabigatran и тогава, когато успоредно се инициират ДОАК и ВКА. Данните са от проучването RE-SONANCE[®], в което участва и България⁽¹⁾.

Преди въвеждането на ДОАК, ВКА (като warfarin и аспеноуагол) бяха основата на антикоагулантната терапия за превенция на инсулт при не-клапно предсърдно мъждене (НКПМ).

Използването на ВКА, обаче, си има своите недостатъци, които включват⁽²⁾:

- Тесен терапевтичен прозорец, налагащ често мониториране
- Бавно начало и отшумяване на антикоагулантния ефект
- Вариабилност в отговора на дадена доза както между хората, така и при един и същи човек
- Множество взаимодействия с храна и лекарства
- Повишен риск за вътречерепен кръвоизлив (ВЧК) с лоша прогноза
- Бавна обратимост на ефекта с наличния антидот – витамин К

За това, не е изненадващо, че в реалната клинична практика се наблюдава липса на достатъчно използване на антикоагулантната терапия при пациентите с ПМ и, съответно, настъпване на голям брой потенциално предотвратими исхемични инсулти⁽³⁾.

За щастие, ДОАК решават много от изброените проблеми и актуалните към момента европейски клинични ръководства поставят ДОАК като антикоагулантната терапия за предпочитане при болните с ПМ и риск за инсулт⁽⁴⁻⁶⁾.

Много е важно пациентите да бъдат част от екипа, който взема решение за оптималния антикоагулантен режим във всеки конкретен случай. Възприятието на болния за антикоагулантната терапия, което отчита удобството и, като цяло, удовлетвореността от лечението, ще определи дългосрочно придържане към терапията. Последното, от своя страна, е ключът към постигане на ефективност и подобряване на прогнозата.

Тази идея седи в основата на RE-SONANCE – обсервационно проспективно проучване, проведено в 11 европейски страни и Израел, което използва валидирания въпросник за възприемане на антикоагулантната терапия (РАСТ-Q) за оценка на две кохорти: участници с НКПМ на терапия с

ВКА, които преминават на dabigatran (кохорта А), и новодиагностицирани случаи с НКПМ, инициирани на dabigatran или ВКА (кохорта В)⁽¹⁾.

Включени са хора над 18-годишна възраст с НКПМ и индикация за антикоагулантна терапия за превенция на инсулт, като в кохорта А трябва да са приемали ВКА за поне три месеца, а в кохорта В – с новодиагностицирано ПМ – не трябва да са били на антикоагулантна терапия през последната една година.

Проучването включва три визити: изходна и две проследяващи, като времето на провеждането им не е фиксирано, а се определя според реалната клинична практика в участващите страни. Така втората визита е провеждана между 7-ми и 124-ти ден от началото, а третата – между 125-ти и 365-ти ден.

Въпросникът, който се попълва, е разделен на две части: РАСТ-Q1 – за оценка на очакванията от антикоагулантната терапия и РАСТ-Q2 – оценяващ възприемането на терапията по отношение на удобство и удовлетвореност от лечението, и възприемането на тежестта на заболяването и на лечението му. Кохорта А попълва РАСТ-Q2 изходно, както и на втора и трета визита, докато кохорта В изходно отговаря на РАСТ-Q1, а на втора и трета визита – на РАСТ-Q2.

Първичната крайна цел за кохорта А е удовлетвореността на пациента от антикоагулантното лечение и удобството на терапията (компоненти на РАСТ-Q2) на втора и трета визита спрямо изходните нива. За кохорта В първичната крайна цел е удовлетвореността на пациента от антикоагулантното лечение и удобството на терапията (компоненти на РАСТ-Q2) между двете групи (dabigatran спрямо ВКА) на втора и трета визита.

Вторичните крайни цели за кохорта А са оценка на промяната във времето на удовлетвореността на пациента и удобството на терапията между втора и трета визита, а за кохорта В – изходните очаквания към антикоагулантната терапия (компоненти на РАСТ-Q1).

Като цяло, 9472 участници са включени в RE-SONANCE от 698 центъра. Повечето болни са с висок риск за инсулт и системна емболия (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 при 88% в кохорта А, 88% в кохорта В на dabigatran и 91% в кохорта В на ВКА), както и с висок риск за кървене (HAS-BLED ≥ 3 при 59% от кохорта А, 29% от кохорта В на dabigatran и 31% от кохорта В на ВКА).

Повечето пациенти и от двете кохорти имат съпътстващи заболявания и приемат допълнителни медикаменти: 86% за кохортите А и В, и 83% и 91% от приемащи-

те dabigatran и ВКА, съответно. Най-честата съпътстваща терапия е антихипертензивна, следвана от статини, антиаритмични медикаменти и инхибитори на протонната помпа. Антиагреганти приемат 5.3% от включените в кохорта А и 9.1% от тези в кохорта В.

Дабигатран е в доза 150 mg двукратно дневно при 65% от болните в кохорта А и при 70% от приемащите медикамента в кохорта В. При останалите на лечение с dabigatran, дозата е 110 mg два пъти дневно. Участниците в кохорта А са приемали ВКА средно 19 месеца преди включване в проучването, като 65% са били на warfarin, а 35% - на аспеноуमारол.

В кохорта А РАСТ-Q2 оценката на удобството на лечение и удовлетвореността се увеличават съществено на втора и трета визита спрямо изходните нива. По отношение на удобството РАСТ-Q2 нараства с 20.72 до втора визита и с 24.54 до трета визита ($p < 0.001$ и за двете сравнения спрямо изхода). По отношение на удовлетвореността, промените са 17.6 и 21.04, съответно ($p < 0.001$ и за двете сравнения спрямо изхода).

Промените в тези показатели във времето (между втора и трета визита) в кохорта А също са значителни: 3.62 за удобството на терапия и 3.33 за удовлетвореността на пациентите ($p < 0.001$ и за двете сравнения) – фигура 1.

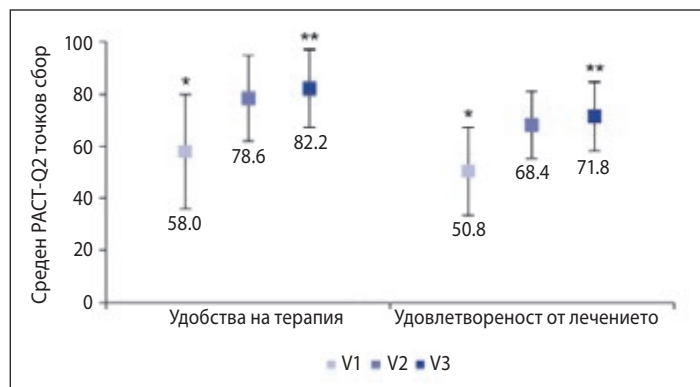
В кохорта В средните РАСТ-Q2 стойности за удобство и удовлетвореност са значително по-високи в групата с dabigatran в сравнение с тази на ВКА както на втора, така и на трета визита ($p < 0.001$ за всички сравнения), като разликите между групите се увеличават с времето: разлики между dabigatran и ВКА по отношение на удобство – 18.38 и 23.34 на втора и трета визита, съответно, а за удовлетвореност – 15.88 и 19.01, съответно – фигура 2.

По отношение на вторичната крайна цел в кохорта В – очакванията от антикоагулантната терапия или компонентите на РАСТ-Q1, може да се каже следното:

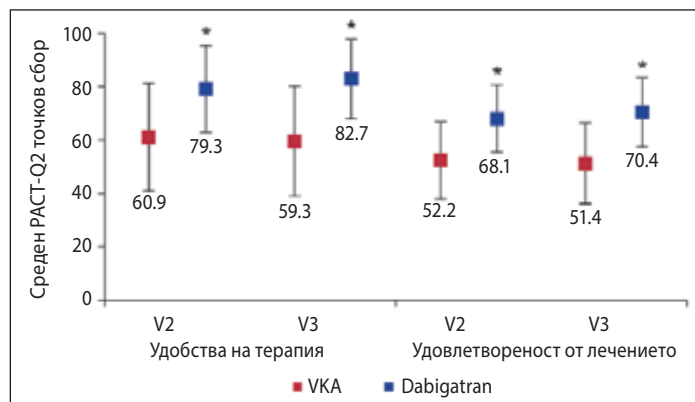
- 59% от болните са уверени, че тяхната антикоагулант на терапия ще ги предпази от тромбози
- 65% имат умерено-високи към високи очаквания за симптомно облекчение
- 77% оценяват като важно за тях да приемат удобен за употреба антикоагулант

Честотата на нежелани лекарствени реакции е еднаква в двете кохорти, както и в групите на dabigatran и ВКА в кохор-

Фигура 1. Промяна в РАСТ-Q2 показателите за удобство и удовлетвореност на втора (V2) и трета (V3) визита след преминаване от ВКА на dabigatran (V1) в кохорта А



Фигура 2. Разлика в РАСТ-Q2 стойностите за удобство и удовлетвореност между dabigatran и ВКА, на втора (V2) и на трета визита (V3)



та В. Честотата на кръвене като цяло е ниска, като най-често кръвенето е от гастроинтестиналния тракт и от венците. Тежки хеморагични инциденти са регистрирани само в кохорта В – при четири пациенти. Няма фатални епизоди на кръвене.

Като цяло, в това обсервационно проучване с репрезентативна популация от 9472 участници с НКПМ, удобството на лечението и удовлетвореността на пациентите, които преминават от ВКА на dabigatran, се увеличават съществено с времето. За болните с новодиагностицирано ПМ, удобството и удовлетвореността от терапията са значително по-високи за dabigatran в сравнение с ВКА.

Изводите за клиничната практика:

- Пациентите трябва да са добре запознати за смисъла и ползите от антикоагулантната терапия и да са част от екипа при взимане на решение за най-подходящия антикоагулант
- ДОАК имат редица предимства пред ВКА и в резултат на това ДОАК са препоръчваната антикоагулантна стратегия за болни с НКПМ
- Проучването RE-SONANCE показва, че преминаването от ВКА на dabigatran води до съществено увеличение на удобството при прием на антикоагулант и на удовлетвореността на пациента от терапията
- За болните с новодиагностицирано ПМ изборът на антикоагулант също е от съществено значение: на фона на dabigatran удобството и удовлетвореността от лечението са значително по-големи
- Възприятието на пациента е фактор с основно значение за дългосрочното придържане към терапията

Използвани източници:

1. Vinereanu D., Napalkov D., Bergler-Klein J. et al. Patient perception of anticoagulant treatment for stroke prevention (RE-SONANCE study). Open Heart 2020; 7:e001202. doi:10.1136/openhrt-2019-001202 <https://openheart.bmj.com/content/openhrt/7/1/e001202.full.pdf>
2. Fang M., Go A., Chang Y. et al. 30-day Mortality after Ischemic Stroke and Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation On and Off Anticoagulants. Stroke 2012; 43(7): 1795–1799 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3383879/
3. Ogilvie I., Newton N., Welner S. et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2010; 123:638–45 [www.amjmed.com/article/S0002-9343\(10\)00254-8/fulltext](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(10)00254-8/fulltext)
4. Camm A., Lip G., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 2012; 14:1385–413 <https://academic.oup.com/europace/article/14/10/1385/448686>
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace 2016; 18:1609–78 <https://academic.oup.com/europace/article/18/11/1609/2437601>
6. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39:1330–93 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>



Pradaxa®
dabigatran etexilate

Praxbind®*
idarucizumab

Затваряне на цикъла

[illegible][illegible]

Boehringer
Ingelheim

Представителство за България, Бьорингер Ингелхайм РИВ ГмбХ и Ко КГ – клон България, София 1505, Серлика Офиси, бул. Ситняково 48, ет. 8, тел.: 02/958 79 98

NEBIVOLOL Е ПОВЕЧЕ ОТ АНТИХИПЕРТЕНЗИВЕН МЕДИКАМЕНТ

Nebivolol е трета генерация бета-адренергичен рецепторен блокер с вазодилатиращи свойства. Той притежава най-високия афинитет към бета-1 рецепторите в сравнение с останалите бета-блокери (BB).

Механизмите му на действие включват негативен хронотропен ефект, инхибиране на симпатиковите стимули от мозъчните вазомоторни центрове, инхибиране на периферните алфа-1 адренорецептори, потискане на рениновата активност и намаляване на периферното съдово съпротивление.

Индикациите за приложение на nebivolol включват АХ, хронична сърдечна недостатъчност (СН) и исхемична болест на сърцето (ИБС).

Ендотел-медирана вазодилатация

Известно е, че nebivolol подобрява значително ендотелната функция, благодарение на стимулиращия ефект върху ендотелната азотен окис синтеза (eNOS) и антиоксидантната си активност.

Ендотелът модулира функцията на кръвоносните съдове и осигурява структурната им цялост. Ендотелните клетки синтезират азотен окис (NO), който притежава мощна антиатеросклеротична активност и, заедно с простаглин, инхибира тромбоцитната агрегация, неутрофилната адхезия към ендотелните клетки и експресията на възпалителни молекули. В по-висока концентрация NO инхибира пролиферацията на гладкомускулните клетки.

Nebivolol, благодарение на директния си стимулиращ ефект върху eNOS, води до повишена секреция на NO от ендотела. За разлика от нитратите, чието действие се ограничава до директно доставяне на NO, не увеличава ни-

вата на пероксинитрит, който има увреждащо ендотела действие.

Установено е също, че nebivolol намалява значително медираната от ендотелин-1 вазоконстрикция при пациенти с артериална хипертония (АХ), като този ефект е изразен както спрямо плацебо, така и в сравнение с друг бета-блокер – metoprolol ⁽¹⁾.

Ендотелин-1 играе основна роля в патогенезата на АХ и свързания с нея повишен сърдечносъдов риск. Изследвани са 42-ма души със систолно АН ≥ 130 mmHg или диастолно АН ≥ 85 mmHg. Те са рандомизирани по двойно слеп начин на nebivolol 5 mg дневно, metoprolol 100 mg дневно или на плацебо, като лечението продължава три месеца.

Изходно и след тримесечна терапия се оценява отговорът на кръвотока в областта на предмишницата към селективна или неселективна блокада на рецептора за ендотелин-1, както и отговорът спрямо ацетилхолин на фона на наличието или липсата на неселективна ендотелин-1 рецепторна блокада.

Лечението с nebivolol, но не и това с metoprolol или плацебо, води до изразена редукция на отговора на кръвотока в областта на предмишницата спрямо селективната или неселективна блокада на рецептора за ендотелин-1 – понижението е съответно с 25% и 45%, $p < 0.05$. Освен това, единствено при терапия с nebivolol вазодилаторният отговор спрямо ацетилхолин не се увеличава съществено на фона на ендотелин-1 рецепторна блокада.

Приемът на nebivolol, но не и на metoprolol, намалява медираната от ендотелин-1 вазоконстрикторен тонус при пациенти с АХ. Това означава, че понижението на вазоконстрикторната активност на ендотелин-1 допринася за подобрието на ендотелната функ-

ция и ендотел-медираната вазодилатация, които се наблюдават на фона на терапия с nebivolol.

Ендотелна дисфункция при пулмонална хипертония

Ендотелната дисфункция играе ключова роля и в патогенезата на пулмоналната артериална хипертония, тъй като промотира вазоконстрикция, пролиферация на гладкомускулни клетки и възпалителна реакция. Проучване, сравняващо отново nebivolol с metoprolol, показва изразени ползи от nebivolol при пулмонална хипертония ⁽²⁾.

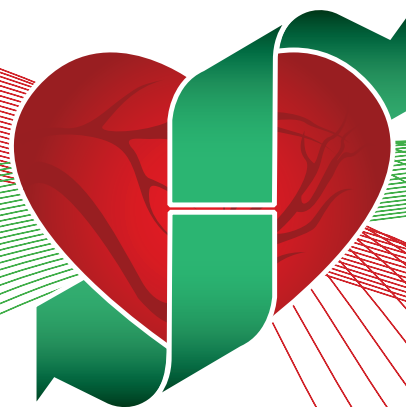
Оценява се пролиферацията на ендотелните клетки, тяхната вазоактивност и синтез на про-инфламаторни фактори и кръстосаната им реактивност с гладкомускулни клетки от пулмонална артерия. Изследван е също така и ефектът на двата бета-блокера върху предварително контрахиран пръстен от пулмонална артерия.

Установява се, че пулмоналните ендотелни клетки при болни с пулмонална артериална хипертония свръхекспресират проинфламаторния медиатор интерлевкин-6 и моноцитния хемотактант протеин-1, фибробластния растежен фактор-2 и мощния вазоконстриктор ендотелин-1 в сравнение с контролните клетки.

Този патологичен фенотип се коригира при приложение на nebivolol, но не и на metoprolol, по дозо-зависим начин. Потвърждава се, че пулмоналните ендотелни клетки при пулмонална артериална хипертония пролиферират по-активно в сравнение с контролите и стимулират в по-висока степен клетъчната митоза на гладкомускулните клетки в пулмоналната артерия – растежен дефект, който се нормализира от nebivolol, но не и от metoprolol.

NEBICARD®

nebivolol 5 mg



ПО-НИСКА ЧЕСТОТА НА НЕЖЕЛАНИ СТРАНИЧНИ ДЕЙСТВИЯ

NEBIVOLOL

не е свързан с:

- ✓ Отпадналост
- ✓ Депресия
- ✓ Брадикардия
- ✓ Ерекtilна дисфункция

NEBIVOLOL не води до значими отклонения в метаболитните параметри:

- ✓ Нища на липидите
- ✓ Инсулинова чувствителност
- ✓ Нарушение на глюкозната толеранс

NEBIVOLOL запазва реактивността на бета-2 рецепторите и има ограничени неблагоприятни странични ефекти при пациенти с:

- ✓ Хипертония и съпътстваща астма
- ✓ Хипертония и ХОББ



Лекарствен продукт по лекарско предписание. КХП април 2014.
Пълна лекарствена информация е на разположение при поискване.

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

* „Небиволол в лечението на артериална хипертония“. сп. Кардио D, 01.10.10.

Моля, съобщавайте нежелани лекарствени реакции, възникнали при употребата на Небикард, на следните адреси:
СОФАРМА АД | София 1797 | бул. „Кл. Охридски“ № 3 | България
тел: +359 2 8177413 | факс: +359 2 9743759
safety@sopharma.bg | www.sopharma.bg
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | bda@bda.bg

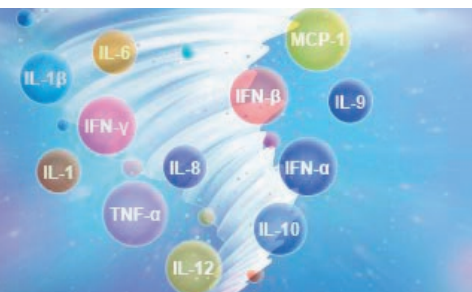
Отново nebivolol, но не и metoprolol, индуцира ендотел-зависимата и азотен окис-зависимата релаксация на пулмоналната артерия. Ефектите на двата бета-блокера са сравнени и в модел на експериментална пулмонална артериална

хипертония. Установява се, че nebivolol е по-мошен от metoprolol за подобрене на сърдечната функция, пулмоналното съдово ремоделиране и възпалението при плъхове с индуцирана чрез monocrotaline пулмонална хипертония.

Използвани източници:

1. Diehl K., Stauffer B., Dow C. et al. Chronic nebivolol treatment suppresses endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in adults with elevated blood pressure. *Hypertension*. 2016; 67: 1196-1204 <http://hyper.ahajournals.org/content/67/6/1196>
2. Perros F., Ranchoux B., Izikki M. et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):668-680 <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=2119406>

СТАТИНИ ПРИ КОРОНАВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ



Приложението на статини може да има благоприятен ефект при инфекцията с коронавирус SARS-CoV2 (COVID-19). Известно е, че освен липидо-понижаващата си активност, статините упражняват плейотропни ефекти върху възпалението и оксидативния стрес, което допринася за положителните им ефекти върху сърдечносъдовата система, но вероятно има роля и при инфекциозни и автоимунни заболявания ⁽¹⁾.

Статините модулират имунния отговор на различни нива. Имат ефект върху мембранните рецептори, което повлиява адхезията, миграцията на имунните клетки и презентацията на антигена. Тази група медикаменти повлиява и цитокиновия синтез, а абнормната активация на цитокините (интерлекин - IL2, IL7, IL10, GSCF, IP-10, MCP-1, MIP1A, TNF-α) - т. нар. „цитокинова буря“ или синдром на цитокиново освобождаване (cytokine release syndrome - CRS), се свързва с водещите усложнения при COVID-19 ⁽²⁾.

Известно е, че статините възстановяват съдовия редокс баланс, намалявайки реактивните кислородни радикали, увеличавайки антиоксидантите, повишавайки бионаличността на азотен окис, подобрявайки ендотелната функция и интегритет.

Статините имат доказана полза като добавка към терапията при различни автоимунни възпалителни състояния (напр. системен лупус еритематозус). Статините са оценявани като имуномодулиращо лечение при редица инфекциозни заболявания ⁽²⁾.

При вирусните инфекции статините

дават някои обещаващи резултати – така например, при птичи грип (H5N1) приемът на статини се свързва с по-рядка нужда от хоспитализации и по-ниска смъртност. При сезонния грип е установено, че atorvastatin 40 mg подобрява симптоматиката и прави протичането на инфекцията по-леко ⁽³⁾.

Причинителят на Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) - коронавирусът SARS-CoV-1 - в началото на века предизвика епидемия в Югоизточна Азия, с почти 10% смъртност. Изследванията върху този вирус сочат, че статините вероятно са от полза за овладяване на симптоматиката на коронавирусната инфекция ⁽³⁾.

Вероятно това става по няколко механизма, като досегашните проучвания ясно очертават два пътя на въздействие: потискане на възпалението, чрез директно инхибиране на факторите, отключващи синтез на цитокини и, втори механизъм, чрез модулиране на отговора на системата ре-

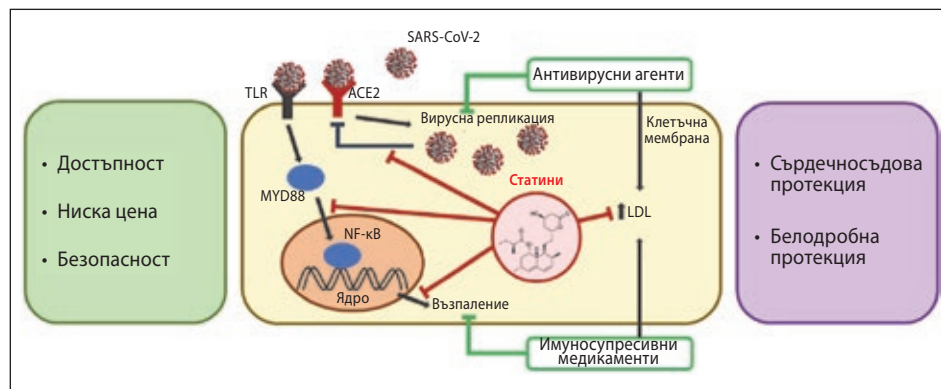
нин ангиотензин алдостерон (РААС) ⁽⁴⁾.

Взаимодействието на SARS-CoV-1 с Toll-подобните рецептори върху мембраните на клетките на гостоприемника увеличава съществено експресията на MYD88 гена, чийто продукт активира ядрен фактор - κB (NF-κB), тригерирайки възпалителните пътища и най-вече цитокиновия синтез (фигура 1). Инхибирането на NF-κB потиска белодробното възпаление и повишава преживяемостта в експериментални модели на SARS-CoV-1 инфекция.

Експерименталните модели демонстрират, също така, че статините стабилизират нивата на MYD88 след възпалителен тригер, като хипоксия. В миши клетки atorvastatin 0.1 μM (което съответства на плазмена концентрация получена с дневна доза от ~40 mg при хора) съществено понижава активацията на NF-κB в рамките на 48 часа.

Има опитни данни, че статините, подобно на блокери на системата РААС,

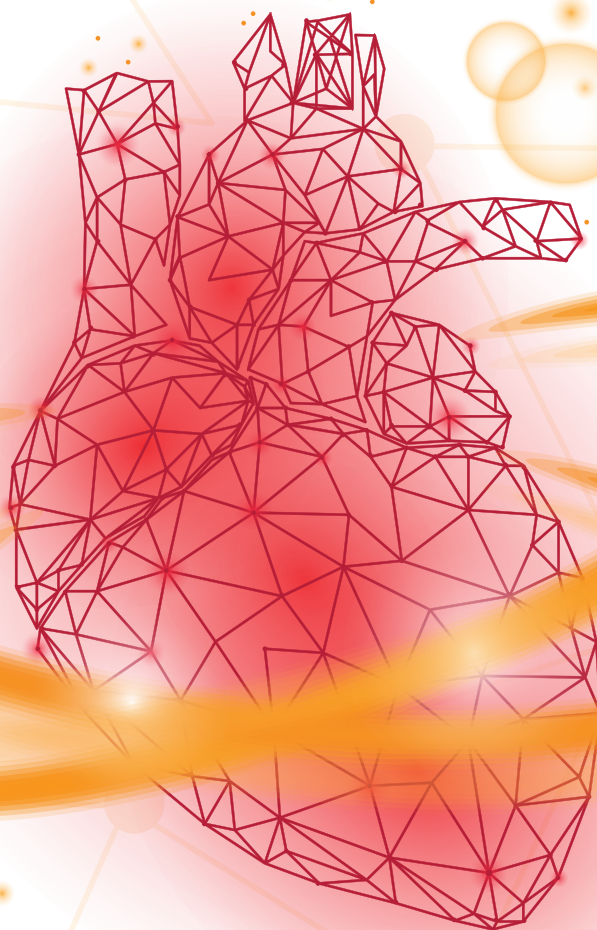
Фигура 1. Потенциални протективни механизми на статините при коронарусна инфекция



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: юли 2019; 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 1797 | бул. Кл. Охридски №3 | 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

регулират нагоре (повишават гъстотата) рецепторите за ангиотензин конвертиращия ензим 2 (ACE2). Доказано е, че ACE2 представляват „входна врата“ за няколко щамове на коронавируса.

На пръв поглед парадоксално, понижаването на ACE2 се свързва с по-тежко протичане и по-специално с утежнена белодробна реакция. Понижаването на гъстотата на ACE2 върху клетъчната мембрана, което се наблюдава при болни с коронарна инфекция, води до потенциране на възпалението в белия дроб, поради свръхактивност на ангиотензин II (АТII) ⁽⁵⁾.

