

Брой 3 (53), Есен, Година XVIII, 2021

КАРДИО *D*



**Сърдечна недостатъчност
Сърдечна амилоидоза**

**Дислипидемия –
сравнение на
световните стандарти**

**Нови индикации за
приложение на
dapagliflozin и empagliflozin**

СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ

Dipperam®

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



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

Диперам™. Съкратена информация за медицинските специалисти

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

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

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

SANDOZ A Novartis Division

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

За повече информация:

ЕФЕКТИВНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ НА AMLODIPINE/VALSARTAN ПРИ ВИСОКОРИСКОВИ ПАЦИЕНТИ – ДАННИТЕ ОТ РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА



Артериалната хипертония (АХ) е значим модифицируем рисков фактор за сърдечносъдови заболявания (ССЗ), която за периода 1995-2025 ще се увеличи с 80% в икономически развиващите се страни (сред които е и България). Въпреки наличието на ефективни антихипертензивни медикаменти, заболяването не се контролира адекватно при повечето пациенти. Това се дължи основно на наличието на множествени рискови фактори (напреднала възраст, затлъстяване) или таргетно органно увреждане (захарен диабет, повишено пулсово налягане), които допълнително повишават риска за неблагоприятни сърдечносъдови събития.

За първоначална антихипертензивна терапия, стандартите на ESC/ESH от 2018 препоръчват двойна комбинирана терапия. Тя трябва да включва блокер на ренин ангиотензин алдостероновата система (RAAS) като ACE инхибитор/ангиотензин рецепторен блокер (ACEi или ARB) в комбинация с блокер на калциевите канали (CCB) или диуретик (тиазиден, тиазидо-подобен), по възможност в една таблетка (1). Най-новите стандарти на ISH от 2020 година дават предпочитание на комбинацията от RAAS блокер и ди-хидропиридинов CCB пред тази с диуретик (2).

В най-голямото проведено до момента кохортно мултинационално проучване са сравнени данните за ефикасност и безопасност на ARB и ACEi, прилагани като първа линия монотерапия на АХ (предпочитани класове антихипертензивни средства съгласно съвременните указания), при близо 2.3 милиона пациенти от САЩ, Германия и Южна Корея, с цел дългосрочна превенция на свързани с АХ сърдечносъдови събития.

Резултатите показват сходна ефикасност на двата класа RAAS блокери при по-ниска честота на нежелани ефекти при използването на ARB (3). Периодът на проследяване е бил от 1996 до 2018 година, като участниците не са имали анамнеза за ССЗ или инсулт. Общо 2 297 881 пациенти са получавали начална антихипертензивна терапия с ACEi (lisinopril, ramipril и enalapril) и 673 938 – с ARB (losartan, valsartan и olmesartan).

Не е била установена статистически значима разлика между двете групи по отношение на честотата на първичните крайни резултати като остър миокарден инфаркт (HR 1.11), сърдечна недостатъчност (HR 1.03), инсулт (HR 1.07) или обща честота на сърдечносъдови събития (HR 1.06).

По отношение на нежеланите събития, ACEi в сравнение с

ARB, са били свързани с по-висока честота на ангиоедем (HR 3.31, $p < 0.01$), кашлица (HR 1.32, $p < 0.01$), остър панкреатит (HR 1.32, $p = 0.02$), гастроинтестинално кървене (HR 1.18, $p = 0.04$) и абнормна загуба на тегло (HR 1.18, $p = 0.04$).

Тези данни показват, че ARB е възможно да имат предимство пред ACEi за начална терапия на АХ с оглед на по-благоприятния им профил на поносимост, което е свързано с по-добър комплайънс – един от ключовите елементи за постигане на контрол на АХ.

Няколко проучвания потвърждават ефективността на фиксираната двойна дозова комбинация в една таблетка на amlodipine (CCB)/valsartan (ARB), както и на тройната дозова комбинация в една таблетка amlodipine/valsartan плюс диуретика hydrochlorothiazide (HCT):

1. EXCITE (EXperienCe of amlodipine and valsarTan in hypErtension) има за цел да докаже ефективността и безопасността на комбинираната терапия с amlodipine/valsartan (Aml/Val) и amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Aml/Val/HCT) във фиксирани дозови комбинации с различни дозировки при пациенти от различен етнически произход с АХ от реалната клинична практика в 13 развиващи се страни от Близкия Изток и Азия (4).

Обхванати са високорискови подгрупи пациенти, които включват: напреднала възраст (≥ 65 години, 15.5%); затлъстяване (индекс на телесна маса ≥ 30 kg/m², 32.3%); захарен диабет (31.3%); изолирана систолна хипертония (сistolно АН ≥ 140 mmHg и средно диastолно АН < 90 mmHg, измерени в седнало положение, 9.8%).