ACE2 е мембранна аминопептидаза с важна физиологична роля в организма и протективен съдов ефект. Тя балансира ефекта на РААС като разгражда анги-

Изводите за клиничната практика:

- Плейотропният ефект на статините в съществена степен повлиява имунитета
- Доказан е позитивният ефект от статини при автоимунни заболявания
- Приложението на статини води до по-леко протичане на инфекциите, причинени от грипни вируси
- Редица експериментални данни

сочат, че статините могат да повлияят патофизиологичните механизми на коронарната инфекция

- Предполага се, че статините могат да подобрят състоянието на пациентите със SARS-CoV-2 като, от една страна, инхибират възпалителния отговор, а от друга – модулират действието на РААС

отензин II до ангиотензин (1-7), който е мощен вазодилатор.

Използвани източници:

1. Castiglione V., Chiriacò M., Emdin M. et al. Statin therapy in COVID-19 infection. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Apr 29; pii: pva042. [Epub ahead of print] <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pva042/5826833?searchresult=1>
2. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. Immunology 2018;154:69–75 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.12902>

[full/10.1111/imm.12902](https://doi.org/10.1111/imm.12902)

3. Fedson D. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. Antivir Res 2013;99:417–435. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354213001848?via=ihub>
4. Pertzov B., Eliakim-Raz N., Atamna H. et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) for the treatment of sepsis in adults - A systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2019 25(3):280-289. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30729-8/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30729-8/fulltext)
5. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angelini F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection Eur J Intern Med. 2020 Apr 20 [Epub ahead of print] [https://www.ejnim.com/article/S0953-6205\(20\)30151-5/pdf](https://www.ejnim.com/article/S0953-6205(20)30151-5/pdf)

ДИРЕКТНИ ПЕРОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ – ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ РФА ЗА ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Директните перорални антикоагуланти (DOAC) се наложиха като средство за профилактика на тромбемболични инциденти при болните с предсърдно мъждене (ПМ).

Въпреки доказаните ползи и по-ниско ниво на усложнения в сравнение с витамин К антагонистите (VKA), използването на DOAC при пациенти, подложени на процедури като катетърна радиочрескентна аблация (РФА), все още се дискутира. Данни от скорошни клинични проучвания показаха, че DOAC могат да се прилагат безопасно в перипроцедурния период.

РФА при ПМ е утвърдена терапия за болни със симптоматична аритмия. Този нефармакологичен подход осигурява на 60-70% от лекуваните пациенти свобода от рецидиви на ПМ и съответно профилактира свързаните с ПМ усложнения.

В обсервационните проучвания при болни след РФА при ПМ се отчита намаляване на нивата на емболични инсулти, деменция, сърдечна недостатъчност и смъртност ^(1, 2). От друга страна, в мета-

анализи на контролирани рандомизирани проучвания не се отчита подобен благоприятен ефект върху свързаните с ПМ коморбидности ⁽³⁾.

Разминаването в резултатите на обсервационните и рандомизирани проучвания се отнася и до едно от най-честите усложнения на ПМ – инсулта, като не малка част от инцидентите са свързани със самата процедура.

Досега, основните усилия са насочени за профилактика на инсулта след процедурата, докато все по-налагаща се тенденция е профилактиката да обхваща пре- и перипроцедурния риск, за да се постигне наистина съществено намаление на мозъчносъдовите инциденти и на последващите деменция и когнитивен дефицит.

При РФА инсултът се приема за рядко усложнение, но има данни, че честотата му може да достигне 2% ^(4, 5). Повлияването на риска за инсулт при РФА изисква прилагане на антикоагулация преди и по време на процедурата.

Най-широко е застъпена стратегията за перипроцедурна антикоагулация с

heparin с таргетно активирано време на съсирване (ACT) >300 sec. Счита се, че тези нива намаляват риска за тромбобразуване, като по-интензивна антикоагулация се налага при хора със спонтанен ехоконтраст в ляво предсърдие ⁽⁶⁾.

В анализ на препроцедурната антикоагулация с warfarin и потенциалните й ползи за намаляване на случаите на инсулт са разгледани девет проучвания, в които аблацията е осъществена при терапевтични стойности на антикоагулация (изразена в международно нормализирано ниво - INR).

Резултатите показват значимо намаляване на риска за инсулт (ниво на вероятност – OR 0.10; 95% доверителен интервал (CI) 0.05–0.23; p<0.001) при продължаване на приема на warfarin перипроцедурно, в сравнение с прекъсването му ⁽⁷⁾.

В рандомизирано проспективно проучване се установява, че дори краткото прекъсване на антикоагуланта – за 2-3 дни, се свързва с повишена вероятност за тромбемболизъм перипроцедурно (OR

13; 95% CI 3.1–55.6; $p < 0.001$), без да се намалява рискът за кървене⁽⁸⁾.

В последните години има все повече данни, че DOAC подобряват дългосрочните резултати в сравнение с warfarin при болни с ПМ, редуцирайки честотата на тромбемболичните инсулти и интракраниалните хеморагии.

В мета-анализ на шест рандомизирани проучвания, сравняващи стратегии за РФА при ПМ без прекъсване на антикоагулацията с DOAC или warfarin, са анализирани почти 2000 случая. Пациентите са третирани с rivaroxaban, apixaban или dabigatran и контроли с warfarin.

Резултатите не показват разлика що се отнася до риска за инсулт или транзиторна исхемична атака – ТИА (OR 1.0; 95% CI 0.23–4.40; $p = 1.0$), субклиничните мозъчни инциденти (OR 1.09; 95% CI 0.67–1.75; $p = 0.74$) или значимо кървене (OR 1.01; 95% CI 0.78–1.31; $p = 0.9$)⁽⁹⁾.

Емболичната профилактика с DOAC без перипроцедурно прекъсване при РФА при ПМ, до този момент не намира широко приложение поради редица причини⁽¹⁰⁾:

- рандомизираните проучвания са проведени във високоспециализирани центрове, в които общото ниво на усложнения е значително по-ниско от средното, докато в клиниките с по-малко опит нивата на инсулти и кървене са по-високи, поради по-малък опит с процедурата

- опасения от хеморагични усложнения, поради невъзможност за навременно набавяне на антидоти за DOAC – dabigatran (idarucizumab) и apixaban/rivaroxaban (рекомбинантен фактор Ха, andexanet alpha), както и високата им цена

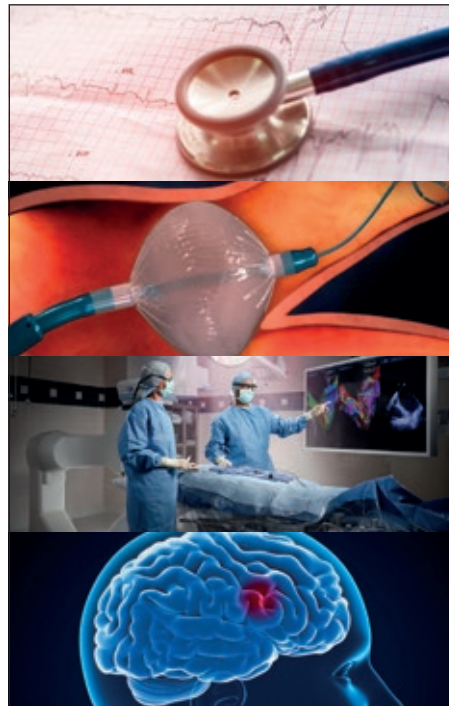
- резервираност на операторите за провеждане на процедура при непрекъснат прием на DOAC, поради потенциалната необходимост от спешна хирургия при усложнения

От друга страна, някои автори допускат, че кратковременното прекъсване на профилактиката с DOAC би могло да минимизира риска за фатално кървене, без да повиши опасността за тромбемболичен инцидент, както това се наблюдава при прекъсване на приема на warfarin, но доскоро липсваха данни от рандомизирани студии, които да съпоставят този подход с непрекъснатия перипроцедурен прием на DOAC⁽⁸⁾.

Наскоро, в European Heart Journal за първи път бяха публикувани резултати

от проспективно рандомизирано проучване⁽¹¹⁾, сравняващо пациенти подложени на РФА ($n = 326$), разделени в група с 24-часово прекъсване на прием на DOAC и такива с продължаваща перипроцедурна антикоагулация.

Използван е един модел аблационен катетър с мощност 30–35 W за всички процедури, а достъпът е избиран от оператора. По време на аблацията е приложен i.v. heparin, с таргетно АСТ между 350 и 400 sec.



Болните с прекъсване на антикоагулацията са имали нужда от по-висока доза за heparin за постигане на желаното АСТ. Допълнително, при персистиращо ПМ, в групата с 24-часова пауза на приема на DOAC, е прилаган епохарин 1 mg/kg.

Резултатите показват ниско ниво на усложнения общо за изследваната популация, без статистически значими разлики между двата подхода за перипроцедурно приложение на DOAC. Не са регистрирани инсулти в нито една от групите.

Има три случая на перикардна тампонада, като два са в рамото с прекъснатата антикоагулация, като всички са третирани посредством перкутанен дренаж и не се е наложила хирургична намеса.

При един болен от всяка група са регистрирани перикардни изливи, които са проследени, без да се наложи интервенция. Не са установени локални хематоми или други малки хеморагични усложнения.

Изводите от това проучване са ограничени от малката група изследвани и изключително ниското ниво на усложнения.

В центровете с голям опит в аблацията за ПМ, честотата на хеморагични усложнения варира между 0.2 и 5% а мозъчно-съдовите емболии са около 0.2%⁽⁴⁾.

Също в проучването COMPARE, включващо 1584 човека и сравняващо непрекъснат прием на warfarin с перипроцедурно прекъсване, честотата на перикардна тампонада е 1.9 и 0.6%, съответно, а инсултите са 1.9%⁽⁸⁾.

Въпреки ограниченията на проучването, то показва, че приложението на DOAC преди РФА при ПМ е с ниско ниво на риск както за емболични, така и за хеморагични усложнения.

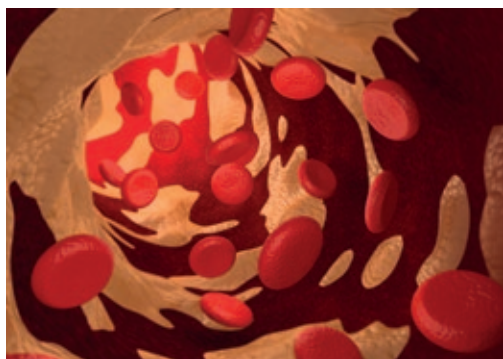
От значение, както за клиничната практика, така и за бъдещи изследвания, е липсата на каквато и да е тенденция за увеличаване на емболичните инциденти при прекъсване на приема на DOAC за едно денонощие перипроцедурно.

Използвани съкращения:

COMPARE – Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation

Използвани източници:

1. Bunch T, Crandall B, Weiss J, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:839–845 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x>
2. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J* 2016; 37:2478–2487 <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw087>
3. Siontis K, Ioannidis J, Katritsis G, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of quality of life, morbidity, and mortality. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2:170–180 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405500X15003667?via=ihI
4. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14:e275–e444 [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271\(17\)30590-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547-5271(17)30590-8)
5. Aldhoo B, Wichterle D, Peichl P, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre with the use of intracardiac echocardiography. *Europace* 2013; 15:24–32 <https://academic.oup.com/eurpace/article/15/1/24/529925>
6. Ren F, Marchlinski F, Callans D, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:474–477 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1540-8167.2005.40465.x>
7. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circulation Arrhythmia Electrophysiol* 2012; 5:302–311 https://ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCEP.111.964916?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr:pub%3dpubmed
8. Di Biase L, Burkhardt J, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014; 129:2638–2644 https://ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr:pub%3dpubmed
9. Zhao Y, Lu Y, Qin Y. A meta-analysis of randomized controlled trials of uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Intern J Cardiol* 2018; 270:167–171 [https://internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(18\)32747-5/fulltext](https://internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(18)32747-5/fulltext)
10. Tripathi B, Arora S, Kumar V, et al. Temporal trends of in-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States: an update from Nationwide Inpatient Sample database (2011–2014). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29:715–724 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jce.13471>
11. Yu H, Shim J, Park J, et al. When is it appropriate to stop non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before catheter ablation of atrial fibrillation? A multicentre prospective randomized study. *Eur Heart J* 2019; 40:1531–1537 <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/40/19/1531/5263768?redirectedFrom=fulltext>



EZETIMIBE И ROSUVASTATIN В КОМБИНАЦИЯ ЗА ПОСТИГАНЕ НА ПРИЦЕЛНИТЕ НИВА НА ХОЛЕСТЕРОЛА

Последните препоръки за поведение при дислипидемия поставиха много по-ниски прицелни нива за холестерола в липопротеинесни скапълност (LDL-C), при пациентите с много висок, висок и умерен сърдечносъдов риск ⁽¹⁾.

Новите таргети на лечението са: LDL-C <1.4 mmol/l и редукция над 50% от изходните стойности за пациентите с много висок риск. При болните с висок риск LDL-C трябва да се понижи до <1.8 mmol/l и с повече от 50% от изходната стойност. При умерен риск се цели редукция на LDL-C <2.6 mmol/l, а при нисък – препоръките остават без промяна <3 mmol/l.

Първата стъпка в алгоритъма на антилипемичната терапия е промяна на начина на живот и хранене. Следващата стъпка е инициране на терапия с високо-интензивен статин, титриран до най-високата поносима доза.

Много често първоначалните мерки не са достатъчни, за да се достигнат желаните нива на LDL-C. Това налага да се използва комбинирана антилипемична терапия с добавяне на ezetimibe.

Механизъм на действие на ezetimibe

Циркулиращите плазмени нива на холестерол идват от два основни източника: синтез от черния дроб и абсорбция на приетия с храната и намиращия се в жлъчния сок холестерол, основно в дуоденума и проксималния йеюну. От холестерола, който навлиза в интестиналния лумен, около една четвърт се доставя от храната, а останалите три четвърти - от жлъчния сок ⁽²⁾.

Езетимиб инхибира интестиналната холестеролова абсорбция, блокирайки селективно NPC1L1 протеина в йеюнуа и не позволява на интестиналните луменни мицели да навлязат в ентероцита ⁽³⁾.

Редуцирайки ентероцитната холестеролова абсорбция, формирането и секрецията на хиломикрони, както и обратния транспорт на холестерол от жлъчния сок, ezetimibe намалява чернодробните запаси от холестерол и увеличава експресията на LDL рецептора на повърхността на хепатоцитите, което от своя страна води до понижението на серумните нива на LDL-C.

След като се метаболизира чрез глюкоронидация в тънките черва и черния дроб, ezetimibe се екскретира в жлъчката и обратно в интестиналния лумен, където отново може да инхибира NPC1L1 протеина ⁽⁴⁾. Този ентеро-хепатален кръговрат позволява на ezetimibe да има дълъг полуживот (22 часа).

Комбинацията на статин с ezetimibe – адитивно и синергично действие

Приемът на статин намалява значително стойностите на LDL-C с 35-60%, в зависимост от използвания медикамент и приложената доза. Инхибирането на холестероловия синтез в черния дроб от този клас медикаменти води до компенсаторно увеличаване на експресията на LDL рецепторите, повишено поемане на LDL-C от черния дроб, както и увеличение на интестиналната холестеролова абсорбция ⁽⁵⁾.

От друга страна, лечението с ezetimibe, като монотерапия, индуцира чернодробния синтез на холестерол. В резултат на тези компенсаторни ефекти, комбинираното лечение на хиперхолестеролемията със статини и ezetimibe води до адитивни ефекти при понижението на серумните стойности на LDL-C ⁽⁶⁾.

В клинични проучвания, монотерапията с ezetimibe 10 mg дневно понижава нивото на LDL-C с 15-22%, а до-

бавянето на ezetimibe към статин води до допълнително намаление на LDL-C с 21-27%.

Мета-анализ на 27 клинични проучвания с повече от 21 000 участници, рандомизирани на ezetimibe 10 mg дневно към статин или на самостоятелна терапия със статин, и проследени девет седмици показва, че комбинираната терапия понижава значително повече (с 15%) стойностите на LDL-C в сравнение с монотерапията ⁽⁷⁾.

Значимо намаляват стойностите и на С-реактивния протеин (CRP). Съществено по-голям процент пациенти достигат до прицелните стойности на LDL-C при добавяне на ezetimibe към терапията със статин.

Клинична ефикасност на комбинацията ezetimibe + rosuvastatin

Rosuvastatin притежава най-мощната липидопонижаваща активност в сравнение с останалите представители на този клас и, поради това, е логично при търсене на допълнителна ефективност за понижението на LDL-C, именно rosuvastatin да бъде комбиниран с ezetimibe.

Такава е целта на проучването EXPLORER*: да сравни ефикасността и сигурността на максимална доза от най-ефективния статин (rosuvastatin 40 mg) самостоятелно или в комбинация с ezetimibe 10 mg за шест седмици при 469 високорискови пациенти с дислипидемия ⁽⁸⁾.

В края на този период 94% от болните на комбинирана терапия постигат LDL-C <2.5 mmol/l в сравнение с 79% от тези на монотерапия със статин (p <0.001). Оптималната прицелна стойност за LDL-C (<1.8 mmol/l) се достига в 80% от случаите на фо-

 **CO-ROSWERA®**
филмирани таблетки rosuvastatin/ezetimibe
10/10 mg и 20/10 mg



ДРЪЖТЕ ХОЛЕСТЕРОЛА НА КАИШКА



ИАЛ - 15651/22.04.2020

По лекарско предписание.

Подробна информация за лекарствените продукти може да намерите на сайта на ИАЛ: www.bda.bg

Денонощен телефон за лекарствена безопасност: 02 962 34 50

КРКА България ЕООД

София 1766, ул. Бизнес парк №1, сграда 5, вход А, етаж-партер, info.bg@krka.biz



на на комбинирана терапия ezetimibe + rosuvastatin в сравнение с 35% при прием на rosuvastatin ($p < 0.001$).

По-малко, фармакодинамично проучване с 40 участници, установява, че комбинацията от ezetimibe 10 mg + rosuvastatin 10 mg, води до по-голямо понижение в стойностите на LDL-C в сравнение с ezetimibe 10 mg, rosuvastatin 10 mg и с плацебо⁽⁹⁾.

Когато пациенти приемат ниска доза мощен статин, например rosuvastatin 5 или 10 mg, а е необходимо допълнително понижение на стойностите на LDL-C, но лекарят не желае да повишава допълнително дозата на статина, например поради непоносимост от страна на болния, тогава добавянето на езетимиб ни предоставя необходимото решение на проблема.

Подобен е дизайнът на проучването АСТЕ* – в него при 440 участници с умерено висок или висок сърдечно-съдов риск е сравнена ефикасността и сигурността от добавяне на ezetimibe 10 mg към стабилна терапия с rosuvastatin спрямо титрирането на rosuvastatin от 5 на 10 mg или от 10 на 20 mg⁽¹⁰⁾. Проследяването е шест седмици.

Анализът на данните показва, че добавянето на ezetimibe към rosuvastatin 5 mg или 10 mg понижава LDL-C с 21%, докато удвояването на дозата на rosuvastatin до 10 mg или до 20 mg редуцира LDL-C с 5.7% ($p < 0.001$).

Освен това ezetimibe + rosuvastatin 5 mg намалява стойностите на LDL-C в по-голяма степен в сравнение с rosuvastatin 10 mg ($p < 0.001$), а комбинацията ezetimibe + rosuvastatin 10 mg има по-мощен антилипемичен ефект от rosuvastatin 20 mg ($p < 0.001$).

Сигурност на комбинираната липидопонижаваща терапия

През 2018 година American Heart Association (АНА) публикува становище, че предимствата от приложението на статини надхвърля значително рисковете за нежелани лекарствени ефекти⁽¹¹⁾.

Като нежелана лекарствена реакция най-често се наблюдава мускулната симптоматика – миопатия, дефинирана като необяснима мускулна болка или слабост, съпроводени с повишение на

креатин киназата (СК) повече от 10 пъти над горната граница на нормата⁽¹²⁾.

Според данните от двойно-слепи, рандомизирани и контролирани проучвания, честотата на миопатия се повишава при прием на статини едва с един процент спрямо плацебо. Рискът за индуцирана от статините миопатия (включително рабдомиолиза) е по-малко от 0.1% за максимално препоръчаните дозировки⁽¹²⁾.

Според експертите, рискът за индуциран от статините захарен диабет тип 2 (ЗД2) е около 0.2% годишно, като това зависи в голяма степен от подлежащите рискови фактори и е по-висок при хора с предиабет или метаболитен синдром⁽¹²⁾. В тези групи ползите от приложение на статини многократно надвишават рисковете от новопоявил се ЗД2.

Дозо-зависимото асимптомно повишение на трансаминазите повече от три пъти над горната референтна граница е около 1:100 в клинични проучвания. Тези промени обикновено са преходни и не са свързани с белези и симптоми на чернодробно заболяване⁽¹²⁾.

С изключение на хеморагичния инсулт, новодиагностициран ЗД2 и някои случаи на автоимунен некротизиращ миозит, които се срещат изключително рядко, нежеланите лекарствени реакции от лечението със статини отзвучават след преустановяване на приема им⁽¹²⁾.

В публикувания през 2016 година системен обзор на рандомизирани клинични проучвания, обхващащ 2440 пациенти, се анализират данните за появата на нежелани лекарствени реакции с добавянето на ezetimibe⁽¹³⁾.

Установява се, че ezetimibe не повлиява нивата на глюкоза на гладно, нито на гликирания хемоглобин, като в сравнение с високодозирана статинова монотерапия, при комбинирано приложение на статин и ezetimibe се наблюдава благоприятно повлияване на глюкозната метаболитизъм. Отделно, случаите на миалгия са по-редки при хората, които са били на комбинирано липидопонижаващо лечение.

Използвани съкращения:

EXPLORER - EXamination of Potential Lipidmodifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone
ACTE - Efficacy and Safety of Ezetimibe Added On to Rosuvastatin Versus Up Titration of Rosuvastatin in Hypercholesterolemic Patients at Risk for Coronary Heart Disease

Използвани източници:

1. Mach F., Baigent C., Catapano A. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce

Изводите за клиничната практика:

- При значителна част от пациентите с дислипидемия постигането на прицелните стойности на LDL-C не е възможно на фона на монотерапия със статин
- Благодарение на своя механизъм на действие, ezetimibe допълва и засилва ефектите на статините върху липидния метаболизъм и съдейства за допълнително понижение на LDL-C
- Комбинираната антилипемична терапия ezetimibe и rosuvastatin позволява на по-голям брой пациенти да достигнат до прицелните стойности за LDL-C
- Добавянето на ezetimibe към терапия със стабилна доза rosuvastatin е по-ефективно по отношение на понижението на LDL-C в сравнение с удвояване на дозата на rosuvastatin
- Комбинацията ezetimibe и rosuvastatin е сигурна, с много редки изяви на нежелани лекарствени реакции, като има данни, че добавянето на ezetimibe допълнително подобрява поносимостта към терапията

cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal 2020; 41 (1):111-188 <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>

2. Davis H., Basso F., Hoos L. et al. Cholesterol homeostasis by the intestine: lessons from Niemann-Pick C1 Like 1 [NPC1L1] Atheroscler Suppl. 2008; 9:77-81 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567568808703106

3. Davis H., Tershakovec A., Tomassini J. et al. Intestinal sterol transporters and cholesterol absorption inhibition. Curr Opin Lipidol. 2011; 22(6):467-78 <http://journals.lww.com/co-lipidology/pages/articleviewer.aspx?year=2011&issue=12000&article=00006&type=abstract>

4. Temel R., Tang W., Ma Y. et al. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. J Clin Invest. 2007; 117(7):1968-78 www.jci.org/articles/view/30060

5. Phan B., DaySpring T., Toth P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 415-427 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402055/

6. Guyton J. Combination regimens with statin, niacin, and intestinally active LDL-lowering drugs: alternatives to high-dose statin therapy? Curr Opin Lipidol. 2010; 21(4):372-7 <http://journals.lww.com/co-lipidology/pages/articleviewer.aspx?year=2010&issue=08000&article=00014&type=abstract>

7. Morrone D., Weintraub W., Toth P. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. Atherosclerosis. 2012; 223(2):251-61 [www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(12\)00130-X/abstract](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(12)00130-X/abstract)

8. Ballantyne C., Weiss R., Moccetti T. et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). Am J Cardiol 2007; 99:673-680 [www.ajconline.org/article/S0002-9149\(07\)28066-2902271-5/abstract](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(07)28066-2902271-5/abstract)

9. Kosoglou T., Statkevich P., Yang B. et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin. 2004; 20 (8):1185-1195 www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079904125004213

10. Bays H., Davidson M., Massaad R. et al. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011; 108:523-530 [www.ajconline.org/article/S0002-9149\(11\)2901412-3/abstract](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(11)2901412-3/abstract)

11. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, December 2018 www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/ATV.0000000000000703

12. Saxon D., Eckel R. Statin intolerance: a literature review and management strategies. Prog Cardiovasc Dis. 2016;59(2):153-164. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062016300731>

13. Wu H., Shang H., Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine. 2018; 60(2):229-239. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-018-1541-4>



СТРЕС ЕХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ КЛАПНИ ПРОТЕЗИ

При пациенти с аортна или митрална клапни протези и леко до умерено увеличение на транспротезните градиенти в покой, провеждането на стрес ехокардиография с физическо усилие е от полза за потвърждаване на:

1. Наличието на значима протезна клапна стеноза или пациент-протезно несъответствие

2. Симптоматичния статус

При болните с аортна или митрална клапни протези и нисък дебит, с малка ефективна клапна площ в покой или променен Доплеров индекс на скоростта, провеждането на стрес ехокардиография с ниска доза dobutamine е от полза за диференциране на истински значимата протезна дисфункция или пациент-протезно несъответствие спрямо псевдо дисфункцията.

При симптомни пациенти след митрална клапна анулопластика, с леко повишение на трансмитралните градиенти в покой, провеждането на стрес ехокардиография с физическо натоварване или dobutamine е от полза за потвърждаване на наличието на функционална митрална стеноза.

Стрес ехокардиография след аортно и митрално клапно протезиране

Стрес ехокардиография е ценен метод за оценка на хемодинамичната функция на протезираната клапа и може да е от полза тогава, когато има разминаване между оплакванията на пациента и хемодинамиката на клапната протеза.

За болните без, с леки или с атипични симптоми, предпочитаният метод е стрес ехокардиография с физическо натоварване, като се използва протокол с бавно покачва-

не на натоварването на велоергометър, с изобразяване в полу-лежачо положение ⁽¹⁾. Стрес ехокардиография с ниска доза (до 20 mcg/kg/min) dobutamine се използва са пациентите с умерено силни или изразени симптоми.

Отчитайки факта, че повечето клапни протези с нормална функция предизвикват някаква степен на стеноза, стойностите в покой на транспротезната максимална скорост и среден градиент се припокриват значително за протезите със запазена и с нарушена функция ⁽²⁾.

Независимо от това, с увеличаването на дебита по време на стрес ехокардиография с физическо натоварване или с dobutamine, при пациентите със значима протезна стеноза или пациент-протезно несъответствие ще се наблюдава значително увеличение на транспротезните градиенти, често съчетано с развитието на пулмонална хипертония, симптоми и нарушен физически капацитет.

От друга страна, при болните с нормална функция на клапната протеза или с двупластинкова механична клапа с локализирано повишение на градиентите през централния отвор ще се регистрира само минимално повишение на трансклапните градиенти по време на стрес ехокардиография ⁽¹⁾.

Стрес ехокардиографията с физическо натоварване или с dobutamine може да е от полза за потвърждаване на наличието на хемодинамично значима стеноза на клапната протеза или на пациент-протезно несъответствие при болни с леко до умерено повишени транспротезни градиенти в покой: между 20 и 40 mmHg на аортна позиция и между 5 и 10 mmHg на митрална позиция.

Диспропорционалното повишение на трансклапните градиенти (>20 mmHg на аортна протеза или >10 mmHg за митрална протеза) обикновено показва значима стеноза на клапната протеза (поради калцификация или разрастване на панус) или пациент-протезно несъответствие, особено тогава, когато е свързано със съпътстващо повишение на систолното налягане в артерия пулмоналис (>60 mmHg) ⁽³⁾.

Обикновено, по-високи транспротезни градиенти в покой и по време на стрес се регистрират при по-малките (<=21 mm за аортна позиция и <=25 mm за митрална позиция) и при несъответните на телесната повърхност на пациента протези ⁽⁴⁾.

Потенциално ограничение на стрес ехокардиографията в такава ситуация е интерференцията на протезния материал с Доплеровия сигнал. Това може да доведе до спектрални Доплерови артефакти, които ограничават точността на измерване на транспротезните градиенти, особено по време на физическо натоварване.

Както при нативната аортна стеноза с нисък дебит и нисък градиент, стрес ехокардиография с ниска доза dobutamine може да е от полза за диференциране на истинска от псевдо стеноза или несъответствие при пациенти с клапни протези и нисък дебит, свързан или не с понижена фракция на изтласкване на лява камера.

В случаите с псевдо стеноза/несъответствие трансклапният дебит в покой, а от там и силите, приложени върху пластинките на протеза, са прекалено слаби, за да ги отворят напълно.

Измерването на нисък градиент едновременно с малък ефективен клапен отвор (EOA) (EOA <1.0 cm²

или ЕОА < нормалната референтна стойност – 2 стандартни отклонения), малък индексирания ефективен клапен отвор ($<0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ на аортна позиция и $<1.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ на митрална позиция) и/или променен Доплеров индекс на скоростта (<0.35 на аортна позиция и >2.2 на митрална позиция) трябва да изостри вниманието на клинициста и да подтикне към по-нататъшни изследвания.

При стрес ехокардиография с dobutamine, пациентите с псевдо високостепенна аортна стеноза показват значително повишение на ефективния клапен отвор и липса на или минимално нарастване на градиентите с увеличаване на дебита.

От друга страна, при истинска стеноза или пациент-протезно несъответствие се наблюдава липса на или малко нарастване на ефективния клапен отвор, изразено повишение на градиентите и обикновено изява на индиректни белези (левокамерна дисфункция, изразено увеличение на систолното налягане в артерия пулмоналис) и симптоми ⁽³⁾.

Болните с изолирано пациент-протезно несъответствие (без съпътстваща придобита стеноза) обикновено имат максимална ефективна клапна площ по време на стрес, която е близка до нормалните референтни стойности за ефективната клапна площ на имплантирания модел и размер протеза ⁽²⁾.

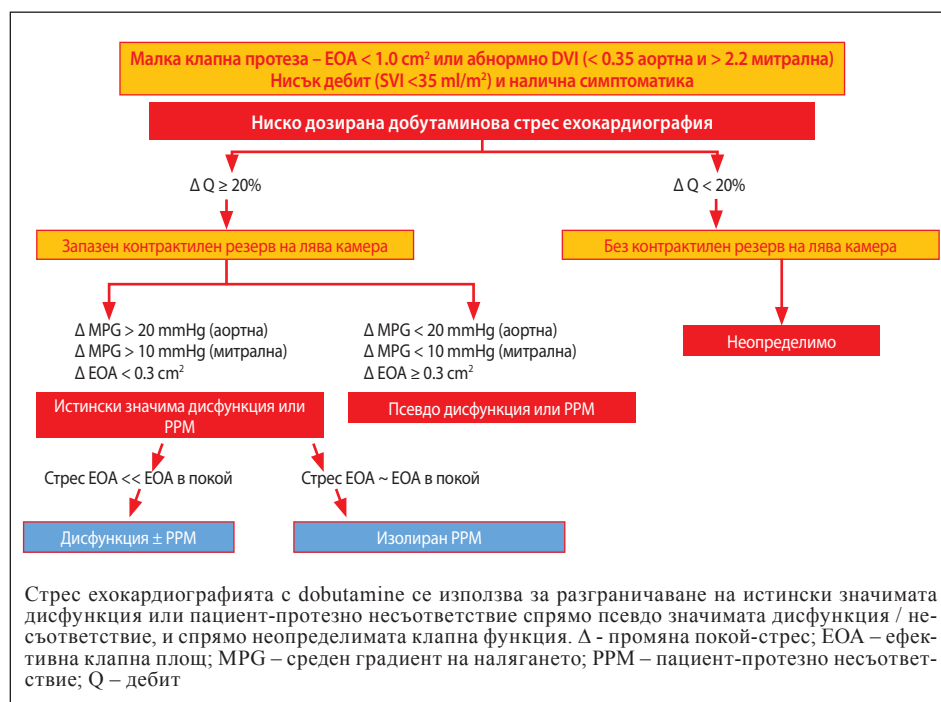
Пациентите със стеноза имат максимална ефективна клапна площ при стрес, която е съществено по-малка от нормалната референтна стойност (Фигура 1).

Стрес ехокардиография след ринг-пластика на митрална клапа

При пациентите с исхемична митрална регургитация, рестриктивната митрална анулопластика може да създаде някаква степен на функционална митрална стеноза ⁽⁵⁾. Подобно нарушение може да се наблюдава и при болни с дегенеративна митрална инсуфициенция след пластика на митралната клапа, особено в случаите, в които се използва анулопластика със затворен ринг ⁽⁶⁾.

По литературни данни, до 50% от

Фигура 1. Оценка на функцията на аортна и митрална клапна протеза при пациенти с нисък дебит



пациентите след митрална анулопластика имат някаква степен на функционална митрална стеноза и това хемодинамично нарушение е свързано с по-високо систолно налягане в артерия пулмоналис, по-лош функционален капацитет и нарушено качество на живот ^(5, 6).

Ехокардиографската Доплерова оценка на хемодинамиката на митралната клапа и систолното налягане в артерия пулмоналис в покой могат значително да подценят честотата на срещане и тежестта на функционалната митрална стеноза след митрална клапна анулопластика, тъй като голяма част от тези болни имат редуциран митрален кръвоток ^(5, 7).

Персистирането на левокамерна систолна дисфункция се среща при по-голямата част от пациентите след пластика на митрална клапа по повод на исхемична митрална инсуфициенция и те обикновено имат нисък дебит след операция.

Терапията с бета-блокери в тези случаи удължава диастолата и намалява трансклапния дебит за даден ударен обем, смекчавайки влиянието на една значима функционална митрална стеноза ⁽⁷⁾.

Стрес ехокардиографията с физическо натоварване или с dobutamine

може да е от полза, за да разкрие наличието на функционална митрална стеноза при болни след пластика на митралната клапа. Тестът е показан в случаите, когато средният градиент през митралната клапа в покой е $>3 \text{ mmHg}$, с персистиране или рецидив на симптомите след хирургия.

Абсолютното повишение на средния трансмитрален градиент $\geq 7 \text{ mmHg}$ със съпътстващо увеличение на систолното налягане в артерия пулмоналис при максимално натоварване $\geq 50 \text{ mmHg}$ предполага наличието на функционална митрална стеноза ^(5, 6, 7).

Доц. д-р Яна СИМОВА
Аджибадем Сити Клиник
Сърдечносъдов център –
Университетска болница, София

Използвани източници:

1. Lancellotti P, Pellikka P, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2016; 17 (11):1191-1229
2. Galderisi M., Cardim N., D'Andrea A. et al. The multimodality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:353
3. Cotrim C., Almeida A., Miranda R. et al. Stress-induced intraventricular gradients in symptomatic athletes during upright exercise continuous wave Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2010;106: 1808-12
4. Dehnert C., Grunig E., Mereles D. et al. Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude. *Eur Respir J* 2005; 25:545-51
5. Hawkeswood J. et al. The pre-participation evaluation for athletes with disability. *Int J Sports PhysTher.* 2014; 9(1): 103-115
6. Theisen D. Cardiovascular determinants of exercise capacity in the Paralympic athlete with spinal cord injury. *Experimental Physiology* 2012; 97 (3):319-324
7. Oliveira J., Monteiro M., Fatima A. et al. Athlete's heart in elite disabled athletes. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 69(6):385-8

Philips Lumify



Десетилетия на опит и иновации в разработката на ултразвукови трансдюсери, въплътени във Вашето умно устройство. Lumify Ви помага да вземате бързи и информативни решения.

Той е там, където сте и Вие.

innovation ✦ you



s&t

С&Т България ЕООД
бул. Искърско шосе 7 Търговски център Европа, сграда 6 1528 София, България
Телефон: +359 2 965 17 00 Факс: +359 2 975 16 00 e-mail: snt@snt.bg www.snt.bg

Authorized distributor

PHILIPS



ВИРТУАЛНИ НАУЧНИ СЕСИИ НА АМЕРИКАНСКИЯ КАРДИОЛОГИЧЕН КОЛЕЖ ПО ВРЕМЕ НА ПАНДЕМИЯ

За първи път Научните сесии на Американския кардиологичен колеж (ACC), съвместно със Световния конгрес по кардиология (WCC), се провеждаха тази година от 28-ми до 30-ти март изцяло виртуално ⁽¹⁾.

Причина за този прецедент стана обявената от Световната здравна организация (СЗО) пандемия от корона-вирусна инфекция – COVID-19. Чест на организаторите е фактът, че още в първите месеци на пандемията, на фона на глобална несигурност и страх, не отмениха, нито отложиха конгреса, а успяха да го преобразуват във виртуален формат, за да не прекъснат научното развитие на кардиологията. ACC/WCC 2020 ще доведе и до тласък в провеждането на все повече он-лайн медицински събития в реално време.

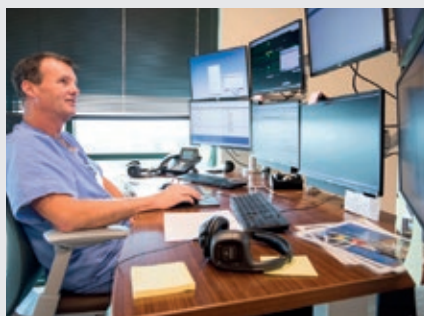
Артериална хипертония

Наблюдава се драматично **нарастване на смъртните случаи, свързани с артериална хипертония (АХ)** в САЩ между 2007 и 2017 година, според доклад на центъра по контрол и превенция на заболяванията (CDC), публикуван едновременно с конгреса на ACC/WCC, в Journal of the American College of Cardiology ⁽²⁾.

В доклада се отбелязва, че смъртни случаи в резултат на сърдечносъдови заболявания (ССЗ) намаляват през последните 20 години, основно в резултат на въвеждане на статини за лечение на дислипидемия и на стентове за интервенционално лечение на исхемичната болест на сърцето (ИБС).

Но от 2011 година степента на понижение на сърдечносъдовата смъртност се забавя. Допринасящи фактори за това са увеличаване на смъртните случаи в резултат на сърдечна недос-

Виртуалната реалност в медицината



татъчност (СН) и АХ – последните засягат всички възрастови групи и двата пола. Смъртността, свързана с АХ, нараства от 18.3 на 100 000 през 2007 година до 23 на 100 000 през 2017 година ($p < 0.001$).

Зависимостта остава валидна за градските и за селските райони, но нарастването е по-стръмно в градските области – 72% увеличение за десетилетие, в сравнение със селските – 20%. Възможно е тези резултати да са в следствие на повишеното преобладаване на диабет тип 2 и затлъстяване, както и на застаряване на населението.

Таргетно систолно артериално налягане (САН) между 120 и 130 mmHg се оказва най-доброто решение за пациентите със СН при запазена фракция на изтласкване (ФИ) на лява камера (ЛК) (HFpEF) – в този диапазон честотата на нежелани сърдечносъдови и бъбречни събития е най-ниска, според нов анализ на ключовото проучване PARAGON-HF*, публикуван и в Journal of the American College of Cardiology ⁽³⁾.

Освен това, ползите от медикамента sacubitril/valsartan (Entresto, Novartis) в HFpEF популацията се оказват независими от антихипертензивния му ефект. Sacubitril/valsartan е първият и единствен към момента представител на класа ангиотензин-рецепторен не-прилизинов инхибитор (ARNI), като други доказани за медикамента ефекти, с които би могъл да повлияе прогнозата в тази група, са подобрението в предсърдното ремоделиране, повишение на натриуретичните пептиди и усилване на миокардната релаксация.

За разлика от HFpEF, където до момента няма доказано ефективно лечение, sacubitril/valsartan има клас I

препоръки за приложение при СН с понижена ФИ на ЛК (HFpEF), благодарение на доказаното за медикамента значително понижение на сърдечносъдовата смъртност, хоспитализациите по повод СН и общата смъртност спрямо enalapril.

PARAGON-HF включва 4822 участници със симптомна HFpEF, рандомизирани на sacubitril/valsartan 97/103 mg двукратно дневно или на valsartan 160 mg двукратно дневно. След среден период на проследяване от 35 месеца, първичната крайна цел – хоспитализации по повод на СН и сърдечносъдова смъртност – се наблюдава с честота 12.8 събития на 100 пациенто-години в sacubitril/valsartan групата и 14.6 на 100 пациенто-години във valsartan групата, при 13% относително намаление на риска с гранична статистическа значимост ($p = 0.059$).

Sacubitril/valsartan показва съществени ползи в някои предварително зададени вторични крайни цели, като влошаването на бърбечната функция, промяната във функционалния клас (ФК) по NYHA и качеството на живот.

Жените, които са 52% от участниците, показват по-големи ползи от sacubitril/valsartan в сравнение с мъжете – 27% относително понижение на риска за възникване на първичната крайна цел. Освен това, при близо половината от включените с ФИ от 45% до 57%, лечението със sacubitril/valsartan води до статистически значимо намаление на първичната крайна цел с 22% спрямо valsartan.

В новия анализ Scott Solomon и съвтори анализират резултатите на базата на изходното и постигнатото на фона на лечение САН, независимо от приложената терапия. Честотата на първичната крайна цел болни с HFpEF, оценена според различните стойности на САН, групирани в квартали, е била съответно: 15.2 събития на 100 пациенто-години при САН <120 mmHg, 11.4/100 пациенто-години при САН 120-129 mmHg, 12.2/100 пациенто-години при САН 130-139 mmHg и 15.6/100 пациенто-години при САН ≥ 140 mmHg.

След отчитане влиянието на пол, възраст, предсърдно мъждене (ПМ) и други фактори, в групата с постигнато САН от 120-129 mmHg резултатите остават най-добри. В сравнение с та-

зи група на оптимално САН, групите с непосредствено по-ниски и по-високи стойности на САН имат, съответно, 11% и 21% по-висока честота на първичната крайна цел, докато при САН ≥ 140 mmHg рискът се покачва съществено, с 56%.

Промяната в АН от изхода до 48-мата седмица не повлиява качеството на живот или високо-чувствителния тропонин Т, но всяко понижение на САН с 10 mmHg е свързано с 2.1% редукция на натриуретичния пептид (NT-proBNP). Sacubitril/valsartan понижава САН с 5.2 mmHg повече в сравнение с valsartan, независимо от изходното САН, като ефектът е по-изразен при жените, отколкото при мъжете.

При пациенти с **неконтролирана АХ, без антихипертензивна терапия, реналната денервация** понижава както амбулаторното, така и измереното в лекарски кабинет АН, показва резултатите от проучването SPYRAL HTN-OFF MED, като резултатите са публикувани едновременно в списание Lancet ⁽⁴⁾.

Участниците са 331 като условие за включване е да не приемат антихипертензивна терапия и да имат САН в лекарския кабинет между 150 и 180 mmHg и диастолно АН (ДАН) ≥ 90 mmHg. Освен това, 24-часовото амбулаторно измерване на АН (АМАН) трябва да показва САН между 140 и 170 mmHg.

Те са рандомизирани на денервация със Symplicity Spyral мултиелектроден катетър и Symplicity G3 радиочестотен генератор (Medtronic) или на sham процедура (контролна група, в която интервенцията не се осъществява, но инвазивна процедура има, така че пациентът не знае в кое рамо попада). Проследяването е три месеца, след което се инициира антихипертензивна терапия, ако САН е ≥ 140 mmHg.

Изходните стойности на АН са 163/101 mmHg в лекарски кабинет и 151/98 mmHg при АМАН. Първичната крайна цел е промяна в 24-часовите стойности на САН при АМАН и понижението е по-голямо след денервация (4.7 mmHg) в сравнение с контролите (0.6 mmHg), $p < 0.001$. Вторичната крайна цел е редукцията на САН в лекарския кабинет и тя също е по-изразена при денервация – 9.2 спрямо 2.5 mmHg, $p < 0.001$.

ДАН също показва по-изразено намаление в активната спрямо контролната група. Ефектът от денервацията е траен през денонощието, като персистира и през нощта. Резултатите остават значими в различни подгрупи, дефинирани според възраст, пол, индекс на телесна маса, пушене, захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) и раса.

Не са описани значими събития за безопасност през първия месец; до третия месец има една хоспитализация по повод хипертонична криза в денервационното рамо и един инсулт в контролната група. Авторите очакват резултатите от реналната денервация да са дори още по-добри в периода след първоначалните три месеца, според натрупания опит с тази процедура.

Дислипидемия

Icosapent ethyl (ethyl eicosapentaenoic acid - E-EPA) води до съществено понижение на сърдечносъдовите събития в проучването REDUCE-IT*, а нов предварително специфициран поданализ показва, че ползите са тясно свързани със серумните нива на ейкозапентаенова киселина (EPA) ⁽⁵⁾.

REDUCE-IT включва 8179 участници на лечение със статини, с контролиран холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) и персистиращо повишени триглицериди (ТГ), с установено ССЗ или със ЗД и поне един допълнителен риск фактор.

Основните резултати от проучването показват, че лечението с icosapent ethyl в доза 4 g дневно намалява честота на значимите нежелани сърдечносъдови събития (MACE) – сърдечносъдова смъртност, миокарден инфаркт (МИ), коронарна реваскуларизация или хоспитализация по повод на нестабилна стенокардия, с 25%, а комбинацията от сърдечносъдова смъртност, МИ и инсулт – с 26% спрямо плацебо, $p < 0.001$ за двете сравнения.

Това значимо понижение на сърдечносъдовите събития не би могло да бъде обяснено само с понижението на нивата на ТГ. Новият поданализ разглежда именно този проблем. Авторите установяват най-напред, че изходните нива на EPA са различни. След това намират, че приложението на icosapent ethyl повишава EPA стойностите близо пет пъти, което може да обясни по-голяма

част от наблюдаваните ползи, на фона на ограничена промяна в останалите биомаркери, включително и ТГ.

С увеличаване на стойностите на ЕРА намалява риска за настъпване на двете комбинирани крайни цели, както и самостоятелната честота на сърдечносъдовата смъртност, общата смъртност, МИ, инсулт, коронарна реваскуларизация, хоспитализация по повод нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт (ВСС), сърдечен арест, новопоявила се СН и хоспитализация по повод на такава ($p < 0.001$ за всички сравнения).

Резултатите остават валидни в подгрупите с установено ССЗ и със ЗД + рискови фактори. Авторите подчертават, че тези резултати са валидни само за конкретната, специфична формула на ЕРА. Други продукти с омега-3 мастни киселини съдържат смес от ЕРА и докозахексаенова киселина (DHA), а биологичните ефекти на ЕРА и DHA са различни, като тези на DHA вероятно негативират част от положителните ефекти на ЕРА.

При пациенти с **хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ФХ)** – рядко генетично състояние, характеризиращо се с мутация (загуба на функция) на гена на рецептора за LDL – alirocumab (Praluent; Sanofi/Regeneron) понижава LDL-C с около една трета от изходните стойности за 12 седмици. Това показва резултатите от проучването ODYSSEY HoFH⁽⁶⁾.

Участниците са 69, над 18-годишна възраст, с хомозиготна ФХ, на липидо-понижаваща терапия и/или афереза, и изходен LDL-C ≥ 1.8 mmol/l. Средната възраст е малко над 40 години, като повече от една трета вече имат анамнеза за ИБС. Те са рандомизирани на alirocumab 150 mg или на плацебо всеки две седмици за общо 12 седмици. След този период всички пациенти продължават на alirocumab за още 12 седмици.

Изходно повече от 95% от хората са на терапия със статини, повече от две трети – на ezetimibe, а още по 10-15% – на lomitapibe и на афереза. Въпреки тази терапия, изходните стойности на LDL-C са 7.63 mmol/l и 6.72 mmol/l в групите, разпределени на alirocumab и на плацебо, съответно.

След 12-седмично лечение болни-

те на alirocumab постигат 26.9% редукция на LDL-C, еквивалентно на понижение с 1.62 mmol/l, докато при тези на плацебо се установява повишение с 8.6% на стойностите на LDL-C или с 0.23 mmol/l (разлика между двете рамена -35.6%, $p < 0.0001$). Повече от една четвърт от лекуваните с alirocumab постигат поне 50% редукция на LDL-C, спрямо нито един в контролната група ($p = 0.0017$).

Останалите атерогенни липиди, като общ холестерол, аполипопротеин В и липопротеин (а), също се понижават на фона на alirocumab в сравнение с плацебо, с повече от 25% ($p < 0.0001$ за всички). Профилът на безопасност на alirocumab е добър – 44.4% от пациентите на активно лечение и 50% от тези на плацебо съобщават за странични ефекти, без данни за сериозни нежелани лекарствени реакции, смъртни случаи или преустановяване на лечението.

Evinacumab – инхибитор на ангиопоетин-подобния протеин 3 (ANGPTL3) – понижава нивата на LDL-C при пациенти с хомозиготна ФХ, независимо от LDL-рецепторната функция, при добър профил на безопасност.

Обикновено хомозиготната ФХ се причинява от мутация тип загуба на функция на LDL-рецептора. Затова стандартните липидопонижаващи медикаменти, като статини и пропротеин конвертаза субтилизин кексин тип 9 инхибиторите (PCSK9i), чийто основен ефект е увеличаване на броя на LDL-рецепторите, могат да не са достатъчно ефективни.

Evinacumab е изцяло човешко моноклонално антитяло, което инхибира ANGPTL3 и понижава LDL-C независимо от LDL-рецептора. Настоящото проучване от фаза 3 оценява ефикасността и безопасността на evinacumab при 65 участници с ФХ на възраст от поне 12 години, на максимално поносима липидо-понижаваща терапия, с LDL-C ≥ 1.8 mmol/l.

Те са рандомизирани 2:1 да получават evinacumab 15 mg/kg интравенозно на всеки четири седмици ($n = 43$) или на плацебо ($n = 22$). Заслепеното лечение продължава 24 седмици, след което всички пациенти получават evinacumab за още 24 седмици.

Лечението с evinacumab довежда

до бързо понижение на LDL-C още на втората седмица. На 24-тата седмица LDL-C се понижава с 47.1%, докато в контролната група той се повишава с 1.9%. Средната абсолютна редукция в стойностите на LDL-C на фона на лечение е с 3.4 mmol/l.

Проучването допълнително сравнява пациентите с минимална резидуална LDL-рецепторна активност, които не отговарят на терапия с PCSK9i, с тези с известна резидуална LDL-рецепторна активност. Оказва се, че редукция на LDL-C с evinacumab е сходна в двете подгрупи.

Странични ефекти се наблюдават при 81% от участниците в активната и при 66% от тези в контролната група. Няма регистрирани смъртни случаи, както и преустановяване на лечението. Заключение на авторите е, че evinacumab може да бъде ефективна терапевтична алтернатива за пациентите с ФХ, които остават с високи стойности на LDL-C, въпреки липидопонижаващата терапия.

Исхемична болест на сърцето

Анатомичната тежест на заболяването, а не тежестта на исхемията, предсказва риска за смъртност или МИ при четиригодишното проследяване в проучването ISCHEMIA*. Този нов анализ на проучването продължава да показва, че инвазивната стратегия няма предимства пред медикаментозната терапия, независимо от тежестта на заболяването и начина на оценяването ѝ – според анатомията или според степента на исхемия⁽⁷⁾.

Основните резултати от ISCHEMIA бяха представени миналата година и показаха, че реваскуларизацията няма предимства пред медикаментозната терапия за понижаване на честотата на сърдечносъдова смъртност, МИ, хоспитализации по повод нестабилна стенокардия, СН или сърдечен арест и това остава валидно във всички предварително специфицирани подгрупи, включително според тежестта на ИБС и степента на исхемия изходно.

Новият поданализ навлиза още по-дълбоко във въпроса за исхемията и анатомичната тежест, и отражение то им върху отделните компоненти на първичната крайна цел. Степента на

исхемията се определя от централната лаборатория по предварително специфицирани критерии. Анатомичната тежест се базира на модифицирания Duke прогностичен индекс (MDPI).

От участниците в ISCHEMIA, 1261 имат сбор от 6 (триклонова коронарна болест $\geq 70\%$ или двуклонова коронарна болест с проксимална стеноза на лява предна десцендентна артерия – LAD $\geq 70\%$), а 1027 имат сбор от 5 (двуклонова коронарна болест $\geq 70\%$ или триклонова коронарна болест $\geq 50\%$ или LAD с $\geq 70\%$ стеноза).

При използване на болните без или с лека исхемия като референтна група, не се установява връзка между тежестта на исхемия и общата смъртност, а зависимостта с МИ е с гранична статистическа значимост. Пациентите с анатомично по-леко засягане (при използване на MDPI като референтна група), обаче, са с по-нисък риск за обща смъртност и за МИ.

За всички три категории на исхемия и четири MDPI сборове, реваскуларизацията няма ползи пред медикаментозната терапия за редукция на честотата на първичната крайна цел, МИ или обща смъртност за период от 3.2 години.

Други данни от проучването ISCHEMIA **показват ключови разлики между мъжете и жените**, що се отнася тежестта на заболяването и симптомите, като при жените тежестта на стенокардията е по-голяма, въпреки по-малко изразената коронарна атеросклероза и по-леката степен на исхемия при тях ⁽⁸⁾.

В проучването 5179 участници са рандомизирани на стратегия с инвазивна коронарна артериография и при необходимост – реваскуларизация в добавка към оптимална медикаментозна терапия (ОМТ) или на самостоятелна ОМТ, след изключване с помощта на компютърно-томографска ангиография (СТА) на живото-застрашаваща стволова стеноза или на липса на обструктивна коронарна болест.

От скринираните хора, жените често от мъжете са с необструктивна коронарна болест при СТА (34% спрямо 11%, $p < 0.001$) и, съответно, те по-рядко са рандомизирани. Включените жени (1168) имат по-лека степен на исхемия според стрес тест с образ-

на диагностика, в сравнение с мъжете (4011). Въпреки това, при жените стенокардната симптоматика е по-тежка. В сравнение с 37% от мъжете, едва 27% от жените съобщават за липса на стенокардия през последния месец ($p < 0.001$).

Тези резултати предполагат, че при нежния пол има и други фактори, освен значимите епикардни коронарни стенози, които допринасят за тежестта на заболяването. Потенциални причини може да са повишената чувствителност на миокарда в риск, съпътстващата микроваскуларна болест и/или ендотелна дисфункция, както и повишеният психичен стрес при жените.

Перкутанната коронарна интервенция (PCI) и коронарната хирургия (CABG) са с еднакви дългосрочни резултати по отношение на значимите нежелани сърдечносъдови и мозъчносъдови събития (MACCE) при пациенти със стеноза на ствола на лявата коронарна артерия (LM), показваха резултатите от проучването PRECOMBAT ⁽⁹⁾.

PRECOMBAT е първото рандомизирано проучване, което сравнява PCI спрямо CABG при LM-болест. То включва 600 участници между 2004 и 2009 година със сигнификантна стеноза на LM, които са рандомизирани на PCI с първа генерация sirolimus-излъчващ стент (Cypher; Cordis) или на CABG хирургия.

При 91% от болните в PCI групата се прилага интраваскуларен ултразвук (IVUS), докато при 93.6% от оперираните се използва артериален графт от вътрешната торакална артерия. Дистална, бифуркационна стеноза на ствола има при 64.6% от пациентите, 32% са диабетици, средният Syntax score е 24.8, като 22.3% имат Syntax score ≥ 33 .

Изключително постижение в проучването е 10-годишното проследяване при 96% от участниците. За този период първичната крайна цел (обща смъртност, МИ, инсулт и реваскуларизация поради исхемия) се наблюдава при 29.8% от пациентите след PCI и при 24.7% след CABG (HR 1.25; 95% CI 0.93-1.69). Самостоятелната честота на обща смъртност, сърдечносъдова смъртност, МИ и на инсулт не се различава между двете рамена, но рева-

скуларизациите са значително повече след PCI (HR 1.98; 95% CI 1.21-3.21).

При анализ в подгрупи, хората с триклонова коронарна болест са с висок риск за MACCE след PCI в сравнение с CABG. Стратификацията според Syntax score не оказва влияние върху общите резултати.

При анализ според реално полученото лечение (а не според рандомизацията), честотата на значимите неблагоприятни сърдечни и мозъчносъдови събития (MACCE) е 31.6% при 327 болни с PCI и 21.8% при 272 след хирургия, със статистически значима разлика между тях: HR 1.51; 95% CI 1.11-2.06, като разликата се причинява от повишена честота на реваскуларизация на таргетната лезия. Рискът на смъртност, МИ и инсулт отново не се различава.

Използването на **радиалната артерия като графт при CABG** подобрява дългосрочната преживяемост спрямо венозен графт, според данни от мета-анализ – проектът RADIAL*, представен на „виртуалните“ научни сесии на ACC и публикуван в New England Journal of Medicine ⁽¹⁰⁾.

Анализиран са данни от пет рандомизирани клинични проучвания от Сърбия, Австралия, Обединеното кралство, Италия и Южна Корея. Радиален артериален графт е използван при 534 участници, а венозен – при 502.

В сравнение с венозния графт, радиалната CABG е свързана с 27% редукция на общата честота на смъртност, МИ и реваскуларизация за период от 10 години. Комбинираната честота на смъртност и МИ се понижава с 23%.

Преживяемостта в групата като цяло е по-добра за радиалния графт, но при жените ползите на артериалния спрямо венозния графт са по-изразени и статистически значими: редукция на смъртността за жените с 49% (HR 0.84; 95% CI 0.68-1.05), а за мъжете – с 16% (HR 0.84; 95% CI 0.68-1.05).

Два предварително специфицирани поданализа на проучването TWILIGHT*, публикувани и в Journal of the American College of Cardiology, показваха, че антиагрегантен режим с преустановяване на ацетил салициловата киселина (ASA) три месеца след PCI и **продължаване на ticagrelor като монотерапия е от полза както при пациентите с комплексна PCI**

(TWILIGHT-COMPLEX), **така и при тези със ЗД (TWILIGHT-DM)** ^(11, 12).

Оригиналните данни от TWILIGHT за повече от 9000 високорискови случаи, подложени на PCI, показат 3.1% абсолютна редукция на риска за кървене (оценен, според скалата на Bleeding Academic Research Consortium – BARC, като степен 2, 3 или 5) при липса на разлика в честотата на смъртност, МИ или инсулт в рамото с ticagrelor (Brilique, AstraZeneca) + плацебо, спрямо това с ticagrelor + ASA (двойна антиагрегантна терапия - ДААТ).

В подпроучването TWILIGHT-COMPLEX са включени 2343 участници с извършена комплексна PCI, дефинирана като:

- Три третиранни коронарни артерии (9.1%)
- Три или повече третиранни лезии (29.9%)
- Обща дължина на стентовете > 60 mm (51.8%)
- Бифуркация с два имплантирани стента (10.7%)
- Използване на устройство на атеректомия (10.4%)
- Таргетен съд – ствол на лявата коронарна артерия (6.9%)
- Хронична тотална оклузия (СТО) на таргетната лезия (19%)

Освен това, пациентите в тази подгрупа са по-възрастни и по-често имат хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), анемия или се представят с остър коронарен синдром (ОКС).

По отношение на първичната крайна цел (поява на кървене BARC 2, 3 или 5), при пациентите с комплексна PCI ticagrelor + плацебо постига сигнификантно понижение на нежеланите събития в сравнение с ticagrelor + ASA (4.2% спрямо 7.7%; HR 0.54; 95% CI 0.38-0.76, $p < 0.0001$).

Подобни са данните за кървене BARC 3 или 5 след комплексна PCI – значително понижение при монотерапията с ticagrelor, спрямо комбинацията ticagrelor + ASA в групите с комплексна (1.1% спрямо 2.6%; HR 0.41; 95% CI 0.21-0.80) и съответно некомплексна PCI (0.9% спрямо 1.7%; HR 0.56; 95% CI 0.33-0.94; p за взаимодействие = 0.47).

Същият модел се наблюдава за TIMI леко или масивно, GUSTO умерено или обилно и ISTH (International

Society on Thrombosis and Haemostasis) масивно кървене (p за взаимодействие > 0.05 при всички).

Няма значима разлика в честотата на смъртност, МИ или инсулт между монотерапия с ticagrelor и продължена ДААТ (3.8% спрямо 4.9%; HR 0.77; 95% CI 0.52-1.15) както при болните с комплексна, така и при тези с некомплексна PCI (3.9% спрямо 3.5%; HR 1.13; 95% CI 0.84-1.53; p за взаимодействие = 0.13).

Не се установява разлика между двете групи и в комбинираната честота на сърдечносъдова смъртност, МИ или исхемичен инсулт (3.8% спрямо 4.9%; HR, 0.77; 95% CI, 0.52-1.15), както и в индивидуалната честота на обща смъртност, МИ, исхемичен инсулт и дефинитивна/вероятна стент-тромбоза при комплексните случаи в двете рамена (p за взаимодействие > 0.05 при всички). Няма значима разлика и в общата смъртност между лекуваните само с тикагрелор или с ДААТ (0.9% спрямо съответно 1.5%; HR, 0.59; 95% CI, 0.27-1.29).

Разглеждайки компонентите на комплексната PCI, нито един от тях не фаворитизира режим на ticagrelor + ASA, докато използването на устройства за атеректомия категорично показва предимство на монотерапия с ticagrelor (HR 0.16; 95% CI 0.04-0.73). Резултатите не се променят, независимо от това, колко критерии за комплексна PCI има даден пациент.

Вторият поданализ, TWILIGHT-DM, включва 2620 участници със ЗД, рандомизирани на ticagrelor + плацебо или на продължаваща ДААТ. В тази кохорта се наблюдава подобно понижение на риска за BARC 2, 3 или 5 (4.5% спрямо 6.7%; HR 0.65; 95% CI 0.47-0.91) и BARC 3 или 5 кървене (1.1% спрямо 3.1%; HR 0.34; 95% CI 0.19-0.63) при тези на монотерапия с ticagrelor в сравнение с продължаващата ДААТ.

Отново, не се наблюдава разлика в риска за смъртност, МИ или инсулт между двете рамена (4.6% спрямо 5.9%; HR 0.77; 95% CI 0.55-1.09), нито в риска за всички останали исхемични инциденти. Експлораторен анализ показва, че броят пациенти, които е необходимо да бъдат лекувани (NNT – number needed to treat), е 30 за превенция на всякакъв нежелан инцидент

- BARC 3 или 5 кървене, смъртност, МИ или инсулт – с ticagrelor монотерапия в сравнение с ticagrelor + ASA (5.4% спрямо 8.7%; HR 0.61; 95% CI 0.45-0.82).

Друго проучване – TICO* – също показва, че преминаването към **монотерапия с ticagrelor след тримесечна ДААТ намалява значимите епизоди на кървене**, без да увеличава исхемичния риск, в сравнение с 12-месечна ДААТ при пациенти с ОКС и имплантиран медикамент-излъчващ стент (DES) от втора генерация ⁽¹³⁾.

TICO е изпитване с отворен дизайн, без плацебо контрол и, поради това, с ограничена статистическа сила. Но то напълно потвърждава резултатите от TWILIGHT в независима кохорта. TICO е проведено в 38 корейски центъра и включва 3056 участници с ОКС, на средна възраст 61 години, 79% мъже, при които се провежда PCI със стент Orsiro (Biotronik) – биорезорбируем, сиролimus-излъчващ стент.

Болните с висок хеморагичен риск са изключени. Рандомизацията е на 12-месечна ДААТ с ticagrelor + ASA или на тримесечна ДААТ, следвана от 9-месечна монотерапия с ticagrelor. От участниците - 36% са със STEMI, 34% с NSTEMI и 30% с нестабилна стенокардия.

Нетните нежелани клинични събития (NACE – net adverse clinical events): комбинация от значимо кървене по TIMI и MACCE, са 3.9% при монотерапия с ticagrelor в сравнение с 5.9% за комбинацията ticagrelor + ASA (HR 0.66; 95% CI 0.48-0.92). Тази разлика се обуславя основно от намалението на значимото кървене (1.7% спрямо 3.0%; HR 0.56; 95% CI 0.34-0.91).

Измежду пациентите с ИБС и периферна артериална болест (ПАБ), тези със ЗД показват по-голяма абсолютна полза от комбинацията на **ниска доза rivaroxaban** (Xarelto; Bayer) с ASA спрямо самостоятелна терапия с ASA, показва предварително специфициран анализ на проучването COMPASS*, публикуван и в списание Circulation ⁽¹⁴⁾.

COMPASS е проучване с 27 395 участници със стабилна ИБС, ПАБ или и двете, което показва, че комбинацията на rivaroxaban 2.5 mg двукратно дневно (съдова доза) с ASA 100 mg

ЗА ОЩЕ ПОНЕ 1357 СПОДЕЛЕНИ ИСТОРИИ С ДЯДО

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

Защитата започва с опознаването на Вашия пациент и с разбирането какво е наистина важно за тях и техните семейства. С Xarelto® можете да предложите допълнителна увереност в лечението, което е задълбочено изследвано при хора като тях.¹ Така че Вие може да се погрижите за това, което е най-важно за тях, а те могат да продължат да „забавляват“ своето семейство.

Xarelto® е показан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори, като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предишен инсулт или транзиторна исхемична атака; лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидив на ДВТ и БЕ при възрастни; профилактика на атеротромботични събития при възрастни с коронарна артериална болест (КАБ) или симптоматична периферна артериална болест (ПАБ) с висок риск от исхемични събития.¹

Източник:

1. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics.

Xarelto 10 mg/ 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 лица над 18 години.

Съдържа ривароксабан.

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

Дата на актуализация на текста: 10/2019

За контакти: Байер България ЕООД, София 1510, ул. Резбарска 5;

тел.: +359 2 42 47 280; факс: +359 2 814 01 09

ИАЛ-9367/06.03.2020

Bayer System Number-

еднократно дневно намалява честотата на MACE и смъртността, но увеличава значимото кървене в сравнение със самостоятелното приложение на ASA. Новият поданализ се фокусира върху 6922 болни със ЗД и 11 356 без нарушения в глюкозната обмяна.

Гликемичният статус не повлиява значимо нито една от анализиранията крайни цели, въпреки че (на базата на по-високия им риск за нежелани събития) диабетите демонстрират числено по-голямо абсолютно понижение на нежеланите клинични инциденти. Значимите епизоди на кървене се повлияват в еднаква степен от двойната антитромботична терапия, независимо от диабетния статус – таблица 1.

В диабетната група ползите от ниската доза rivaroxaban + ASA не варират съществено на базата на наличието или липсата на предшестващи исхемични инциденти, реваскуларизация или и двете.

Проучването показва, колко важно е да се идентифицират пациентите, които са наистина с висок исхемичен риск в дългосрочен план, за да може да се постигне най-голяма абсолютна редукция на риска, оправдавайки повишения хеморагичен риск и финансовата страна.

Colchicine не само понижава риска за исхемични инциденти след МИ, но постига този ефект с много добра ценова ефективност. Това показва последните данни от COLCOT*, като ценовата ефективност се запазва при различни форми на финансиране на здравеопазването – канадската национална здравно-осигурителна система и американската Medicare + частни застрахователи⁽¹⁵⁾.

Colchicine е противовъзпалителен медикамент, индициран за лечение на подагра и перикардит, с ниска цена. В COLCOT 4745 участници на средна възраст 60.6 години, 19.2% жени, са рандомизирани на колхицин 0.5 mg еднократно дневно или на плацебо. Те са включени средно на 13.5 дни след преживян МИ и 93% имат проведена PCI.

След проследяване от 22.6 месеца, при пациентите на colchicine се наблюдава по-нисък риск за сърдечносъдова смъртност, ресусцитиран сърдечен арест, МИ, инсулт или спешна хоспи-

Таблица 1. Крайни цели в COMPASS в зависимост от диабетния статус

	Rivaroxaban + ASA	ASA	HR (95% CI)	Абсолютно понижение на риска
MACE				
Диабет	8.4%	10.7%	0.74 (0.61-0.90)	2.3%
Без диабет	5.8%	7.2%	0.77 (0.64-0.93)	1.4%
Обща смъртност				
Диабет	6.8%	8.6%	0.81 (0.65-1.00)	1.9%
Без диабет	5.1%	5.7%	0.84 (0.68-1.03)	0.6%
Исхемични събития – общо^a				
Диабет	9.4%	12.1%	0.73 (0.61-0.88)	2.7%
Без диабет	6.1%	7.8%	0.74 (0.62-0.89)	1.7%
Значимо кървене				
Диабет	3.2%	1.9%	1.70 (1.25-2.31)	NA
Без диабет	3.1%	1.9%	1.69 (1.33-2.15)	NA
Нетна клинична полза^b				
Диабет	9.1%	11.8%	0.78 (0.65-0.94)	2.7%
Без диабет	6.6%	7.6%	0.81 (0.68-0.97)	1.0%

a сърдечносъдова смъртност, МИ, инсулт, MALE или значима съдова ампутация

b сърдечносъдова смъртност, МИ, инсулт, фатално кървене или симптомно кървене в критичен орган

тализация по повод на стенокардия, водеща до реваскуларизация (5.5%) в сравнение с тези на плацебо (7.1%), (HR 0.77; 95% CI 0.61-0.96).

Новият анализ моделира ценовата ефективност на colchicine по време на периода на проучването и за 20-годишен период от живота. Нежеланите събития включват компонентите на първичната крайна цел, несърдечносъдова смъртност и пневмония. Включени са първи и повторни инциденти.

В Канада, добавянето на ниска доза colchicine към стандартната терапия след МИ е икономически ефективно, намалявайки средната цена на пациент с 47% по време на периода на проучването (\$265 спрямо \$502) и с 69% по време на 20-годишния период от живота (\$2590 спрямо \$8239 с плацебо).

Средният брой на спечелени приравнени според качество години живот (quality-adjusted life years – QALY) е по-висок с colchicine в сравнение с плацебо, както по време на проучването (1.34 спрямо 1.30), така и по време на 20-годишния период от живота (11.68 спрямо 8.82).

За канадския модел, икономическата доминантност се запазва до цена \$1.25 на таблетка, а ценовата ефективност – до \$4. За американския модел colchicine е икономически доминантен при цена до \$5 и ценово-ефективен – до \$6 в системата Medicare, а за част-

ните застрахователни компании – до \$6 на таблетка.

Предсърдно мъждене

Измежду пациентите с предсърдно мъждене (ПМ), които са лекувани за ОКС или са претърпели планова PCI, има такива, които ще имат полза от добавянето на ASA към P2Y12 инхибитор и перорален антикоагулант. Това показва данни от допълнителен анализ на проучването AUGUSTUS*, публикувани и в списание Circulation⁽¹⁶⁾.

Скорешни проучвания относно антитромботичната терапия на фона на ПМ и след PCI показваха общо, че двойният подход с директен (перорален антикоагулант (DOAK) и P2Y12 инхибитор предлага по-добър баланс между хеморагичен риск и исхемични ползи в сравнение с тройната терапия, която включва и ASA. Във всички проучвания, обаче, някои исхемични инциденти, като тромбоза в стента, са повече на брой, когато не се приема ASA.

AUGUSTUS включва 4614 участници с ПМ и ОКС (с медикаментозно – 24% или интервенционално лечение – 37%) или планова PCI – 39%. Те са рандомизирани в дизайн 2 x 2 на apixaban или warfarin и на ASA или плацебо. Средният период между ОКС или PCI и рандомизацията е шест дни, като през него всички пациенти получават ASA.



ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕЖИВЯН ОКС
НАМАЛЯВАНЕТО НА
РИСКА ОТ СС СМЪРТ
С
BRILIQUE
МОЖЕ ДА НАПРАВИ
РАЗЛИКАТА¹

BRILIQUE, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за предпазване от атеротромботични инциденти при възрастни пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) или анамнеза за миокарден инфаркт (МИ) и висок риск от развитие на атеротромботично събитие.²

В проучването PLATO, BRILIQUE 90mg* намалява първичната комбинирана крайна цел за ефикасност (СС смърт, МИ или инсулт) с 16% (ARR 1.9%) спрямо clopidogrel* за 12 месеца ($p < 0.001$) при пациенти с остър коронарен синдром.¹ В проучването PLATO, BRILIQUE 90mg* намалява относителния риск за настъпване на вторичната крайна цел за ефикасност СС смърт с 21% (ARR 1.1%) спрямо clopidogrel* за 12 месеца ($p = 0.001$).¹

Литература: 1. Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361(11): 1045-1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327. 2. КХП Brilique 12 септември 2019 г. ARR, намаляване на абсолютния риск; СС, сърдечносъдов; МИ, миокарден инфаркт. *приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина.

**Brilique 60 mg филмирани таблетки
Brilique 90 mg филмирани таблетки**

Терапевтични показания: Brilique, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСА), е показан за предпазване от атеротромботични инциденти при възрастни пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) или анамнеза за миокарден инфаркт (МИ) и висок риск от развитие на атеротромботично събитие. **Дозировка и начин на приложение:** Дозировка: Пациентите, приемащи Brilique, трябва също така да приемат ниска поддържаща доза от 75-150 mg АСА дневно, освен ако това е изрично противопоказано. **Остри коронарни синдроми:** Лечението с Brilique трябва да започва с еднократна натоварваща доза от 180 mg (две таблетки от 90 mg), след което се продължава с доза 90 mg два пъти дневно. Препоръчва се лечението с Brilique 90 mg два пъти дневно да продължи 12 месеца при пациенти с ОКС, освен ако няма клинични показания за прекъсване на приема. **Анамнеза за миокарден инфаркт:** Brilique 60 mg два пъти дневно е препоръчителната доза, когато е необходимо удължено лечение на пациенти с анамнеза за МИ от поне една година и висок риск от атеротромботично събитие. Лечението може да бъде започнато без прекъсване, като продължаваща терапия след началното лечение от една година с Brilique 90 mg или терапия с друг аденозин дифосфат (АДФ) рецепторен инхибитор при пациенти с ОКС и висок риск от атеротромботично събитие. Лечението може да бъде започнато също и до 2 години от МИ или до една година след спиране на предшестващото лечение с АДФ-рецепторен инхибитор. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността на удължено лечение с тикагрелор над 3 години. **Специални популации:** При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата. При пациенти с бъбречно увреждане не е необходима корекция на дозата. Тикагрелор не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това, употребата му от тези пациенти е противопоказана. Има само ограничена информация при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Коригиране на дозата не се препоръчва, но тикагрелор трябва да се използва с повишено внимание. При пациенти с леко чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата. **Начин на приложение:** За перорално приложение. **Противопоказания:** Сърдечувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Активно патологично кървене. Анамнеза за интракраниална хеморагия. Тежко чернодробно увреждане. Съвместното приложение на тикагрелор с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир), тъй като може да доведе до значително повишение на експозицията на тикагрелор. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Приложението на тикагрелор при пациенти с известен повишен риск от кървене трябва да се предпази спрямо ползата от предотвратяването на атеротромботични инциденти. Ако е клинично показан, тикагрелор трябва да се прилага с повишено внимание при следните групи пациенти: Пациентите със склонност към кървене (напр. поради скоршна травма, операция, нарушения в кръвосъсирването, активни или скоршени стомашно-чревни кръвоизливи). Приложението на тикагрелор е противопоказано при пациенти с активно патологично кървене, при такива с анамнеза за интракраниална хеморагия и при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да повишат риска от кървене (напр. НСПВС, перорални антикоагуланти и/или фибринолитичи) в рамките на 24 часа от приема на тикагрелор. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират лекарите и стоматолозите си, че приемат тикагрелор, преди да им бъде назначена някаква хирургична интервенция и преди да започнат да приемат нов лекарствен продукт. Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е нежелан, тикагрелор трябва да се спре 5 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите с повишен риск от развитие на брадикардия (напр. със синдром на болния синусов възел без пейсмейкър, AV-блок II или III степен, или такива със свързани с брадикардия синкопи) са изключени от основните проучвания за оценка на безопасността и ефикасността на тикагрелор. Следователно, поради ограничения клинични опит, тикагрелор трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти. Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) се съобщава много рядко при употреба на тикагрелор. ТТП е потенциално летално състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза. **Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:** Едновременното приложение на мощни CYP3A4 инхибитори на тикагрелор е противопоказано. Едновременното приложение на тикагрелор с мощни индуктори на CYP3A4 може да понижи експозицията и ефикасността на тикагрелор, и поради тази причина не се насърчава тяхното едновременно приложение с тикагрелор. Не се препоръчва едновременната употреба на тикагрелор със симвастатин или ловастатин в дози, надвишаващи 40 mg. Данните показват потенциал за намалена ефикасност на тикагрелор при пациенти с едновременно приложение на тикагрелор и морфин. Поради наблюдаване на предимно асимптомни вентрикуларни паузи и брадикардия се изисква повишено внимание, когато тикагрелор се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, за да избегнат забременяване по време на лечение с тикагрелор. Няма или има ограничено количество данни за употребата на тикагрелор при бременни жени. Тикагрелор не се препоръчва по време на бременност. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето, или да се прекрати/да не се прилага терапия с тикагрелор, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. Тикагрелор не оказва влияние върху мъжкия и женския фертилитет при животни. **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:** Тикагрелор не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с тикагрелор се съобщава замаяване и объркване. Следователно, пациентите, които получат тези симптоми трябва да са предпазливи докато шофират или работят с машини. **Нежелани лекарствени реакции:** Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, лекувани с тикагрелор, са кървене и диспнея. Хиперурикемия също е много често нежелана лекарствена реакция. В проучването PLATO тикагрелор и клопидогрел не се различават по отношение на честотите на значително фатално/жизнотазастрашаващо кървене в PLATO, значително кървене общо в PLATO, масивно кървене по TIMI или слабо кървене по TIMI. В PEGASUS значителното кървене (TIMI) при тикагрелор 60 mg два пъти дневно е по-високо отколкото при лечение само с АСА. Не е наблюдаван повишен риск от фатално кървене и се установява само незначително повишение на вътрекървените кръвоизливи в сравнение с терапията само с АСА. Има малко събития на фатално кървене в проучването, 11 (0,3%) за тикагрелор 60 mg и 12 (0,3%) за терапията само с АСА. Наблюдаваният повишен риск от значително кървене (TIMI) с тикагрелор 60 mg се дължи предимно на по-високата честота на друго значително кървене (TIMI), свързано със събития в стомашно-чревния ООК. Повишен честота на събития с кървене, подобни на значително кървене (TIMI), е наблюдавана в категориите значително или незначително кървене (TIMI) и значително (PLATO) и значително или незначително кървене (PLATO). **Вид и съдържание на опаковката:** PVC-PVDC/Al прозрачни календарни блистери (със символи слънце/луна) от 14 таблетки; картонени опаковки от 14 таблетки (1 блистер), 56 таблетки (4 блистера) и 168 таблетки (12 блистера).

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. Моля, съблюдавайте също изискванията за докладване на нежелани лекарствени реакции към Изпълнителната агенция по лекарствата. За информация за медикаменти на АстраЗенека, може да се свържете с нас на горепосочения телефон.

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. Преди да предпишете Brilique, моля, консултирайте се с кратката характеристика на продукта (КХП).
Дата на последна актуализация на КХП: 12 септември 2019 г.

Дата на създаване на материала 01.2020. BG-2115

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

Основните резултати от проучването показват, че епизодите на кървене (клинично значими и незначими) се редуцират на фона на аrixaban спрямо warfarin и се увеличават за ASA спрямо плацебо. Комбинирана крайна цел за исхемични инциденти не се различава значимо за ASA спрямо плацебо, но на фона на ASA се регистрира по-ниска цифрова честота на вероятна/дефинитивна тромбоза в стента (0.5% спрямо 0.9%), МИ (2.9% спрямо 3.6% и спешни ревакуларизации (1.6% спрямо 2%). Вторичен анализ показва, че повечето от епизодите на тромбоза в стента се случват през първите 30 дни.

За настоящия допълнителен анализ авторите анализират нова комбинирана крайна цел, обща за кървене и исхемични инциденти. Тежката категория на крайната цел включва фатално, интракраниално и масивно кървене, и – от исхемична страна – сърдечносъдова смъртност, МИ и инсулт. Средната категория добавя хоспитализациите по повод хеморагия и спешните ревакуларизации към предишните крайни цели, а широката категория допълнително включва клинично значимото немасивно кървене, от една страна, и сърдечносъдовите хоспитализации, от друга.

През първите 30 дни тежките епизоди на кървене са по-чести в групата с ASA спрямо тази с плацебо (7.5% спрямо 4%), но сериозните исхемични инциденти намаляват с ASA (1.7% спрямо 2.6%). Абсолютното увеличение на кървенето (0.97%) приблизително се изравнява с абсолютното понижение на исхемичните епизоди (0.91%).

От 30-тия ден до шестия месец, обаче, балансът се променя – ASA продължава да носи по-висок риск за значимо кървене (абсолютна разлика от 1.25%), но вече не е свързан със съществено понижение на исхемичните инциденти (3.8% спрямо 4% за плацебо). Авторите правят заключението, че е разумно ASA да се добавя към двойната терапия с ДОАК и P2Y12 инхибитор през първите 30 дни след стентирание или ОКС.

Допълнително, поданализът на AUGUSTUS показва, че аrixaban води до по-малко епизоди на хеморагия и исхемия през първите 30 дни след ОКС и/или PCI, и до сходна или по-ниска

честота на хеморагични + исхемични инциденти спрямо warfarin от 30-тия ден до шестия месец.

При пациенти с ПМ, при които е проведена PCI с DES, **лечението с ticagrelor и warfarin** дава сходна честота на кървене в сравнение с традиционната тройна антитромботична терапия, без да се увеличават исхемичните инциденти. Данните бяха представени като абстракт от китайска група автори ⁽¹⁷⁾.

Тяхното проучване е многоцентрово, рандомизирано, активно контролирано и с отворен дизайн, и целта е оценка на безопасността на двойната (ticagrelor + warfarin) спрямо тройната (clopidogrel + ASA + warfarin) антитромботична терапия на фона на ПМ и след проведена PCI с DES.

Първичната крайна цел е общата честота на хеморагични инциденти за шест месеца. Вторични крайни цели са големите епизоди на кървене за шест месеца и сърдечносъдовите събития (повторна PCI, CABG, МИ, СН, повторна хоспитализация по повод стенокардия, тромбоза в стента и сърдечносъдова смъртност).

Общо 296 участници са включени и рандомизирани от 12 медицински центъра. Честотата на първичната и вторичните крайни цели при двете антитромботични стратегии не показва сигнификантна разлика. Общите хеморагични събития за шест месеца са 36.5% в групата с двойна антитромботична терапия и 35.6% при тройна (HR 0.93; 95% CI 0.64-1.37; p=0.72).

Големите епизоди на кървене са 4.7% за шест месеца и 1.4%, съответно при двойно и тройна антитромботична терапия (HR 0.28; 95% CI 0.06-1.32; p=0.08). Честотата на сърдечносъдовите събития е 18.2% за ticagrelor + warfarin и 16.4% за clopidogrel + ASA + warfarin (HR 0.85; 95% CI 0.49-1.48; p=0.57).

Инфузията на етанол във вената на Маршал по време на катетърна аблация за лечение на ПМ може да подобри резултатите от процедурата, според проучването VENUS*. Потенциален риск от интервенцията е обемното свръхнатоварване.

Лечението на персистиращото ПМ остава трудно, със субоптимални ефекти на катетърната аблация при

нисък процент на успеваемост на еднократната процедура и честа необходимост от повторни интервенции. Вената на Маршал е атрактивен таргет за повишаване на успеваемостта на аблациите, тъй като тя има профибрилаторна инервация и маркери за ПМ, и защото е разположена в областта на митралния истмус – трудно достъпно и от ключово значение място за катетърната аблация.

VENUS включва 343 участници със симптомно персистиращо ПМ, резистентно на поне един антиаритмичен медикамент и първа аблационна процедура, които са рандомизирани на катетърна аблация (n=158) или катетърна аблация + инфузия на алкохол във вената на Маршал (n=185). Изключени са пациенти с левопредсърден диаметър >65 mm, обем >200 ml или ФИ <30%.

Първичната крайна цел е липсата на ПМ или предсърдна тахикардия с продължителност над 30 секунди при едномесечно мониториране на шестия и 12-тия месец след еднократна процедура на аблация и без антиаритмичен медикамент. Липсата на успех на аблацията може да се верифицира клинично или чрез мониториране. Основни вторични крайни цели са общия товар на ПМ, липсата на ПМ след множествени процедури, както и необходимостта от и броя на повторните процедури.

Неуспех на аблацията на вената на Маршал е регистриран при 30 от участниците. В първичния анализ са включени 168 болни в групата с вена на Маршал и 142 в тази със стандартна аблация. Реално получили инфузия на етанол във вената на Маршал са 142 души.

Според рандомизацията, 49.2% от групата с аблация на вената на Маршал постигат първичната крайна цел, в сравнение с 38% от стандартната група. Това означава понижение на риска с 37% - odds ratio (OR) 0.63, 95% CI 0.41-0.97; p=0.037. Според реално полученото лечение OR е още по-добро: 0.57 (95% CI 0.57-0.90; p=0.015).

Времето, свободно от ПМ или предсърдна тахикардия след еднократна процедура, е по-дълго след аблация на вената на Маршал, както според рандомизацията (HR 0.73; 95% CI 0.54-0.999; p=0.0048), така и според реално

полученото лечение (HR 0.67; 95% CI 0.48-0.94; $p=0.017$).

Необходимостта от повторни процедури се намалява до 17.3% след добавяне на етанолова инфузия във вената на Маршал, в сравнение с 25.3% при стандартна катетърна аблация ($p=0.044$). Честотата и видът на страничните ефекти са сходни в двете групи, с изключение на обемно свръхнатоваване, изискващо диуретично лечение, което се наблюдава при 14 болни в групата с вена на Маршал и при двама в контролната група ($p=0.004$).

Консумацията на повече протеини е свързана с по-ниско телесно тегло и по-малък риск за развитие на ПМ през следващите 10 години, са показали представените виртуално данни от Women's Health Initiative. Авторите подчертават, че не става дума за прием на повече храна като цяло, а за промяна на съотношението на хранителните съставки, така че да се стигне до консумация на повече протеини на според телесното тегло.

Средният американец приема около 3600 калории дневно – 50% от въглехидрати, 35% от мазнини и само 15% от белтъчини. Това прави 540 калории дневно от протеини, което е 135 g (1 g има 4 калории). Това количество би трябвало да е напълно достатъчно, тъй като се счита, че от консумирането на повече от 74 g протеин дневно няма допълнителни ползи. Настоящото американско ръководство за хранене препоръчва прием на 0.8 g протеин на килограм тегло дневно.

Настоящото проучване анализира данни от 99 554 жени от Women's Health Initiative. Приемът на протеини се оценява на базата на хранителни въпросници и определяне на нитрогенните нива в урината. Средната възраст на участниците е 64 години, а приемът на протеини – 66 g дневно или 0.9 g/kg телесно тегло.

За период на проследяване от 10 години, 21 258 жени (21.3%) развиват ПМ. Жените с междинен прием на протеини (58-74 g дневно) имат със 7 до 8% по-нисък риск за ПМ в сравнение с тези с най-ниска консумация на тези хранителни вещества (<58 g дневно). За разлика от тях, участниците с най-висок прием (>74 g белтъчини дневно) нямат по-малък риск за раз-

витие на ПМ в сравнение с останалата част от групата.

Резултатите остават валидни след отчитане на влиянието на възраст, етническа принадлежност, образование, физическа активност, индекс на телесна маса, тютюнопушене, употреба на алкохол, АХ, дислипидемия, диабет, ИБС, ПАБ и СН.

Здравословното повишаване на протеиновия прием трябва да се направи чрез намаляване на консумацията на въглехидрати и мазнини, така че дневният внос на белтъчини да доближи 25%. Разбира се, тези протеини трябва да са здравословни, за да имат положителен ефект, т.е. растителни протеини, риба, нискомаслени млечни продукти.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със СН, които са получили медицинска грижа в спешен център по повод на изостряне на симптомите, имат повече от два пъти по-висока вероятност да бъдат хоспитализирани поради ново изостряне на СН в рамките на 30 дни, в сравнение с тези, които са били хоспитализирани по повод първоначалния епизод на влошаване на това заболяване. Това показва данни на американска група автори, подчертавайки високата консумация на здравни ресурси в резултат на спешните посещения по повод СН, както и голямото клинично значение на тези събития⁽¹⁸⁾.

Проучването е ретроспективно, за периода 2012-2018 година и включва 109 721 участници със СН, на средна възраст 73 години, 50% жени, и среден период на проследяване от 18 месеца. По време на този период 69% от болните са хоспитализирани, като 9% от хоспитализациите са по повод на СН.

Хоспитализации по повод СН и спешни посещения на медицинско звено по повод СН се наблюдават с честота, съответно, 11% (среден болничен престой – пет дни) и 9%. В рамките на 30 дни от първото им посещение на спешен център по повод изостряне на проявите на СН, 26% от пациентите са хоспитализирани, в сравнение с 11% от тези, изписани след първа хоспитализация по повод СН.

Dapagliflozin **понижава риска не само за първа, но и за последващи**

хоспитализации по повод на СН, както и общия брой хоспитализации по повод СН, спрямо плацебо, като абсолютната редукция на риска за последващи хоспитализации е дори по-висока от тази за първа хоспитализация по повод СН. Това показва резултатите от предварително специфициран под-анализ на проучването DAPA-HF⁽¹⁹⁾.

DAPA-HF е ключово проучване за популацията със СН. То е рандомизирано, двойно слъпо, фаза 3 проучване за крайни цели, в което се анализира ефикасността и безопасността на dapagliflozin, добавен към стандартната терапия, при пациенти с хронична СН с понижена фракция на изтласкване (ФИ) на лява камера (ЛК) (HFrEF), с или без ЗДТ2.

Участниците са 4744, рандомизирани на dapagliflozin 10 mg дневно или на плацебо и проследени средно 18.2 месеца. Първичната крайна цел е влошаване на СН (хоспитализация или посещение на спешен център с необходимост от интравенозна терапия по повод изостряне на проявите на СН) и сърдечносъдова смъртност. Тя се редуцира сигнификантно, с 26%, за dapagliflozin спрямо плацебо, независимо от наличието или липсата на ЗДТ2.

В основния анализ на DAPA-HF е оценен ефектът на dapagliflozin върху времето до настъпването на първото от търсените нежелани събития. В представения на виртуалните Научни сесии на АСС вторичен анализ се анализират ползите от dapagliflozin върху общата честота на хоспитализации по повод СН (първа и последващи).

Тук авторите установяват, че болните с повторни хоспитализации са с по-напреднало заболяване и повече съпътстващи заболявания: по-висока честота на АХ, ПМ, ЗДТ2, по-ниска ФИ на ЛК, по-висок ФК на СН по NYHA и стойност на NT-proBNP, по-ниска оценена скорост на гломерулната филтрация (eGFR) и по-високо САН, по-чест прием на диуретици, дигиталисови гликозиди и наличие на имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) и по-рядък прием на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi).

Установява се, че около 12% от общата популация на DAPA-HF прежи-

вяват поне една хоспитализация по повод СН. През периода на проследяване (18.2 месеца) повтарящите се хоспитализации по повод СН са чести (32% от всички хоспитализации по повод СН). Броят на пациентите с повтарящи се хоспитализации по повод СН (231 спрямо 318, съответно), както и общият брой хоспитализации по повод СН (340 спрямо 469, съответно) са по-ниски на фона на прием на dapagliflozin в сравнение с плацебо.

Dapagliflozin значимо понижава риска за:

- Първо настъпване на хоспитализация по повод СН или сърдечносъдова смъртност с 25% спрямо плацебо (HR 0.75; 95% CI 0.65-0.85, $p<0.0001$)

- Последваща хоспитализация по повод СН или сърдечносъдова смъртност с 25% спрямо плацебо (HR 0.75; 95% CI 0.65-0.88, $p=0.0002$)

- Последваща хоспитализация по повод СН с 29% спрямо плацебо (HR 0.71; 95% CI 0.61-0.82, $p<0.001$)

- Сърдечносъдова смъртност като последващо събитие след еднократно настъпване на събитие от първичната крайна цел, с 19% спрямо плацебо (HR 0.81; 95% CI 0.67-0.98, $p=0.028$)

Освен това, dapagliflozin довежда до съществено по-голяма абсолютна редукция на риска за последващите събития в сравнение с първите: съответно 3.9 и 5.3% абсолютна редукция на риска на 100 пациенто-години за сърдечносъдова смъртност и хоспитализации по повод СН, и съответно 2.9 и 3.8% за хоспитализациите по повод СН.

Броят пациенти, необходими да бъдат лекувани с dapagliflozin за предотвратяване на един нежелан инцидент (NNT – number needed to treat), също е по-нисък за последващите събития, отколкото за първото: съответно 26 и 19 NNT за сърдечносъдова смъртност и хоспитализации по повод СН, и съответно 35 и 27 NNT за хоспитализациите по повод СН.

Друг поданализ на DAPA-HF показва, че **dapagliflozin подобрява прогнозата при пациентите с HFrEF, независимо от изходната фармакологична терапия**, наличието или не на сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) или на ICD, и на предшестваща коронарна реваскуларизация⁽²⁰⁾.

Всички участници в проучването са със СН II-IV ФК по NYHA, ФИ на ЛК $\leq 40\%$ и повишени нива на NT-proBNP. Тъй като $>90\%$ от болните изходно са на терапия с блокатор на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и бета-блокатор (BB), ефектът на dapagliflozin е анализиран спрямо дозата на тези медикаменти ($\geq 50\%$ или $<50\%$ от таргетната).

Включените 4744 пациенти са на средна възраст 66 години, 23% са жени, 56% имат исхемична етиология на СН, 45% са със ЗДТ2, 68% са във втори ФК СН по NYHA, а средната ФИ на ЛК е 31%. Диуретици приемат 93%, РААС блокери – 94%, BB – 96%, минерал-рецепторни антагонисти (MRA) – 71%, дигоксин – 19%, ICD имат 26%, а CRT – 7%. С предшестваща коронарна реваскуларизация са 43%.

В цялата група dapagliflozin понижава честотата на първичната крайна цел (влошаване на СН или сърдечносъдова смъртност) с 26% спрямо плацебо (HR 0.74; 95% CI 0.65-0.85, $p<0.001$) и ползите остават валидни във всички оценявани подгрупи (при прием на $\geq 50\%$ или $>50\%$ от таргетната доза BB, ACEi или ангиотензин рецепторен блокатор – ARB, с или без диуретик, MRA, дигоксин, ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор – ARNI, с или без ARNI + BB + MRA, ICD, CRT, с или без предшестваща коронарна реваскуларизация. Понижението на риска с dapagliflozin варира от 39% до 15% в различните подгрупи.

Dapagliflozin понижава риска за влошаване на СН и сърдечносъдова смъртност при болни с HFrEF с различни изходни нива на NT-proBNP, дори и при тези, които имат само леко повишение на NT-proBNP. Това показва данните от допълнителен поданализ на DAPA-HF, представен в рамките на ACC научните сесии⁽²¹⁾.

Стойностите на NT-proBNP са мощен предсказващ фактор за прогнозата на фона на HFrEF. За това е от значение, дали новите терапевтични стратегии при СН са ефективни в целия спектър на патологични (показващи наличие на СН) стойности на натриуретичния пептид.

Критерии за включване в DAPA-HF е стойностите на NT-proBNP да са ≥ 600 pg/ml (или ≥ 400 pg/ml ако па-

циентите са били хоспитализирани по повод СН през последните 12 месеца). При наличие на ПМ, нивата на NT-proBNP трябва да са ≥ 900 pg/ml. Ефикасността на dapagliflozin е оценена в различните NT-proBNP квартали.

Средните изходни стойности на NT-proBNP в групата са 1437 pg/ml, като понижението на осмия месец от терапията е с 457 pg/ml при прием на dapagliflozin и с 150 pg/ml на фона на плацебо (разликата между двете групи е статистически значима: -303 pg/ml, $p<0.001$).

В най-ниския квартил за стойности на NT-proBNP (<857 pg/ml) са 10.4% от участниците, във втория (857-1437 pg/ml) – 15.9%, в третия (1438-2649 pg/ml) – 21.1%, а в най-високия (≥ 2650 pg/ml) – 37.3%. Ползите от dapagliflozin по отношение на първичната крайна цел са запазват и в четирите подгрупи, при HR, съответно, 0.43, 0.77, 0.78 и 0.78 (р за взаимодействие = 0.09).

Dapagliflozin запазва ефектите си при пациентите с HFrEF в целия диапазон на индекс на телесна маса (ИТМ), показва друг поданализ на DAPA-HF⁽²²⁾. Dapagliflozin (Forxiga, AstraZeneca) принадлежи към групата на инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер тип 2 (SGLT2i), за които се знае, че водят до редукция на телесното тегло.

Средният ИТМ в DAPA-HF е 28.2 kg/m², като след шест-месечно лечение теглото се понижава с 1.11 kg на фона на dapagliflozin и с 0.62 kg за плацебо, $p<0.0001$. Категориите според ИТМ са следните: 1348 с нормално или под нормалното тегло (≤ 24.9), 1722 с наднормено тегло (25.0-29.9), 1013 с обезитет клас I (30.0-34.9) и 659 обезитет клас II/III (35.0-40.0).

В тези четири категории понижението на риска за настъпване на първичната крайна цел с dapagliflozin спрямо плацебо е, съответно, 26% (HR 0.74; 95% CI 0.58-0.94), 19% (HR 0.81; 95% CI 0.65-1.02), 32% (HR 0.68; 95% CI 0.50-0.92) и 29% (HR 0.71; 95% CI 0.51-1.00), р за взаимодействие: 0.79.

Пациентите със ЗДТ2 и по-висок ИТМ имат по-висок риск за сърдечносъдова смъртност или хоспитализации за СН, както и самостоятелно за хоспитализации по повод СН, като в резултат на това абсолютните пол-

Утре започва от днес!

ЗА ДНЕС

ЗА УТРЕ



Бърз и предвидим ефект
върху хипергликемията.¹⁻³



Ранна кардиоренална
протекция.¹⁻³

Forxiga помага на Вашите пациенти със ЗДТ2
ДНЕС, като намалява HbA1c. Помага и за УТРЕ,
като предпазва от хСН* и от развитие на
нефропатия.

Предпазете Вашите пациенти със ЗДТ2 от
БЪДЕЩ риск.** Осигурете им ранна
кардиоренална протекция.
ДНЕС.



1. Forxiga КХП 19.11.2019 год. 2. Xigduo КХП 19.11.2019 год. 3. Wiviott SD et al. N Engl J Med. 2019;380(4):347-357. Forxiga е показан при възрастни ≥ 18 години със ЗДТ2 за подобряване на гликемичния контрол като монотерапия когато само с диетата и физическата активност не може да се постигне достатъчен гликемичен контрол при пациенти, при които употребата на метформин се счита за неуместна поради непоносимост, както и като добавка в комбинация с други лекарствени продукти, които понижават глюкозата в кръта, включително и инсулин, когато те, заедно с диетата и физическата активност, не осигуряват адекватен гликемичен контрол. За резултати от проучвания по отношение на комбинация от терапии, ефекти върху гликемичния контрол, сърдечносъдови и бъбречни събития, както и проучвания популации, вижте раздели 4.4, 4.5 и 5.1 от КХП. * хоспитализации поради сърдечна недостатъчност; ** от хоспитализации поради сърдечна недостатъчност и развитие на нефропатия, дефинирана като: трайно понижаване на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт

Xigduo е показан при възрастни за лечение на ЗДТ2 като допълнение към диетата и физическата активност: при пациенти, с недостатъчен контрол при монотерапия с метформин, в максимално поносима доза; в комбинация с други лекарства за лечение на диабет при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол с метформин и тези лекарства; при пациенти, които вече се лекуват с комбинация от дапаглифлозин и метформин като отделни таблетки. Препоръчва се използването на Xigduo, еквивалентна на 10 mg дапаглифлозин и метформин, или вече приеманата най-близка терапевтична доза. Когато Xigduo се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секретатор, може да се обмисли използването на по-ниска доза инсулин (СИ), за да се намали рискът от развитие на хипогликемия. Пациенти, преминаващи от отделни таблетки дапаглифлозин (10 mg обща дневна доза) и метформин на Xigduo, трябва да получат същата дневна доза дапаглифлозин и метформин, които вече приемат най-близката терапевтична доза метформин. Да се приема през устата два пъти дневно с храна. **Противопоказания:** Сърдечносъдовото кървене или кървене от помощните вещества, всеки тип остра метаболитна ацидоза, диабетна прекома; тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/min); остри състояния с потенциал за изменение на бъбречната функция; остро или хронично заболяване, което може да предизвика тъканна хипоксия; черендробно увреждане; остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм. **Специални предупреждения:** При съмнение за лактатна ацидоза да се спре приема на Xigduo и пациентът незабавно да потърси медицинска помощ. Бъбречната функция (БФ) трябва да се оценява преди започване на лечението и редовно след това. При БФ с eGFR < 60 ml/min и при пациенти в старческа възраст, най-малко 2 до 4 пъти на година. Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/min и трябва временно да се преустанови при наличие на състояния, които променят БФ. В случаи на интеркурентни заболявания, които могат да доведат до обемно изчерпване (напр. стомашно-чревни заболявания), се препоръчва внимателно мониториране на вътрешните обем (напр. физикално изследване, измерване на артериалното налягане, лабораторни изследвания, вкл. на хематокрита) и електролитите. Препоръчва се временно прекъсване на лечението с този лекарствен продукт при пациенти, които развият обемно изчерпване, диетата изчерпването се коригира. При пациенти в старческа възраст може да съществува по-голяма риза от обемно изчерпване, както и по-голяма вероятност да са на лечение с диуретици. Forxiga не трябва да се започва при пациенти със eGFR < 60 ml/min и трябва да се преустанови при стойност на eGFR трайно под 45 ml/min. Не се изисква корекция на дозата въз основа на БФ. Сърдечносъдовата недостатъчност: Липсва опит от клинични изпитвания на дапаглифлозин при пациенти с IV ФК по NYHA. Операция: Xigduo трябва да се спре преди или по време на операция за обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие, че БФ е оценена отново и е установено, че е стабилна. Xigduo трябва да се спре преди или по време на процедура за образна диагностика. При подозирана или диагностицирана ДКА, лечението с дапаглифлозин да се преустанови незабавно. При пациенти с по-висок риск за развитие на ДКА SGLT2 инх. трябва да се прилагат повишено внимание. Съобщава се за случаи на некротизиращ фасцит на перинеума, припадък SGLT2 инх. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква специална хирургична интервенция и лечение с антибиотик. Всички пациенти с диабет да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си. ННР: Много често ($\geq 1/100$) – хипогликемия (при едновременно приложение със СИ/инсулин), стомашно-чревни симптоми: Често ($\geq 1/100$ до < 1/10) – вулвагитис, баланит и свързани с тях генитални инфекции, инфекции на пикочните пътища, дисурия, полиурия, повишаване на хематокрита, намален бъбречен клирънс на креатинина по време на началното лечение, дислипидемия. Нечесто ($\geq 1/1000$ до < 1/100) – микотични инфекции, обемно изчерпване; Рядко ($\geq 1/10000$ до < 1/10000) – диабетна кетозацидоза; Много рядко (< 1/10000) – лактацидоза, нарушения на черендробната функция, хепатит. Неизвестна честота: Некротизиращ фасцит на перинеума (гайгитис на Fournier) Сърдечносъдово и бъбречно изход от DECLARE: дапаглифлозин 10mg демонстрира превъзходство спрямо плацебо в предотвратяване на съставната крайна точка хоспитализация поради СН/сърдечносъдова смърт. Разликата в ефекта от лечението се дължи на хСН, без разлика в СС смърт. Ползата от лечението с дапаглифлозин спрямо плацебо се наблюдава както при пациенти със или без установено СС заболяване, така и при тези със или без СН на изходно ниво и е съответстваща в основните подгрупи, вкл. възраст, пол, БФ (eGFR) и регион. Коэффициентът на риск за времето до нефропатия (трайно понижаване на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт) е 0,53 (95% CI 0,43, 0,66) за дапаглифлозин спрямо плацебо.

Forxiga е показан при възрастни за лечение на недостатъчен контрол на ЗДТ2 като добавка към диетата и физическата активност за подобряване на гликемичния контрол като монотерапия, когато употребата на метформин се счита за неуместна поради непоносимост и като добавка към други лекарствени продукти, които понижават глюкозата в кръта, включително и инсулин, когато те, заедно с диетата и физическата активност, не осигуряват адекватен гликемичен контрол. За резултати от проучвания по отношение на комбинация от терапии, ефекти върху гликемичния контрол, сърдечносъдови и бъбречни събития, както и проучвания популации, вижте раздели 4.4, 4.5 и 5.1 от КХП. * хоспитализации поради сърдечна недостатъчност; ** от хоспитализации поради сърдечна недостатъчност и развитие на нефропатия, дефинирана като: трайно понижаване на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт

Лекарствените продукти Forxiga и Xigduo се отпускат по лекарско предписание. Преди да предприемете FORXIGA и XIGDUO, моля, консултирайте се с кратката характеристика на продукта. Дата на последна актуализация на КХП FORXIGA: 19.11.2019 г. Дата на последна актуализация на КХП Xigduo: 19.11.2019 г. Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за АстраЗенека. Ако смятате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция (ННР), неочаквана полза или липса на ефект, ако междувременно е настъпила бременност, моля да се свържете с нас на тел. (02) 44 55 000/факс (02) 971 11 24. Моля, съблюдавайте също изискванията за докладване на ННР към Изпълнителна агенция по лекарствата. За информация за медикименти на АстраЗенека, може да се свържете с нас на горепосочения телефон.

Дата на създаване на материала: 12.2019 год.

BG-2017

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



зи от лечението с dapagliflozin по отношение на хоспитализациите при тях са по-големи, в сравнение с тези с по-нисък ИТМ. Данните са от поданализ на проучването DECLARE TIMI 58⁽²³⁾.

В DECLARE TIMI 58 dapagliflozin понижава риска за настъпване на комбинираната крайна цел от сърдечносъдова смъртност и хоспитализации по повод СН, както и бъбречните крайни цели, в разнообразна популация от болни с ЗДТ2.

За целите на настоящия анализ участниците са стратифицирани в категории, според ИТМ (kg/m^2): 1546 (9.0%) нормален (18.5 до <25), 5401 (31.5%) наднормено тегло (25 до <30), 5555 (32.4%) умерен обезитет (30 до <35), 2953 (17.2%) тежък обезитет (35 до <40) и 1679 (9.8%) много тежък обезитет (≥ 40).

В плацебо групата се установява, че с увеличаването на категорията според ИТМ, нараства рискът за сърдечносъдова смъртност + хоспитализации по повод СН и самостоятелният риск за хоспитализации по повод СН. Въпреки че относителната редукция на риска за достигане до крайните цели на фона на dapagliflozin е сходна в различните ИТМ-категории, абсолютното понижение на риска е по-голямо при пациентите с по-висок ИТМ – p за зависимост = 0.01.

Ефектите от лечението с dapagliflozin се запазват, а поносимостта остава добра, при различни изходни стойности за СН при пациентите с HFrEF, според поданализ на DAPA-HF, представен на виртуалните Научни сесии на ACC⁽²⁴⁾.

Ниското СН е често срещано на фона на HFrEF, води до недостатъчно включване и титриране на утвърдена терапия и е свързано с по-лоша прогноза. Благодарение на натриуретичния си ефект, dapagliflozin има лек антихипертензивен ефект.

В DAPA-HF са включвани само болни със СН ≥ 95 mmHg. От тях, 1205 участници са със СН <110 mmHg, а 1409 – със СН ≥ 130 mmHg. Проследяваните странични ефекти от особен интерес са понижен вътресъдов обем и бъбречно увреждане. На втората седмица от лечението с dapagliflozin СН спада с 2.55 (95% CI: -3.34, -1.76) mmHg ($p < 0.001$).

Честотата на първичната крайна цел е по-висока в категорията с най-ниско СН (20.6 на 100 пациенто-години; 95% CI 17.6, 24.2), отколкото в тази с най-високи стойности на СН (13.8; 11.7, 16.4). Ползите от dapagliflozin остават валидни във всички подгрупи според нивата на СН. Честотата на странични ефекти от преустановяване на лечението не се различава между рамената с dapagliflozin и плацебо в нито една от СН-категиите.

Два биомаркера, свързани с ендотелната функция, измерени при млади хора, могат да предскажат субклинични миокардни увреди в средна възраст, които от своя страна са предвестник на настъпване на HFrEF по-късно в живота. Данните са от обсервационно проучване, публикувано в *Journal of the American College of Cardiology*⁽²⁵⁾.

Анализиран са 2285 участници от проучването CARDIA*, което започва през 1985 година и обхваща американци на възраст от 18 до 30 години. Оценяват се нивата на две клетъчни адхезионни молекули (възпалителни биомаркери и сигнали за ендотелна активация) – Е-селектин и ICAM-1.

Установява се, че изходните им стойности, както и промяната им във времето, са независимо свързани със субклинично обратно ЛК ремоделиране, оценено ехокардиографски чрез редукцията на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) години по-късно. Интересно е, че не се установява връзка между биомаркерите и параметрите на диастолна функция на ЛК.

Биомаркерите са изследвани на седмата година от проучването, когато участниците са били значително млади. Връзката с промените в ехокардиографските параметри става явна едва 23 години по-късно, но тя остава независима от придружаващи заболявания, които се натрупват с времето, като затлъстяване, АХ и ЗД.

Честотата на сърдечносъдова смъртност и хоспитализации по повод СН се понижава на фона на **vericiguat** в сравнение с плацебо, при пациенти със СН с понижена ФИ на ЛК, наскоро хоспитализирани или получили венозна диуретична терапия, според данни от проучването VICTORIA*, публикувано едновременно в *New England*

Journal of Medicine⁽²⁶⁾.

Vericiguat представлява нов перорален разтворим гуанитат циклазен стимулатор. Той е тестван в доза 10 mg дневно спрямо плацебо при 5050 участници със СН II-IV ФК по NYHA, с ФИ $\leq 45\%$, в добавка към стандартната терапия. Първичната крайна цел е сърдечносъдова смъртност или първа хоспитализация по повод СН.

След среден период на проследяване от 10.8 месеца първичната крайна цел настъпва при 897 пациенти (35.5%) на лечение с vericiguat спрямо 972 (38.5%) на плацебо (HR 0.90; 95% CI 0.82-0.98, $p=0.02$). Общо 691 болни (27.4%) в активната група и 747 (29.6%) в плацебо групата са хоспитализирани по повод СН (HR 0.90; 95% CI 0.81-1.00).

Сърдечносъдова смъртност настъпва при 414 от участниците (16.4%) на vericiguat и при 441 (17.5%) от тези на плацебо (HR 0.93; 95% CI 0.81-1.06). Комбинацията от обща смъртност и хоспитализация по повод СН се наблюдава при 957 пациенти (37.9%) на фона на vericiguat и при 1032 (40.9%) на плацебо (HR 0.90; 95% CI 0.83-0.98; $p=0.02$). Честотата на симптомна хипотония или на синкоп не се различава между двете групи.

Интервенционална кардиология

Двугодишните резултати при пациенти с **аортна стеноза (АС)** и **нисък хирургичен риск** продължават да показват цифрово предимство за транскатетърното аортно клапно имплантиране (TAVI) при хирургичното протезиране на аортната клапа (SAVR) по отношение на първичната крайна цел от смъртност, инсулт или сърдечносъдова хоспитализация, но разликата се стопява и критериите за превъзходство (superiority) вече не са изпълнени. Данните са от PARTNER 3*⁽²⁷⁾.

Проучването включва 1000 участници с нисък хирургичен риск (STS оценен риск за смъртност <4%), рандомизирани на TAVI с балон-експандираща се Sapien 3 клапа (Edwards Lifesciences) или на SAVR. Средната възраст е 73.4 години и близо 70% са мъже.

Накрая на първата година се отчете предимство за TAVI спрямо SAVR по отношение на комбинираната първич-

на крайна цел, с разлика между групите от 7.1%, или 48% ефект от лечение-то, което е изненада за всички.

На втората година разликата между групите намалява до 5.9%, или 37% ефект от лечението, с $p=0.007$ за non-inferiority, т.е. резултатите в тестваната група са поне толкова добри, колкото в контролната.

Предимството за TAVI (superiority) се запазва за комбинираната крайна цел (17.4% за хирургия спрямо 11.5% за TAVI, HR 0.63, 95% CI 0.45-0.88), но не и за отделните й компоненти: смъртност (3.2% за SAVR спрямо 2.4% за TAVI, HR 0.75, 95% CI 0.45-1.63); инсулт (3.6% за SAVR спрямо 2.4% за TAVI, HR 0.66, 95% CI 0.31-1.40); смъртност или инвалидизиращ инсулт (3.8% за SAVR спрямо 3% за TAVI, HR 0.77, 95% CI 0.39-1.55); с изключение на повторните хоспитализации (12.5% за SAVR спрямо 8.5% за TAVI, HR 0.67, 95% CI 0.45-1.00).

Честотата на нововъзникнало ПМ остава по-ниска в TAVI групата на втората година (7.9% спрямо 41.8%), а честотата на новопоявил се ляв бедрен блок (ЛББ) – по-висока (24.4% спрямо 9.4%), $p<0.001$ за двете сравнения спрямо SAVR. Събитията с тромбоза на клапата (дефинирани според VARC 2 критериите) са по-чести за TAVI спрямо SAVR (2.6% спрямо 0.7%, $p=0.02$).

Генотипно-ръководената перорална P2Y12 инхибиторна стратегия при пациенти след ОКС или PCI за стабилна ИБС не намалява риска за исхемични инциденти до 12-тия месец спрямо конвенционалната стратегия с clopidogrel, въпреки че известни предимства може да се наблюдават до третия месец. Това показаха дългочакваните резултати от проучването TAILOR-PCI*⁽²⁸⁾.

В него 5302 участници са рандомизирани на генотип-ръководена (ticagrelor 90 mg два пъти дневно за носителите на генетичната аномалия CYP2C19 2 или 3 алел със загуба на функция clopidogrel 75 mg дневно за останалите) или на конвенционална терапия с клопидогрел, след PCI. Носители на алела за загуба на функция са, съответно, 903 и 946 болни от двете рамена, и те формират първичната кохорта за анализ. Средната възраст е 62 години, 25% са жени и 82% са лекувани за ОКС.

На третия месец авторите установяват абсолютна разлика от 2.1% в полза на генотипната стратегия по отношение на първичната крайна цел – сърдечносъдова смъртност, МИ, инсулт, дефинитивна или вероятна тромбоза в стента и тежък рецидив на исхемия (HR 0.21; $p=0.001$).

На края на първата година честотата на първичната крайна цел се понижава с 34% за генотипната спрямо стандартната стратегия, като не достига статистическа значимост (4% спрямо 5.9%, HR 0.66; 95% CI 0.43-1.02). Хеморагичните инциденти не се различават между двете рамена. В предварително специфициран анализ за първичната крайна цел за множествени рецидивиращи инциденти, се установява полза за генотипизирането (HR 0.60; 95% CI 0.41-0.89, $p=0.011$).

Съзнателната седация при TAVI дава по-добри резултати на третата година в сравнение с общата анестезия, показана резултати от регистър с повече от 120 000 участници и са публикувани едновременно в JACC: Cardiovascular Interventions⁽²⁹⁾.

В този американски регистър използването на съзнателна седация се увеличава от 33% до 64% между 2016 и 2019 година. Болничната смъртност е 1.1% за TAVI със съзнателна седация в сравнение с 1.3% за общата анестезия – 15% относителна разлика в смъртността, $p=0.01$.

Допълнително, съзнателната седация е свързана с по-ниска 30-дневна смъртност (2% спрямо 2.5%), по-кратък болничен престой (3.5 спрямо 4.3 дни) и по-висока вероятност за изписване у дома (88.9% спрямо 86.1%) спрямо общата анестезия, $p<0.001$ за всички сравнения. Освен това, съзнателната седация е финансово по-изгодната процедура.

При пациентите след TAVI, които приемат антикоагулантна терапия, едномесечната и едногодишната честота на **значимо кървене е по-висока, ако антикоагулантът се комбинира с clopidogrel**, отколкото ако се прилага самостоятелно. Резултатите са от проучването POPular TAVI EU* и са публикувани едновременно в New England Journal of Medicine⁽³⁰⁾.

Участниците са 157, след TAVI и с необходимост от антикоагулантна те-

рапия, основно поради ПМ. Средната възраст е 81 години, 45% са жени. Те са рандомизирани да получават или не clopidogrel за три месеца. Проследяват се всички епизоди на кървене и хеморагичните инциденти, които не са свързани с процедурата, за период от 12 месеца, както и честотата на MACE.

Кървене се наблюдава при 34 пациенти (21.7%) на антикоагулант и при 54 (34.6%) от тези на антикоагулант + клопидогрел (HR 0.63; 95% CI 0.43-0.90, $p=0.01$), като повечето хеморагични инциденти са от мястото на достъп. Кървене, което не е свързано с процедурата, се среща при 34 болни (21.7%) на антикоагулант и при 53 (34%) на двойна антитромботична терапия (HR 0.64; 95% CI 0.44-0.91, $p=0.02$). Повечето хеморагични инциденти настъпват през първия месец и не са тежки.

Комбинираната честота на сърдечносъдова смъртност, несвързано с процедурата кървене, МИ и инсулт до 12-тия месец е 31.2% в групата с моно- и 45.5% в тази с двойна антитромботична терапия, като разликата е статистически значима. Ако от тези събития извадим хеморагичните епизоди, обаче, разликата в честотата на MACE между групите става сходна.

Устройството Watchman за затваряне на ухото на лявото предсърдие (ЛПУ) (Boston Scientific) демонстрира вътреболнична безопасност, подобна на тази в кардиналните проучвания с него, в рамките на първите три години от регистъра LAAO, въпреки че се използва при по-високо рискови пациенти⁽³¹⁾.

През 2015 година Watchman е одобрен за понижаване на тромбемболизма при високо рискови болни с неклапно ПМ. Регистърът LAAO започва да набира случаи от януари 2016 година. Смята се, че повече от 95% от Watchman процедурите, проведени в САЩ, са включени в регистъра.

През първите три години Watchman е имплантиран на 38 158 болни на средна възраст 76 години, 41% жени. Участниците са по-възрастни и с повече придружаващи заболявания, от тези, включени в рандомизирани проучвания. Средният CHA2DS2-VASc е 4.6 точки, а HASBLED – 3 точки. Повечето пациенти (близо 70%) са имали

предишен епизод на клинично значимо кървене.

Дивайсът е имплантиран в 93% от планираните процедури, с успеваемост от 98.3%. Големи вътреболнични усложнения са наблюдавани в 2.16% от случаите – най-често перикарден излив, налагащ интервенция (1.39%), и значимо кървене (1.25%). Регистрира се ниска честота на сърдечен арест (0.24%), смърт (0.19%), инсулт/транзиторна исхемична атака (0.17%), значими съдови усложнения (0.15%), емболизация на дивайса (0.07%) и МИ (0.04%).

Периферна артериална болест

При пациенти с ПАБ, претърпели реваскуларизация, rivaroxaban в доза 2.5 mg два пъти дневно в добавка към ASA е свързан със значително по-ниска честота на остра исхемия на крайника, голяма ампутация поради съдова причина, МИ, исхемичен инсулт или сърдечносъдова смъртност в сравнение със самостоятелния прием на ASA. Честотата на значимото кървене, обаче, се увеличава на фона на rivaroxaban. Резултатите са от проучването VOYAGER PAD* и са публикувани едновременно в New England Journal of Medicine (32).

Включени са 6564 участници с ПАБ и реваскуларизация, които са рандомизирани на rivaroxaban 2.5 mg два пъти дневно + ASA или на плацебо + ASA. Комбинираната първична крайна цел (компонентите на която са изброени по-горе) се наблюдава при 508 болни (17.3%) в групата с rivaroxaban и при 584 (19.9%) в тази на плацебо (HR 0.85; 95% CI 0.76-0.96; p=0.009).

Значимите епизоди на кървене, дефинирани по TIMI, не се различават в двете рамена, но дефинираните според ISTH са значимо повече в групата с rivaroxaban: 140 случаи (5.94%) спрямо 100 (4.06%), HR 1.42; 95% CI 1.10-1.84, p=0.007.

Ticagrelor в добавка към ASA редуцира с около 40% значимите нежелани събития за крайниците (MALE) при стабилни пациенти с атеросклероза. Това показва данни от мета-анализ на американска група автори, ръководени от Marc Bonaca (33).

Включени са данни от PEGASUS-

TIMI 54 и THEMIS с докладвани данни за MALE при 40 392 болни за период от три години. В двете проучвания са регистрирани общо 150 първи инциденти на MALE. Честотата е съответно 0.7% и 0.3% при пациентите, рандомизирани на ticagrelor или на плацебо. Ticagrelor, общо за двете дози, понижава честотата на MALE с 41% (HR 0.59; 95% CI 0.42-0.83, p=0.002).

Въпреки ниската честота на MALE в тази широка популация, авторите предполагат, че наблюдаваните предимства от лечението с ticagrelor биха се пренесли в по-голяма абсолютна полза при пациентите с ПАБ.

Венозна тромбемболия

Rivaroxaban (Xarelto; Bayer) дава по-добри резултати от подкожния епохарагин за превенция на венозна тромбемболия (BTE), без да увеличава риска за кървене, при пациенти след не-големи ортопедични хирургични интервенции, последвани от период на имобилизация, според проучването PROMONOS*, публикувано и в New England Journal of Medicine (34).

Участниците са 3604 с проведена не-голяма ортопедична хирургия на долен крайник (изключваща тоталното протезиране на колянна и тазобедрена става) и с планирана имобилизация. Те са рандомизирани на rivaroxaban 10 mg дневно + плацебо подкожна инжекция (n=1809) или на епохарагин 40 mg в 0.4 ml + плацебо орална таблетка (n=1795), като рандомизацията е стратифицирана според планираното време на имобилизация: 2-4 седмици, 4-8 седмици или повече от осем седмици.

Първичната крайна цел е комбинацията от значима BTE, което включва симптомна дистална или проксимална дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна тромбемболия (БТЕ) и BTE-свързана смърт по време на периода на лечение или асимптомна проксимална ДВТ след края на лечението.

Бавното набиране на пациенти довежда до изтичане на срока на годност на лекарствения продукт, което налага преждевременно преустановяване на включването. Средната възраст е 41 години, повечето участници са мъже. В проучването са включени повече от 20 типа хирургия (средна продължителност 60 минути), най-честите от

които – хирургия на връзките на колянната става, на фрактура на глезена и колянна артроскопия.

След период на приложение на медикамента по време на проучването от 28.6 дни средно и проследяване от 59 дни, първичната крайна цел се наблюдава по-рядко в групата с rivaroxaban в сравнение с епохарагин (0.2% спрямо 1.1%; RR 0.25; 95% CI 0.09-0.75; p<0.001 за non-inferiority; p=0.01 за превъзходство), като резултатът се запазва, независимо от времето за имобилизация.

При болните с rivaroxaban е отчетен и по-нисък риск за симптомна BTE (0.2% спрямо 0.6%; RR 0.28; 95% CI 0.08-1.00) и за значими BTE инциденти (0.1% спрямо 0.8%; RR 0.12; 95% CI 0.02-0.84). Средното време до събитие от първичната крайна цел е 26 дни на фона на rivaroxaban и 40 дни за епохарагин.

Честотата на масивно кървене или немасивно клинично значимо кървене е около 1% в двете групи. Допълнителен анализ на нетната клинична полза (събирателна на ефикасност и безопасност) показва 52% по-ниска честота в рамките на rivaroxaban (0.8% спрямо 1.8%; RR 0.48; 95% CI 0.26-0.90).

Apixaban (Eliquis, Pfizer) е поне толкова добър, колкото подкожния dalteparin (non-inferiority) за лечение на свързаната със злокачествени заболявания BTE, без да увеличава риска за кървене, според данни от проучването Caravaggio, публикувано и в New England Journal of Medicine (35).

Проучването е иницирано от изследователите (не е спонсорирано), с отворен дизайн, като 1155 последователни участници със злокачествено заболяване, със симптомна или като случайна находка остра проксимална ДВТ или БТЕ, са рандомизирани на apixaban 10 mg два пъти дневно за първите седем дни, последвани от 5 mg два пъти дневно, или на подкожен dalteparin (в доза 200 IU/kg еднократно дневно за първия месец, последвани от 150 IU/kg еднократно дневно). Лечението се прилага шест месеца. Първичната крайна цел е обективно потвърден рецидив на BTE по време на периода на лечение.

Рецидив на BTE се наблюдава при 32 пациенти (5.6%) в групата с apixaban и при 46 (7.9%) в тази на dalteparin (HR 0.63; 95% CI 0.37-1.07, p<0.001 за non-

inferiority). Епизоди на масивно кървене са регистрирани при 22 болни (3.8%) на фона на аrixaban и при 23 души (4%) на фона на dalteparin (HR 0.82; 95% CI 0.40-1.69, $p=0.6$).

При хоспитализирани пациенти с животозастрашаващо или неконтролируемо кървене, свързано с директно инхибиране на фактор Ха (rivaroxaban или arixaban), вътреболничната и 30-дневната смъртност се различават в зависимост от използвания антидот, като **andexanet alfa** (Ondexxa) е свързан с по-ниска смъртност според данни от две проучвания.

В първото проучването (ANNEXA-4)⁽³⁶⁾, което използва propensity-score matching при 410 участници, andexanet alfa е свързан с по-ниска 30-дневна смъртност като цяло (14.6% спрямо 34.1%; RR 0.43; 95% CI 0.29-0.63), и в подгрупите с вътречерепно (15.3% спрямо 48.9%; RR 0.31; 95% CI 0.20-0.48) и гастроинтестинално кървене (12.2% спрямо 25%; RR 0.49; 95% CI 0.21-1.16), в сравнение с концентрат на протромбиновия комплекс (КПК).

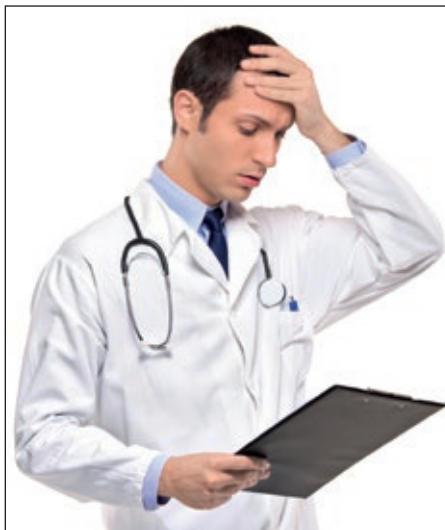
Във второто проучване (ORANGE)⁽³⁷⁾ са анализирани данни от 30 303 болни, хоспитализирани по повод кървене в резултат на прием на фактор Ха инхибитор между януари 2016 и септември 2019 година. Andexanet alfa дава най-ниска вътреболнична смъртност при всички типове кървене (4%) в сравнение с четирифакторен КПК (10%), прясно замразена плазма (11%) и други хемостазни подходи (8%).

COVID-19

Синдромът „burnout“ продължава да засяга кардиолозите, според социологическо проучване на Американския кардиологичен колеж (ACC) през 2019 година: сред 2025 кардиолога, от които 362 жени, повече от една трета съобщават за бърнаут, а 44% споделят за повишен стрес⁽³⁸⁾.

В сравнение с последното проучване на ACC през 2015 година, броят на кардиолозите с бърнаут нараства с 32% (от 26.8% на 35.4%), а тези, които напълно отхвърлят да имат бърнаут синдром, намаляват от 23.7% на 20.7%. Към датата на провеждането на виртуалните Научни сесии на АНА, основна причина за повишения стрес е пандемията от COVID-19.

Повече бърнаут се регистрира при жените в сравнение с мъжете кардиолози (45.3% спрямо 33.5%). Кардиолозите в средата на своята кариера съобщават за повече бърнаут (45.3%) в сравнение с тези в началото (35.4%) или края (31.5%) на кариерата си. Не е учудващо, че при работещите 60 и повече часа седмично, нивото на бърнаут е най-високо (41.5%), както и при тези, при които липсва добра организация на работната среда (59.5%).



За съжаление, 8.6% от отговорилите на анкетите, признават, че са допуснали сериозна медицинска грешка. 315 от кардиолозите планират да напуснат работата си, като от тях 58.1% имат бърнаут.

Други

Хората, които се придържат най-стриктно към **растително-базирана диета**, имат най-ниска честота на ССЗ, но само ако избират здравословни растителни храни, като плодове, зеленчуци, пълнозърнести, ядки и бобови. Данните са от постер, представен на виртуалните Научни сесии на АНА.

Използвани са данни от проучването АТТИСА – проспективен, популационно-базиран анализ, който включва 1514 мъже и 1528 жени без ССЗ, живеещи в Атина, Гърция, от 2001 до 2002 година. Събират се данни за демографските характеристики, сърдечносъдовите рискови фактори, семейната анамнеза за ССЗ, диетични навици и физическа активност.

Десет години по-късно, от 2011 до 2012 година е направено проследява-

не на 2020 от участниците, от които 317 са развили ССЗ. Хората са разделени в зависимост от това, до колко консумират здравословни растителни храни, като плодове или зеленчуци, пълнозърнести, ядки, бобови и чай или кафе, или нездравословни растителни храни и напитки, като сокове и нектари, подсладени със захар мармалади и конфитюри, рафинирани зърнени храни, картофи и сладкиши.



При мъжете се наблюдава най-висока честота на ССЗ в терцила с най-ниска консумация на растителни храни (24%), следван от 17% в средния терцил и 12% при тези с най-голяма консумация (HR 0.75; 95% CI 0.60-0.92, $p=0.002$ при сравнение между най-ниския и най-високия терцил). Същата тенденция се наблюдава и при жените, но разликата не достига статистическа значимост.

При оценка на качеството на растителните храни и напитки, се установява, че единствено придържането към здравословните растително-базиранни хранителни източници има значим протективен ефект срещу развитие на ССЗ. При такъв тип сравнение, връзката се оказва по-силна при жените, с HR 0.68, 95% CI 0.56-0.95.

Както твърде дългият, така и твърде краткият сън са свързани с увеличен атеросклеротичен риск, според данни от проучването Corinthia. То включва 2043 обитатели на гръцкия регион Коринтия, категоризирани като такива с нормална продължителност на съня (6-8 часа), кратък сън (<6

часа) или дълъг сън (>8 часа).

Провежда се ултразвуково изследване на дебелината на интимално-медийния слой на общата каротидна артерия (IMT), като индекс на атеросклеротичния товар. IMT >1.5 mm или протрузия >50% в сравнение със съседните сегменти се дефинира като наличие на атеросклеротична плака.

Хората с нормална продължителност на съня са с най-ниска честота на ЗДТ2 в групата ($p=0.001$). Останалите демографски характеристики и сърдечносъдови рискови фактори са равномерно разпределени.

Както IMT, така и вероятността за наличие на каротидна атеросклероза, са по-ниски при хората, които спят от шест до осем часа дневно: IMT 0.98 ± 0.43 mm при нормален сън, 1.07 ± 0.50 mm при кратък и 1.07 ± 0.53 mm при дълъг сън ($p=0.001$). Атеросклеротични плаки на каротидните артерии се наблюдават при 23% от участниците с нормален сън, в сравнение с 30% от тези с кратък и 29% от тези с дълъг сън ($p=0.016$).

Връзката остава валидна след отчитане на влиянието на сърдечносъдовите рискови фактори, като възраст, пол и компоненти на метаболитния синдром: тогава хората, които спят по-кратко имат с 54% увеличен риск за каротидна атеросклеротична плака, а тези, които спят по-кратко – с 39% по-висок риск, в сравнение с участниците с нормален сън.

Употребата на електронни цигари се увеличава в САЩ, като това е особено изразено при жените, хората на средна възраст и бившите пушачи. Използвани са данни от телефонно проучване на хора над 18-годишна възраст, от 2016 до 2018 година.

Участниците са 936 319, от които 28 917 използват електронни цигари. От тях 30% са на възраст между 18 и 34 години, 49% са мъже и 63% са от европеидната раса. Тенденцията е употребата на електронни цигари да нараства: от 4.3% през 2016 до 4.8% през 2018 година.

Нарастването е най-изразено сред бившите пушачи (от 5.2% до 7.9%, $p=0.02$), тези на възраст между 45 и 54 години (от 3.9% до 5.2%, $p=0.004$), сред жените (от 3.3% до 4.3%, $p<0.001$) и сред тези с годишен доход под 50 000 \$

(от 5% до 5.9%; $p=0.04$). Сред настоящите пушачи употребата на електронни цигари дори намалява (от 14.5% до 13.8%, $p=0.02$).

Към момента FDA не одобрява използването на електронни цигари като метод за отказ от тютюнопушенето. Няма и категорични данни, че употребата им е безопасна. Напротив, смята се, че електронните цигари при младите хора могат да отворят път към други тютюневи изделия, като класическите цигари.

**Новостите представи
главният редактор на Кардио Д,
доц. д-р Яна СИМОВА**

Акроними на клинични проучвания:

PARAGON-HF - Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HFrEF
REDUCE-IT - Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl - Intervention Trial
RADIAL - Radial Artery Database International Alliance
COLCOT - COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial
DAPA-HF - Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure trial
DECLARE-TIMI 58 - Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58
CARDIA - Coronary Artery Risk Development in Young Adults
VOYAGER-PAD - Vascular Outcomes Study of ASA Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD
PRONOMOS - PROphylaxis in NOon Major Orthopaedic Surgery

Използвани източници:

1. www.acc.org/latest-in-cardiology/features/meeting-coverage/2020/acc-2020-meeting-coverage
2. Nambiar L, LeWinter M, VanBuren P. et al. Decade Long Temporal Trends in U.S. Hypertension Related Cardiovascular Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. March 2020; DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.009 www.onlinejacc.org/content/early/2020/03/13/jacc.2020.03.009
3. Selvaraj S, Claggett B, Böhm M. et al. Systolic Blood Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Treated With Sacubitril/Valsartan. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75 (14). DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.009 www.onlinejacc.org/content/early/2020/03/13/jacc.2020.02.009
4. Böhm M, Kario K, Kandzari D. et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020; Epub ahead of print March 28, 2020; DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30554-7) [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30554-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30554-7/fulltext)
5. Bhatt D, Miller M, Brinton E. et al., on behalf of the REDUCE-IT Investigators. REDUCE-IT USA: Results From the 3,146 Patients Randomized in the United States. *Circulation* 2020; 141:367-75 www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440
6. Blom D. Alirocumab efficacy and safety in adults with homozygous familial hypercholesterolemia (ODYSSEY HoFH). Presented on: March 30, 2020. ACC 2020 www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/24/16/41/mon-1045-odyssey-hofh-evincumab-reduces-ldl-c-acc-2020
7. Reynolds H, Maron D. Relationships of ischemia severity and coronary artery disease extent with clinical outcomes in the ISCHEMIA trial. Presented at: ACC 2020. March 29, 2020 www.tctmd.com/news/anatomic-burden-ischemia-severity-and-outcomes-ischemia
8. Reynolds H, Shaw L, Min J. et al. Sex differences in severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: insights from the ISCHEMIA trial. ACC 2020 www.tctmd.com/news/more-symptoms-less-extensive-disease-women-stable-cad-ischemia
9. Park D, Ahn J, Park H. et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT trial. *Circulation* 2020; Originally published 30 Mar 2020 www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046039
10. Gaudino M, Benedetto U, Frenes S. et al. for the RADIAL Investigators. Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2018; 378:2069-2077 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716026
11. Dangas G, Baber U, Sharma S. et al. Ticagrelor with aspirin or alone after complex PCI: the TWILIGHT-COMPLEX analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; Epub ahead of print. www.onlinejacc.org/content/early/2020/03/13/jacc.2020.03.011
12. Angiolillo D, Baber U, Sartori S. et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2020; Epub ahead of print. www.onlinejacc.org/content/early/2020/03/13/jacc.2020.03.008
13. Jang Y. Ticagrelor with or without aspirin in acute coronary syndrome after PCI: randomized evaluation of ticagrelor monotherapy after 3-month dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome (the TICO trial). Presented on: March 30, 2020. ACC 2020 www.tctmd.com/news/tico-ticagrelor-monotherapy-after-3-months-dapt-curbs-bleeding-stented-ac-patients
14. Bhatt D, Eikelboom J, Connolly S. et al. The role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation*. 2020; Orig-

- inally published 28 Mar 2020 www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046488
15. Samuel M. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). Presented on: March 28, 2020. ACC 2020 www.tctmd.com/news/colchicine-cost-effective-canada-and-even-us-colcot
 16. Alexander J, Wojdyla D, Vora A. et al. The risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. *Circulation*. 2020; Originally published: 29 Mar 2020 www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534
 17. Lu W, Wang Y, Chen L. et al. 1211-190 / 190 - Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents in patients with atrial fibrillation. Session 1211 - Acute and Stable Ischemic Heart Disease: Clinical 3; March 28, 2020 www.abstractsonline.com/pp8/#!/8992/session/872
 18. Lam C, Wood R, Bueno H. et al. 1260-152 / 152 - Heart failure hospitalizations and urgent heart failure visits for patients with heart failure in a real-world population in the US. Session 1260 - Heart Failure and Cardiomyopathies: Clinical 4; March 29, 2020 www.abstractsonline.com/pp8/#!/8992/session/936
 19. Ponikwowski P, Jhund P. Benefit of dapagliflozin on first and repeat events in patients with HFREF in DAPA-HF [presentation]. Presented at: American College of Cardiology Scientific Sessions with World College of Cardiology Virtual Meeting; March 28-30, 2020.
 20. Docherty K, Jackson A, Inzucchi S. et al. 902-06 - Consistent benefit of dapagliflozin according to background therapy in patients with HFref: an analysis of the DAPA-HF trial. Session 902 - Highlighted Original Research: Heart Failure and Cardiomyopathies and the Year in Review. March 29, 2020 https://cslidesci.utimeetingtech.com/acc2020_eposter/attendee/eposter/poster/3699
 21. Køber L, Docherty K, Inzucchi S. et al. 1027-07 - DAPAGLIFLOZIN IMPROVES OUTCOMES IRRESPECTIVE OF NT-PROBNP CONCENTRATION IN PATIENTS WITH HFREF: AN ANALYSIS OF THE DAPA-HF TRIAL. Session 1027 - The Buzz in SGLT2 Inhibitors and Heart Failure. March 28, 2020 https://cslidesci.utimeetingtech.com/acc2020_eposter/attendee/eposter/poster/1812
 22. Jhund P, Adamson C, Inzucchi S. et al. 1027-03 - Effect of treatment with dapagliflozin is consistent across the range of body mass index in patients with HFref: an analysis of the DAPA-HF trial. Session 1027 - The Buzz in SGLT2 Inhibitors and Heart Failure. March 28, 2020 https://cslidesci.utimeetingtech.com/acc2020_eposter/attendee/eposter/poster/1810
 23. Oyama K, Raz I, Cahn A. et al. 1003-03 - Effects of dapagliflozin on cardiovascular outcomes across body mass index categories in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial. Session 1003 - Understanding Disease to Guide Therapy in Heart Failure. March 28, 2020 https://cslidesci.utimeetingtech.com/acc2020_eposter/attendee/eposter/poster/1797
 24. McMurray J, Boehm M, Serenelli M. et al. 1259-069 / 069 - Effect of treatment with dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in patients with HFref: an analysis of the DAPA-HF trial. Session 1259 - Heart Failure and Cardiomyopathies: Therapy 4; March 29, 2020 https://cslidesci.utimeetingtech.com/acc2020_eposter/attendee/eposter/poster/2887
 25. Patel R, Colangelo L, Reiner A. et al. Cellular Adhesion Molecules in Young Adult Coronary and Cardiac Function in Later Life. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75 (17), May 2020, www.onlinejacc.org/content/75/17/2156
 26. Armstrong P, Pieske B, Anstrom K. et al. for the VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382:1883-1893 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915928
 27. Mack M. Two-year clinical and echocardiographic outcomes from the PARTNER 3 low-risk randomized trial. Presented at: ACC 2020. March 29, 2020 www.tctmd.com/news/partner-3-tavr-now-noninferior-surgery-2-years-low-risk-patients
 28. Pereira N. TAILOR PCI: tailored antiplatelet initiation to lessen outcomes due to decreased clopidogrel response after percutaneous coronary intervention. Presented on: March 28, 2020. ACC 2020 www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/03/26/19/53/tailor-pci
 29. Butala N, Chung M, Secemsky E. et al. Conscious Sedation versus General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Variation in Practice and Outcomes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. March 2020; DOI: 10.1016/j.jcin.2020.03.008 <http://interventions.onlinejacc.org/content/early/2020/03/13/jcin.2020.03.008>
 30. Nijenhuis W, Brouwer J, Delewi R. et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 2020; 382:1696-1707 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915152
 31. Freeman J, Varosy P, Price M. et al. The NCDR left atrial appendage occlusion registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (13), April 2020 www.onlinejacc.org/content/75/13/1503
 32. Bonaca M, Bauersachs R, Anand S. et al. for the Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *New England Journal of Medicine* March 28, 2020 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2000052
 33. Bonaca M, Bhatt D, Steg P. et al. 1268-205 / 205 - Ticagrelor and major adverse limb events: a systematic review and meta-analysis. Session 1268 - Vascular Medicine: Non Coronary Arterial Disease 4; March 29, 2020 https://cslidesci.utimeetingtech.com/acc2020_eposter/attendee/eposter/poster/375
 34. Samama C, Laporte S, Rosencranz N. et al. Rivaroxaban or enoxaparin in nonmajor orthopedic surgery. *N Engl J Med* 2020; 382:1916-1925 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1913808
 35. Agnelli G, Becattini C, Meyer G. et al. for the Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:1599-1607 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915103
 36. Cohen A, Lewis M, Connor A. et al. 30-day mortality following andexanet alfa in ANNEXA-4 compared with prothrombin complex concentrate (PCC) therapy in the ORANGE study for life threatening non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC)-related bleeding. ACC 2020 www.tctmd.com/news/low-mortality-rates-seen-andexanet-alfa-factor-xa-related-bleeds
 37. Coleman C, Danese S, Ulloa J. et al. Management of oral factor Xa inhibitor bleeding-related hospitalizations with andexanet alfa or 4-factor prothrombin complex concentrate: real-world evidence from a multicenter study. ACC 2020 www.tctmd.com/news/low-mortality-rates-seen-andexanet-alfa-factor-xa-related-bleeds
 38. Mehta L. Practice factors affecting cardiologists' wellbeing: the American College of Cardiology 2019 Well Being Study. Presented on: March 28, 2020. ACC 2020 www.tctmd.com/news/more-burnout-cardiology-covid-19-fans-flames

TELMIMED PLUS®

telmisartan/hydrochlorothiazide

80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg x 28 tablets

ДВЕ ВИНАГИ Е
ПОВЕЧЕ ОТ
ЕДНО...



ИЛЛ: 42 690/01.10.2019

По лекарско предписание. КХП юли 2019.
Пълна лекарствена информация е на разположение при поискване.

CG 160
80 mg/12,5 mg

CG 161
80 mg/25 mg

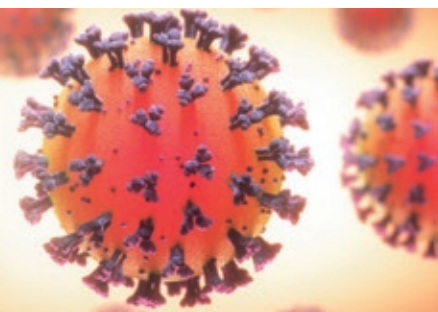
Моля, съобщавайте нежелани лекарствени реакции, възникнали при употребата на **ТЕЛМИМЕД ПЛЮС**, на следните адреси:

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



СПЕЦИФИЧНИТЕ ЕФЕКТИ НА ARB И ACEi МОГАТ ДА СА СВЪРЗАНИ С РАЗЛИЧНО ПРОТИЧАНЕ НА КОРОНАВИРУСНАТА ИНФЕКЦИЯ



Проучване от американската Cleveland Clinic не показва зависимост между антагонисти на системата ренин ангиотензин алдостерон (РААС) и риска за инфектиране с коронавируса SARS-CoV-2, но демонстрира по-ниска честота на усложнения сред болните с COVID-19, лекувани с ангиотензин рецепторните блокери (ARB), като това се отдава на различия в ефекта върху РААС на ARB и инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (ACEi) ⁽¹⁾.

Изследвани са над 17 000 човека, от които 9.3 % са позитивни за SARS-CoV-2 – диагностицирани с полимеразна верижна реакция (PCR). Средната възраст при приемалите ARB и ACEi е по-висока (62 и 65 години) в сравнение с тези, които не са лекувани с антагонисти на РААС – 48 години.

Двата пола са представени в еднаква степен при позитивните за SARS-CoV-2, независимо приемали или не РААС блокери. Заболявания като артериална хипертония, захарен диабет, коронарна болест, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и сърдечна недостатъчност (CH) са по-чести при приемалите ACEi и ARB.

От всички тествани, 1322 (7.2%) се лекуват с ACEi и 982 (5.3%) с ARB. Сред позитивните за SARS-CoV-2, 116 (6.7%) приемат ACEi и 98 (5.6%) ARB. Както виждаме, пропорцията на третираните с ACEi/ARB се запазва и статистическият анализ не показва зависимост между приема на ACEi/ARB и риска за вирусно заразяване.

Повишена вероятност за хоспитализация се наблюдава и в двете групи с РААС антагонисти: отношение на риска (OR) 1.61 за ARB и OR 1.84 за ACEi. Лекуваните с ARB са с по-малък риск за постъпване в ICU (OR 1.16), сравнено с ACEi (OR 1.77). По-често се наблюдава и нужда от апаратна вентилация за групата ACEi (OR 1.35) за разлика от ARB (OR 1.12).

Лекуваните с РААС блокери са по-възрастни и статистически значимо повече пациенти са със сърдечносъдови заболявания (ССЗ), които са доказан фактор за по-тежко протичане на COVID-19. SARS-CoV-2 атакува директно клетките на съдовия ендотел, което води до вазоконстрикция и потенцирано тромбоембообразуване. Тези болни имат по-висок риск за хоспитализация и смърт.

Ангиотензин II (ATII) активира процеси на вазоконстрикция, възпаление и фиброза в белите дробове, а ARB блокират ATII значимо по-ефективно от ACEi. Допълнително, ACEi, но не и ARB, увеличават нивата на циркулиращи брадикинини, които се считат за водещ фактор при вирус индуцирания остър респираторен дистрес синдром (ARDS).

Проучването е обсервационно и като такова има своите ограничения, малкият брой позитивни пациенти и субективни фактори също могат да повлияят на достоверността на резултатите.

Други проучвания в разгара на COVID-19 също не показаха връзка между приложението на ARB/ACEi и повишена честота на заболяемост и усложнения ⁽²⁾. Но настоящото е първото изследване, което свързва ARB с евентуален протективен ефект.

Важно е да се отбележи, че различията в ефектите на двете групи медикаменти, върху имунния отговор на молекулно ниво, са вероятни, но не са експериментално доказани.

Има логична основа, разликата между действието на ARB и ACEi на ниво рецептори, да се отразява на повлияването, ако не директно на вируса, то на съпътстващите патофизиологични процеси – абнормен имунен отговор, ендотелна дисфункция...

Отдавна е известно, че и ARB не са хомогенна група, особено що де отнася

до различните от антихипертензивните им ефекти. Например telmisartan и losartan повлияват по различен начин ендотелната функция.

Telmisartan е по-липофилен и с по-дълъг елиминационен полуживот (близо 24 часа) в сравнение с losartan. Поради това с telmisartan блокадата на ATII рецепторите е по-пълна и дълготрайна.

Трябва да се подчертае, че по-високата липофилност на telmisartan, в сравнение с останалите сартани, му осигурява най-големия обем на разпределение и улеснява проникването му в различни органи и тъкани.

Допълнително, уникалната молекулярна структура на telmisartan определя неговата способност да действа като частичен агонист на активирания рецептор на пероксизомния пролифератор (PPAR) гама в черния дроб, мастната и мускулната тъкан, като по този начин се подобрява инсулиновата чувствителност, намалява се оксидативният стрес и се подобрява ендотелната функция.

Telmisartan е единственият ангиотензин рецепторен блокер (ARB), който, освен че понижава артериалното налягане, има и доказани сърдечносъдови протективни свойства при високорискови пациенти.

В проучването ONTARGET*, неговото приложение бе свързано с намаляване на честота на сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт, инсулт и хоспитализации по повод на застойна СН при пациенти с висок сърдечносъдов риск, включително такива със захарен диабет и крайна органна увреда.

* ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial

Използвани източници:

1. Mehta N., Kalra A., Nowacki A. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 May 5; e201855 <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765695>
2. John A. Jarcho J., Ingelfinger J., Hamel M. et al. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. N Engl J Med. May 2020;1 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2012924



COVID-19 И КАРДИОЛОГА

Коронавирусното заболяване-2019 (COVID-19), причинено от тежък остър респираторен синдром коронавирус-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV2), достигна статус на пандемия.

Безпрецедентното отражение върху здравната система и икономиката предизвика мобилизиране на клиницисти, изследователи, лекарствени агенции и фармацевтична индустрия с обща цел изключително бързо натрупване на знания за епидемиологията на инфекцията и разработване на потенциална терапия и ваксина ⁽¹⁾.

SARS-CoV-2

Коронавирусите (CoV) са фамилия от обвити, едно-верижни РНК вируси, наречени така, поради характерната корона от електронна плътност, която ги отличава при електронна микроскопия. Те са разделени на алфа-, бета-, гама- и дельта- родове, като алфа- и бета-CoV причиняват заболявания при човека, известни като обикновено настинка. SARS-CoV2 и неговият предшественик SARS-CoV1 са бета-CoV ^(2, 3, 4).

Геномът на CoV е организиран в две части. Едната, високо консервативна за CoV семейството, кодира репликацията – неструктурен протеин, отговорен за вирусната репликация в клетката ⁽²⁻⁴⁾. Останалата част от CoV генома кодира структурни и допълнителни протеини.

Структурните протеини съставят трансмисивната вирусна частица или вирион. Основните са нуклеокапсидният протеин (N) и трите трансмембранни протеина: шипчестият протеин (S), мембранный протеин (M) и протеинът на обвивката (E) ⁽²⁻⁶⁾.

Жизненият цикъл на SARS-CoV2 не е напълно установен, но се пред-

полага да е подобен на този на SARS-CoV1 и други CoV ^(5, 6). Жизненият цикъл на CoV се състои от серия от събития, които започват със свързването на вируса към таргетната клетка и кулминират във вирусната репродукция. Целта на разработваните терапии е да се прекъсне този верижен вирусен цикъл.

SARS-CoV2 се свързва към клетката чрез същия рецептор, както и SARS-CoV1, мембранно-свързания гликопротеин ангиотензин конвертиращ ензим 2 (ACE2) ⁽⁶⁾. След като се свърже към рецептора ACE2, вирусът се интернализира чрез ендоцитоза.

Този процес се медира, поне от части, от друга мембранно-свързана пептидаза, известна като трансмембранна серино протеаза 2 (TMPRSS2), която разцепва протеин S, като необходима стъпка от мембранното сливане ⁽⁷⁾.

След сливането на мембраните, вирусната РНК навлиза във вътреклетъчния компартимент и може да се транслира към кодираните й структурни и неструктурни протеини. Транслацията на неструктурните протеини, или репликацията, води до продукция на единична масивна полипептидна верига, от която след това се отцепват останалите неструктурни протеини.

Друг репликационен протеин, РНК-зависимата РНК полимераз (RdRp), е отговорен за репликацията и амплификацията на вирусния геном ⁽⁸⁾.

След амплификация на вирусната РНК, се генерират повече структурни и неструктурни протеини. Структурните протеини таргетират мембраната на ендоплазмения ретикулум, където става пъпкуване с последваща екзоцитоза на вируса.

ACE2 е трансмембранен протеин с

протеазна активност, който разцепва ангиотензин II до вазодилатора ангиотензин 1-7 ⁽⁹⁻¹²⁾. По този начин ACE2 действа като контра-регулаторен ензим на функцията на ACE1, който генерира ангиотензин II.

При хората ACE2 има широка експресия и се намира в белодробния епител (особено в пневмоцити тип II), миокарда, съдовия ендотел, интестиналният тракт, костния мозък, бъбреците, слезката и панкреаса. Това може да обясни мултиорганната увреда при инфекцията със SARS-CoV2 ⁽¹³⁾.

Интересно е да се отбележи, че ACE2 се кодира върху X хромозомата, което може да има отношение за половите различия в епидемиологията на COVID-19 ⁽¹⁴⁾.

В експериментални модели е доказано, че дефицитът на ACE2 е свързан с по-тежко протичане на остро белодробно увреждане ^(15, 16). Освен това, приложението на losartan, ангиотензин-рецепторен блокер (ARB), смекчава екзацербиращите ефекти на SARS-CoV шипчестия протеин в животински модел на остър респираторен дистрес синдром (ARDS) ⁽¹⁷⁾.

ACE2 се разцепва от мембранно-свързаната протеаза ADAM17, което довежда до освобождаване на разтворим ACE2 в кръвообращението ⁽¹⁸⁾.

Ефектите на разтворимия ACE2 при хората не са изяснени, но изглежда има благоприятни ефекти върху белодробната функция в модели на ARDS и грипна инфекция ^(15, 16, 19). Проучва се ролята на разтворимия ACE2 като специфична терапия на SARS-CoV2 в ролята на рецептор-примамка ⁽²⁰⁾.

Поради необходимостта от ACE2 за настъпване на вирусна инфекция, широко се обсъжда ролята на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) и на ARB при COVID-19. Важно е да се отбележи, че ACE2 ензимът не се инхибира от ACEi или ARB ⁽¹⁵⁾.

Приложението на ACEi или ARB може да доведе до регулация нагоре на ACE2 в животински модели, но при хората този ефект не е постоянен. На този етап, не е ясно дали приемът на ACEi или ARB повлиява рецепторната експресия и дали вариациите в експресията имат отношение към вероят-

ността за заразяване или тежестта на SARS-CoV2 инфекцията.

Смята се, че SARS-CoV2 е зооноза. Геномен анализ идентифицира 87% ДНК последователна хомоложност между SARS-CoV2 и два SARS-подобни CoV, изолирани от китайски прилепи ⁽²¹⁾.

Трябва да се отбележи, обаче, че прилепи не се продават на пазарите за животни и че през декември, когато бе началото на коронавирусната епидемия в Китай, повечето прилепи са в хибернация.

Така, подобно на SARS-CoV1 и MERS-CoV, докато прилепите могат да са естествения резервоар на SARS-CoV2, вероятно съществува неидентифициран междинен животински гостоприемник, отговорен за предаването от животните към човека. Последващото разпространение на епидемията се определя основно от предаването на вируса от човек на човек.

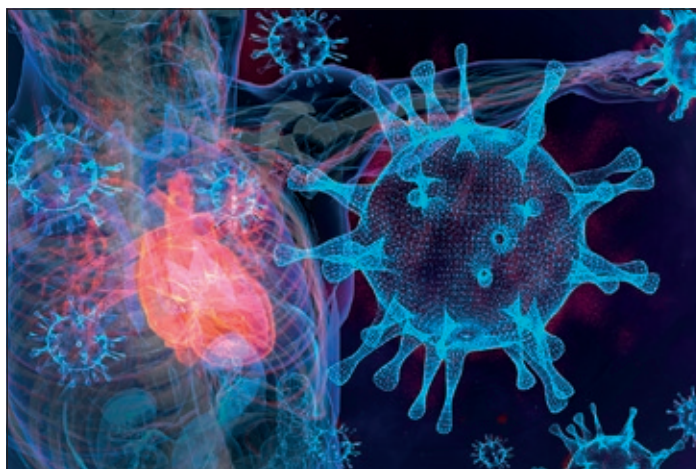
Както и другите респираторни вируси, SARS-CoV2 се разпространява основно чрез малки респираторни капки от инфектирани лица, които могат да пропътуват 1-2 m. Вирусът може да съществува в природата, върху повърхности и се предполага, че издържа до четири часа върху мед, 24 часа върху картон и до 72 часа върху пластмаса или неръждаема стомана ⁽²²⁾.

Върху повърхностите в каютите на симпомни и асимптомни пътници в един от круизните кораби РНК на SARS-CoV2 се изолира до 17-ия ден след освобождаването им. Живи вируси са изолирани и във фекални проби, което показва възможност за орално-фекално-орална трансмисия чрез замърсени ръце.

Предаването по въздуха може да се улесни в здравни заведения, където се провеждат аерозол-произвеждащи процедури, като ендотрахеална интубация, бронхоскопия, сукция, небулизиращо лечение, неинвазивна вентилация с позитивно налягане и кислородотерапия с назална канюла с висок дебит.

При напълно възприемчива популация, както при ранните фази на епидемията в Китай, базалното репродуктивно число (R_0) е 2.38 за SARS-CoV2, което означава, че всеки инфектиран може да разпространи вируса на повече от други двама души. Една епидемия продължава да се разраства, ако R_0 е >1 . Сезонният грип, например, е с R_0 1.5 ⁽²³⁾.

Трансмисията от асимптомни хора улеснява широкото разпространение на SARS-CoV2 и допринася за пандемичния му потенциал ⁽²⁴⁾. Проучване в Сингапур идентифицира седем клъстера от случаи, в които вторичното разпространение на инфекцията се случва един до три дни преди изявата на симптоми в пациента-източник ⁽²⁵⁾. Поради това, органичителните мерки, свързани само с изолиране



на симптомните индивиди, не са достатъчни. Необходимо е да се използват масово лицеви маски в затворени помещения и други предпазни мерки за спиране на трансмисията.

R_0 не е статична величина и интервенции като самокарантиниране, изолация на контактните, социално дистанциране, спазване на дистанция от 1-2 метра и повишени хигиенни мерки имат доказана ефективност. След прилагането им в Китай, R_0 намалява от 2.38 преди 23 януари до 0.99 през периода 24 януари – 8 февруари 2020 година ⁽²⁴⁾.

Клинична картина на инфекцията със SARS-CoV2

От данни в Китай при над 70 000 случая, $<2\%$ са при деца и подраства-

щи <19 години, което предполага, че децата и юношите са или резистентни на инфекцията или заболяването при тях протича асимптомно.

От потвърдените случаи, повечето (87%) са леки, дефинирани като без или с лека пневмония, 14% са тежки, със значителни инфилтрати или белези на дихателна недостатъчност, и 5% са критични, с дихателна недостатъчност (механична вентилация) или полиорганна недостатъчност ⁽²⁶⁾.

Поради ограниченията на диагностичните тестове и вероятното наличие на много инфектирани пациенти, които остават асимптомни, истинският товар на заболяването остава неизяснен и подценен ^(24, 27).

Най-честият симптом при COVID-19 е фебрилитетът – до 90%, следван от суха кашлица, силна отпадналост и задух ⁽²⁸⁾. Поредки симптоми са главоболие, миалгия, болки в гърлото, гадене, повръщане, диария и анорексия.

Наскоро, като други специфични симптоми излязоха anosmia и дисгевзията. Средният инкубационен период от вероятната експозиция до първите симптоми е четири дни. Над 99% от инфектираните развиват симптоми в рамките на 14 дни ⁽²⁹⁾.

Основните лабораторни промени при хоспитализация включват лимфопения, повишение на С-реактивния протеин (CRP), лактат дехидрогеназата, чернодробните трансаминази и Д-димера ⁽²⁸⁾.

Патологична находка от компютърната томография (СТ) на гръден кош има при 87% от постъпилите в болница, като това най-често са опацификати тип „матово стъкло“ или локализирани, или петнисти засенчвания ⁽²⁸⁾.

Голяма част от по-тежките манифестации, като ARDS, остро бъбречно увреждане и миокардна увреда, настъпват между осмия и 14-ия ден от началото на симптомите и вещаят лоша прогноза. Лечение в интензивно отделение се налага в 26-32% от случаите ⁽³⁰⁾.

Предиктори за неблагоприятен клиничен ход са напредналата въз-

раст и наличието на придружаващи заболявания, като захарен диабет (ЗД), артериална хипертония (АХ), исхемична болест на сърцето (ИБС) и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), както и повишението на маркерите за възпаление, коагулация и сърдечна увреда.

При хоспитализираните случаи, средното време от началото на заболяването до смъртния изход е 16-19 дни, а до изписването (на тези, които оцеляват) – около три седмици ⁽³⁰⁾.

Най-честото усложнение при COVID-19 е дихателната недостатъчност. Остър респираторен дистрес синдром - ARDS (17-42%) обикновено настъпва 1-2 седмици от началото на заболяването и обикновено е с протрахирано начало. Поради това (и за да се избегне рискът за предаване на инфекцията при спешна интубация), се препоръчва ранна интубация при влошаване на дихателната функция ⁽³¹⁾.

Предиктори на ARDS са напредналата възраст, изходната АХ, ЗД, високата температура, лимфопенията, увреждането на други органи (остро бъбречно или чернодробно увреждане) и повишението на Д-димер и маркерите на възпаление ⁽³²⁾.

Развитието на ARDS, заедно с острата сърдечна увреда, са независими предсказващи фактори за смърт. Важно е да се отбележи, че хипоксемичната дихателна недостатъчност е водещата причина за смърт при COVID-19 и допринася за 60% от смъртните случаи ⁽³³⁾.

Честотата на остра бъбречна увреда при COVID-19 варира от 0.5 до 15% ⁽³⁰⁾. На фона на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), острата бъбречна увреда обикновено настъпва в първите дни след хоспитализация, докато при изходно нормална бъбречна функция – след 7-10 дни ⁽³⁴⁾. Предполага се, че механизмите на бъбречна увреда са остра тубуларна некроза, директен цитотоксичен ефект на вируса и имунно-медирана увреда ⁽³⁴⁾.

Сърдечносъдови прояви

Острата сърдечна увреда на фона на COVID-19 се дефинира различно, като повишение на тропонина >99-

ия персентил, самостоятелно или като съвкупност от повишение на тропонин, ЕКГ или ехокардиографски (ЕхоКГ) нарушения ⁽³⁵⁾.

Съобщаваната честота на сърдечна увреда варира от 7 до 28% от хоспитализираните пациенти. Болните с данни за сърдечна увреда обикновено са по-възрастни, с повече коморбидности, включително АХ, ЗД, ИБС и сърдечна недостатъчност (СН).

Сърдечната увреда неизбежно се свързва с по-лоша прогноза, което включва необходимост от лечение в интензивно отделение и по-висока смъртност ⁽³⁵⁾. Механизмите на сърдечна увреда са множествени, включително исхемия при повишени изисквания, токсичност от директна вирусна увреда, стрес, възпаление, микроваскуларна дисфункция или руптура на плака.

Аритмиите са чести на фона на COVID-19 инфекция (17% от хоспитализираните), като честотата е по-висока при настанените в интензивно отделение (44%) ⁽³⁵⁾. СН се описва при около една четвърт от случаите и при повече от половината от тези с фатален изход ⁽³⁰⁾.

Честа находка са нарушенията в коагулацията и фибринолитичната система. Хоспитализираните болни и тези с лоша прогноза често имат удължено протромбиново време (РТ), увеличен Д-димер и активирано парциално тромбoplastиново време (APTT) ⁽³⁰⁾.

Много изследователи изказват предположението, че COVID-19 може да е свързан с венозно и артериално тромбообразуване. Поради това, в някои центрове, емпирично се прилага антикоагулация.

Смъртност

Смъртността при COVID-19 е по-ниска от тази при неговите предшественици, SARS-CoV1 и MERS-CoV, при които тя бе съответно е 9.4 и 34.4% ⁽³⁶⁾. Въпреки това, по-широкото разпространение на COVID-19 в сравнение със SARS и MERS, прави абсолютния брой на починалите изключително висок - >380 000 към момента на подготовка на тази статия.

Честотата на смъртност (case

fatality rate – CFR) е трудна за оценка при SARS-CoV2, тъй като популациите не са скринирани изцяло за инфектираност, което подценява знаменателя в уравнението и вероятно се стига до надценяване на CFR.

На глобално ниво CFR е около 5%, със съществена вариация между отделните страни: Италия 11.9%, Испания 9%, Южна Корея 1.7%, Китай 4.1%, Иран 6.4%, Германия 1.2%, САЩ 2.3% ⁽³⁷⁾.

Регионалните и национални различия в CFR могат да са резултат на много фактори, като например:

- Различна степен на изследване на общата популация и асимптомните/леко симптомните случаи
- Различни възрастови групи
- Здравни ресурси
- Предприети публични мерки за контрол на заболяването

Смъртността се повишава рязко с напредване на възрастта. Други независими предиктори на смъртността са органната недостатъчност (SOFA – sequential organ failure assessment score) и повишените стойности на Д-димер ⁽³⁰⁾, както и сърдечната увреда и развитието на ARDS ⁽³⁸⁾.

Предполагаеми механизми на сърдечносъдовите прояви на COVID-19

Сърдечната увреда е често срещана в хода на COVID-19 и налична при около 40% от починалите ⁽³³⁾. Обсъждат се няколко потенциални механизма на сърдечна увреда.

Директна миокардна увреда от вируса

Наличието на ACE2 рецептори върху кардиомиоцитите и съдовите ендотелни клетки осигурява теоретичен механизъм за директна вирусна инфекция и развитие на миокардит. Към момента, обаче, данните от ендомиокардна биопсия или аутопсия не показват наличие на вирусни включвания в миокардната тъкан.

Друг хипотетичен механизъм на директна вирусна увреда на миокарда е чрез инфекциозно-медиран васкулит. ACE2 рецепторите са високо експресирани в артериалните и венозни ендотелни клетки.

Микроваскуларна увреда

Честа находка при SARS-CoV2 е дезорганизацията на коагулационната и фибринолитичната система, като над 70% от починалите изпълняват критериите за дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК) ⁽³⁹⁾.

Тригери на ДИК могат да бъдат свръхактивираният възпалителен отговор и имунна активация, наблюдавани в хода на тежка COVID-19. Може да се предположи, че миокардната увреда е резултат на микротромботично образуване в миокардните съдове в хода на хиперкоагулационно състояние, като ДИК.

Стрес кардиомиопатия

Ролята на стрес (Takotsubo) кардиомиопатията в COVID-19 свързаната сърдечна увреда не е уточнена. Някои от предполагаемите патофизиологични механизми на сърдечна увреда при COVID-19 съвпадат с тези при стрес кардиомиопатията - микроваскуларната дисфункция, цитокиновата буря и симпатиковата свръх-активация.

Остър коронарен синдром

Съществуват данни, че хоспитализациите по повод на пневмония са свързани с повишен риск за атеросклеротични събития ⁽⁴⁰⁾. Грипната инфекция е доказала своята времева зависимост със сърдечносъдовите усложнения и острия коронарен синдром (ОКС) ⁽⁴¹⁾. Следователно, ОКС може да е съществена причина за сърдечно увреждане при пациентите с COVID-19.

Съществуват множество механизми, по които една системна вирусна инфекция може да доведе до дестабилизация на плаката и ОКС:

- Възпалението е известен фактор при развитието и прогресията на атеросклерозата

- Имунният отговор към остра вирусна инфекция с освобождаването на цитокини и медиатори на възпалението може да доведе до локално артериално възпаление, което е по-изразено в коронарните плаки

- Навлизането на вирусни продукти в системната циркулация може да активира рецептори на врождения имунитет и стимулиране на имунните клетки в атеросклеротичните плаки, което да доведе до руптура

- Нарушението на функцията на коронарния съдов ендотел може да доведе до вазоконстрикция

Миокардна увреда в резултат на дисбаланс между нужди и доставка на кислород

Периодите на физиологичен стрес в хода на сепсис и дихателна недостатъчност могат да бъдат свързани с увеличение на биомаркерите за миокардна увреда, което е лош прогностичен белег. Механизмът на подобно миокардно увреждане вероятно е дисбаланс между нуждите и достав-

система и свързаната възпалителна активация води до дихателна недостатъчност с ARDS и хипоксия.

Ако организмът не успее да се справи с вируса с помощта на имунния отговор, COVID-19 прогресира на фаза III – свръх-възпалително състояние, свързано с изразено повишение на възпалителните биомаркери. Пациентите, които достигат тази фаза, имат полиорганна дисфункция и цитокинова буря.

Потенциална таргетна или променяща хода на заболяването терапия:

- Нуклеотидни аналози – инхибитори на репликацията на вирусния геном

Към момента няма специфични за коронавируси медикаменти от този клас, поради което се разчита на лекарства, създадени за лечение на други вируси. Най-широко използван срещу SARS-CoV2 е remdesivir ⁽⁴³⁾, създаден за приложение срещу Ебола.

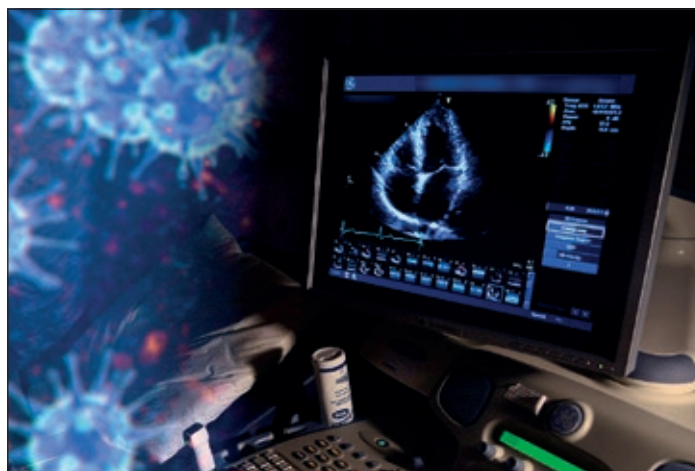
Медикаментът е доказал in vitro активност срещу SARS-CoV2 и към момента с него протичат много рандомизирани клинични проучвания (РКП) в Китай и САЩ. Други нуклеотидни аналози са favipiravir, emtricitabine/tenofovir и ribavirin.

- Протеазни инхибитори – инхибитори на генерацията от неструктурни протеини

Антивирусният механизъм на действие на протеазните инхибитори е да блокират вирусните протеази, които отцепват неструктурните протеини от голямата мономерна репликаза. С това би трябвало да се спре вирусната репликация.

Lopinavir-ritonavir – комбиниран протеазен инхибитор създаден за лечение на инфекция с HIV – към момента не показва положителни резултати при лечението на COVID-19 ⁽⁴⁴⁾. Разработват се специфични за SARS-CoV2 протеазни инхибитори.

Алфа-кетонамидните инхибитори, идентифицирани с помощта на структурно-базиран лекарствен дизайн, по-



ката на кислород, без остра руптура на атеросклеротична плака, т.е. миокарден инфаркт (МИ) от втори тип.

Системен отговор на свръх-възпаление, водещ до миокардна увреда

При тежките форми на COVID-19 се наблюдава съществено повишение на възпалителни биомаркери и цитокини, като интерлевкин 6 (IL-6), CRP, тумор-некротичен фактор (TNF) алфа, IL-2R и феритин ⁽⁴²⁾.

Теоретичен модел на прогресията на COVID-19 разграничава три, частично припокриващи се, фази. Първата включва ранната вирусна инфекция с конституционални симптоми. През втората директната вирусна цитотоксичност върху белодробната

казват благоприятно фармакодинамика in vitro. Други кандидат е danoprevir, оригинално създаден за лечение на Хепатит С вирусна инфекция.

● Инхибитори на мембранното сливане

За да може вирусният геном да се репликира, мембраната на вируса трябва да се слее с ендозомната мембрана – това става чрез не-ковалентно свързване между S протеина и ACE2. Точният механизъм на сливане не е изяснен, но вероятно зависи от ендозомна матурация и мембранно-свързана протеаза на клетката - TMPRSS2.

● Chloroquine (CQ)/hydroxychloroquine (HCQ)

Антивирусните качества на CQ са наблюдавани при HIV и други вируси. Смята се, че CQ и HCQ инхибират ендозомната матурация. **Липсват категорични доказателства за полза от приложението на CQ и HCQ при SARS-CoV2 инфекция.** Прилагани са само като състрадателно лечение при тежки случаи и в клинични проучвания с предварително уточнени протоколи за дозиране.

Известно е, че CQ и HCQ удължават QT интервала и могат да предизвикат аритмия. С особено внимание трябва да се подхожда при пациенти с QTc>500 ms. Не се препоръчва използването им с други медикаменти, които удължават QT интервала.

● Camostat

Той е протеазен инхибитор, одобрен за лечение на хроничен панкреатит. Изглежда, че инхибира TMPRSS2. Медикаментът се изпитва и за лечение на COVID-19.

● Нейтрализиращи антитела и протеини-примамка

Нейтрализиращите антитела са създадени да захващат вириони, предотвратяващи излагането на вируса или захващането му към клетките на гостоприемника. Плазма от болни, които са оздравели от SARS-CoV2, може да съдържа анти-SARS-CoV2 IgG антитела. Малко проучване с реконвалесцентна плазма от донори, преживяли COVID-19, демонстрира клинично подобрене⁽⁴⁵⁾.

Протеините-примамка имат за цел да „закотвят“ вируса. Продължават

проучвания с такива молекули, с начални данни за успешно приложение на разтворима човешка ACE2.

Противовъзпалителна терапия

Напредналите стадии на COVID-19 са свързани със синдроми на цитокинова буря и неспецифична имунна активация. Повишените нива на възпалителните биомаркери, като IL-6 и hsCRP, идентифицират пациентите с висок риск за прогресия и смъртен изход⁽³⁰⁾. Това дава основание за използване на имуномодулираща и противовъзпалителна терапия.

Кортикостероидите (КС) са използвани при различни тежки вирусни респираторни инфекции, причинени от грипен вирус, SARS-CoV и MERS-CoV, с данни за ограничени ползи и, в някои случаи, данни за за-



бавено изчистване на вируса и повишена честота на вторични инфекции и смърт.

Към момента не се препоръчва рутинната употреба на КС за лечението на COVID-19, а по-скоро ограничена употреба при болни с други индикации за КС, като рефрактерен шок или напреднал ARDS.

Повишението на IL-6 при пациентите с тежък COVID-19 насочва към използване на **IL-6 инхибитори** (tocilizumab, siltuximab). Tocilizumab е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, а siltuximab е химерно моноклонално антитяло.

И двете молекули свързват разтворимия и мембранно-свързан рецептор за IL-6, с което инхибират IL-6-медираното сигнализиране. Първоначалните резултати с IL-6 ин-

хибиторите за лечение на COVID-19 са окуражаващи.

Azithromycin е макролиден антибиотик, за който съществуват ограничени данни за полза при лечение на умерен до тежък ARDS. Малко, не-рандомизирано, проучване със съществени ограничения в дизайна показва, че комбинацията azithromycin и hydroxychloroquine е свързана с по-ефективно изчистване на SARS-CoV2 в сравнение с монотерапията с hydroxychloroquine или стандартното лечение⁽⁴⁶⁾.

Препоръчва се мониториране на QT интервала при употреба на azithromycin, особено в комбинация с hydroxychloroquine.

ЖАК-2 инхибиторите предотвратяват рецептор-медираната ендотоза, като отделно имат и противовъзпалителни ефекти, инхибирайки освобождаването на цитокини. Baricitinib от този клас към момента се изпитва за лечение на COVID-19.

Anakinra е рекомбинантно моноклонално антитяло, което блокира рецептора за IL-1. Използвана е за лечение на автоимунни състояния, като ювенилен идиопатичен артрит, както и рецидивиращ перикардит.

Emapalumab е напълно човешко моноклонално антитяло срещу интерферон гама, одобрено от американската FDA за

лечение на първична хемофагоцитна лимфохистиоцитоза – заболяване, което наподобява свръхвъзпалителното състояние, наблюдавано при тежка COVID-19.

Colchicine, микротубулен полимеризационен инхибитор и противовъзпалителен медикамент, се изпитва при амбулаторни пациенти.

Други терапии

ACE-2 рецептор-медираната ендотоза на SARS-CoV2 е ключов момент във вирусния жизнен цикъл. Данните за ефектите на блокерите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) – ACEi и ARB – върху активността и нивата на ACE2 в различни човешки тъкани (и съответно податливостта към инфекция със SARS-CoV2) не са еднозначни.

До момента преобладават данните, че лечението с ACEi/ARB не увеличава риска за заразяване със SARS-CoV2 и не води до по-тежко протичане на заболяването. Всички водещи кардиологични дружества препоръчаха терапията с тези удължаващи живота медикаменти да не се преустановява.

Статините имат противовъзпалителни плейотропни ефекти. В допълнителен анализ на проучването JUPITER се наблюдава редукция на случаите с пневмония на фона на терапия с rosuvastatin⁽⁴⁷⁾. Все още не е потвърдено дали статините са от полза за лечение на хиперинфламаторно състояние при COVID-19.

Ваксини срещу SARS-CoV2

При липсата на доказано ефективна терапия, създаването на ваксина срещу SARS-CoV2 е стъпка с изключително голямо значение – обект на интензивни усилия на много научни колективи и на ускорено тестване.

Смята се, че всичките четири структурни протеина – E, M, N и S, могат да служат като антигени за неутрализиращи антитела и CD4+CD8+ Т клетъчни отговори⁽⁴⁸⁾. На базата на натрупан опит със създаването на ваксина против SARS-CoV1, вероятно S протеинът ще се окаже най-обещаващия кандидат, индуциращ както хуморален, така и протективен клетъчен имунитет.

Потенциалните стратегии на доставяне включват инактивиран или атенюиран вирус, субединични ваксини, вирусни вектори, ДНК или РНК-базирани ваксини. Живите атенюирани вирусни ваксини вероятно ще създадат значим имунен отговор, но крият риск за заразяване, особено при имунокомпроментирани пациенти.

Инактивираните „цели“ или субединични ваксини са относително лесни за създаване, но не предизвикват моментален или пълен имунитет, като обикновено се налага многократно дозиране, за да се индуцира хумора-

лен, но не и клетъчен, имунитет.

Вирусните вектор-базирани ваксини използват други вируси за представяне на SARS-CoV2 антигени. Тази стратегия може да промотира мощен цитотоксичен Т-клетъчен отговор, но може и да се провали при наличие на предшестваш имунитет към или токсичност на векторния вирус.

Стратегиите, базирани на нуклеинови киселини, работещи чрез доставяне на ДНК или РНК, които се транслират от гостоприемника към продукция на антигени срещу вирусните протеини, са сравнително лесни за създаване, но ограниченията са токсичност или проблеми със стабилността. Важно е да се отбележи, че към момента няма одобрени ДНК или РНК ваксини при хора.



Използвани източници:

1. Atri D, Siddiqi H, Lang J. et al. COVID-19 for the cardiologist: A current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. JACC: Basic to Translational Science (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.002>
2. Fehr A, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. Methods in molecular biology 2015; 1282:1-23
3. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine, 2020; 382:727-733
4. Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature reviews Microbiology, 2019; 17:181-192
5. Zhou P, Yang X, Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 2020; 579:270-273
6. Wu F, Zhao S, Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature, 2020; 579:265-269
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 2020
8. Cheng A, Zhang W, Xie Y. et al. Expression, purification, and characterization of SARS coronavirus RNA polymerase. Virology, 2005; 335:165-76
9. Brosnihan K, Neves L, Chappell M. Does the angiotensin-converting enzyme (ACE)/ACE2 balance contribute to the fate of angiotensin peptides in programmed hypertension? Hypertension, 2005; 46:1097-9
10. Tikellis C, Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin-angiotensin system in health and disease. International journal of peptides, 2012; 2012:256294
11. Hamming I, Cooper M, Haagmans B. et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. The Journal of pathology, 2007; 212:1-11
12. Vickers C, Hales P, Kaushik V. et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase. The Journal of biological chemistry, 2002; 277:14838-43
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis M. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of

- pathology, 2004; 203:631-7
14. Wang C, Horby P, Hayden F. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet, 2020; 395:470-473
15. Imai Y, Kuba K, Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature, 2005; 436:112-6
16. Zou Z, Yan Y, Shu Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. Nature communications, 2014; 5:3594
17. Kuba K, Imai Y, Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nature medicine, 2005; 11:875-9
18. Lambert D, Yarski M, Warner F. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). The Journal of biological chemistry, 2005; 280:30113-9
19. Gu H, Xie Z, Li T. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. Scientific reports, 2016; 6:19840
20. Monteil V, Prado P, Hagelkruys A. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. Cell, 2020
21. Lu R, Zhao X, Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet, 2020; 395:565-574
22. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New England Journal of Medicine, 2020
23. Callaway E, Cyranooski D, Mallapaty S. et al. The coronavirus pandemic in five powerful charts. Nature, 2020; 579:482-483
24. Li R, Pei S, Chen B. et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science, 2020
25. Wei L, Chiew C, Yong S. et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23–March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep
26. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, 2020
27. Lipsitch M, Sverdlow D, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 - studies needed. New England Journal of Medicine 2020; 382:1194-1196
28. Guan W, Ni Z, Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine, 2020
29. Lauer S, Grantz K, Bi Q. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. Ann Intern Med, 2020
30. Zhou F, Yu T, Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet, 2020; 395:1054-1062
31. Alhazzani W, Moller M, Arabi Y. et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Critical care medicine, 2020
32. Wu C, Chen X, Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med, 2020
33. Ruan Q, Yang K, Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med, 2020
34. Cheng Y, Wang K, Zhang M. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney International, 2020
35. Wang D, Hu B, Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 2020
36. Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. Lancet Infect Dis, 2020
37. Medicine JHU. Coronavirus Resource Center, 2020
38. Shi S, Qin M, Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol, 2020
39. Tang N, Li D, Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost, 2020; 18:844-847
40. Corrales-Medina V, Alvarez K, Weissfeld L. et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. JAMA, 2015; 313:264-74
41. Udell J, Zawi R, Bhatt D. et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA, 2013; 310:1711-20
42. Qin C, Zhou L, Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis, 2020
43. Holshue M, DeBolt C, Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. New England Journal of Medicine, 2020; 382:929-936
44. Cao B, Wang Y, Wen D. et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. New England Journal of Medicine, 2020
45. Shen C, Wang Z, Zhao F. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA, 2020
46. Gautret P, Lagier J, Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. International journal of antimicrobial agents, 2020; 105949
47. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A. et al. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. CMAJ, 2012; 184:E367-72
48. Jiang S, He Y, Liu S. SARS vaccine development. Emerging infectious diseases, 2005; 11:1016-20

моxогамма®

moxonidine 0,2/ 0,3/ 0,4 mg

Да намериш пътя



ХИПЕРТОНИЯ!



МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ!



ДИСЛИПИДЕМИЯ!



ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ!



Моксогамма 0.2mg филмирани таблетки x 30 - CF602



Моксогамма 0.3mg филмирани таблетки x 30 - CF599



Моксогамма 0.4mg филмирани таблетки x 30 - CF603



По лекарско предписание

Мохогамма® 0,2 mg филмирани таблетки: КХП към рег. No 20060145, одобрена на 29.07.2014г.

Мохогамма® 0,3 mg филмирани таблетки: КХП към рег. No 20060146, одобрена на 29.07.2014г.

Мохогамма® 0,4 mg филмирани таблетки: КХП към рег. No 20060147, одобрена на 29.07.2014г.

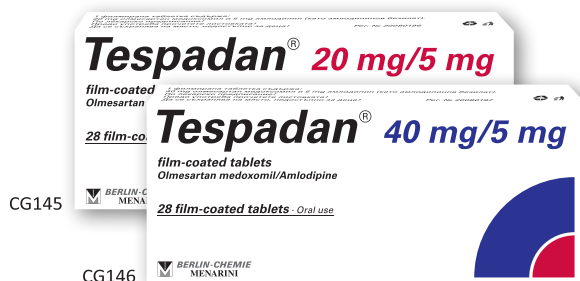
За пълна информация: Wörwag Pharma GmbH & Co.KG;

1612 София, ж.к. "Хиподрума"

ул. "Софийски герой" № 1 БЦ „Прима“, ет.12

тел.: 02/ 462 71 58; факс: 02/ 962 25 10





Сходен антихипертензивен ефект:

♥ при пациенти с или без диабет¹

♥ независимо от възраст и пол¹



КХП Tespadan[®]

МКБ по НЗОК за Tespadan[®] : I10, I11.0, I11.9, I12.0, I12.9, I13.0, I13.1, I13.2

1. Кратка характеристика на Tespadan[®] към РУ №44699-701/21.02.2019, актуализиране на текста: април 2018 г.

Лекарствени продукти по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратката характеристика на продукта 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_TES_01_2020_02