Обхванати са 9 794 пациенти на средна възраст 53.2 ± 11.4 години (60.6% мъже), от които с кавказки произход са били 47.2%, а с азиатски – 41.4%; средната давност на АХ е била 5.9 години. Болните са проследени от семейните им лекари в рутинната клинична практика за период от 26 ± 8 седмици. Основен показател за ефективност е била промяната в систолното и диastолното АН, измерени в седнало положение в края на периода на проследяване.

От общо 9 794 пациенти, Aml/Val е предписан на 8 603, а Aml/Val/HCT – на 1 191. Фиксираниите дозови комбинации са прилагани в следните дозировки: Aml/Val 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg, или 10/320 mg; Aml/Val/HCT 5/160/12.5 mg, 10/160/12.5 mg, 5/160/25 mg, 10/160/25 mg, или 10/320/25 mg. През периода на проследяване е имало поне две посещения при лекуващия лекар: в начално, на 13-тата седмица (незадължително) и в край на проучването (26 ± 8 седмици).

Резултатите показват, че и двете фиксирани комбинации Aml/Val и Aml/Val/HCT са свързани с клинично значимо и сигнификантно намаление на систолното и диastолното АН, измерено в седнало положение при всички наблюдавани подгрупи:

- пациенти в напреднала възраст ($-32.2/14.3$ mmHg и $-38.5/-16.5$ mmHg)

- пациенти със затлъстяване ($-32.2/-17.9$ mmHg и $-38.5/-18.4$ mmHg)

- пациенти със захарен диабет ($-30.3/-16.1$ mmHg и $-34.4/-16.6$ mmHg)

- пациенти с изолирана систолна хипертония ($-25.5/-4.1$ и $-30.2/-5.9$ mmHg).

Намалението на АН е наблюдавано в сходна степен при болни, които преди това са били на монотерапия, включваща ARB, ACEi, CCB, диуретик или бета-блокатор както и двойна антихипертензивна терапия с комбинация от посочените медикаменти.

По отношение на безопасността, нежелани събития са наблюдавани при 11.2% (в групата с Aml/Val) и 6.1% (в групата с Aml/Val/HCT), като най-чести са били: отоци (2.0% и 3.3% съответно), главоболие (1.0% и 0.2% съответно) и кашлица (0.6% и 0.3% съответно).

2. VICTORY II има за цел да оцени ефикасността и безопасността на фиксирани дозови комбинации Aml/Val и Aml/Val/HCT за постигане на прицелните стойности на АН при пациенти с или без предходна терапия с неконтролирана хипертония стадий 2 или 3. АН е измервано в лекарския кабинет (офисно), домашно или чрез 24-часово мониториране (ABPM), за изключване на хипертония на бялата престилка или маскирана хипертония, което се препоръчва от текущите ръководства (5).

Вторичната крайна точка в това проучване е определена чрез оценка на еректилната функция при мъже, ефектът от терапията върху качеството на живот, удобство на терапията, ефекти върху еластичитета на артериите, промени в централното аортно налягане и ендотелната функция. Поради големия брой проследени параметри, се представя анализът за ефектите на Aml/Val върху показателите на АН и безопасността.

Проучването е многоцентрово, проспективно и включва па-

циенти на възраст > 18 години с АХ стадий 2 или 3, които преди това не са били лекувани (измерено в кабинета систолно АН ≥ 160 mmHg и/или измерено в кабинета диastолно АН ≥ 100 mmHg), или такива с неконтролирано измерено в кабинета АН на фона на проведена терапия. Болните са проследени за период от 16 седмици, през които е трябвало да посетят клиничен център на всеки четири седмици. За домашно измерване на АН са били раздадени автоматични монитори на АН и дневници за записване на съответните стойности.

Включени са 100 пациенти (59 мъже) с АХ стадий 2 ($n=60$) или стадий 3 ($n=40$), на средна възраст 59.5 ± 10.9 години, и давност за хипертонията 83.4 ± 8.4 месеца. Към момента на включване в проучването, 83% са получавали антихипертензивна терапия, като най-чести са били монотерапия с ARB (16.8%) и CCB (8.4%). Около 70% от болните са били на двойна антихипертензивна терапия, от които само 25.8% на комбинирана терапия с фиксирани дози медикаменти в една таблетка.

Затлъстяване са имали 32%, доказана периферна атеросклероза 3%, атеросклероза на аортата или брахиоцефалните артерии 11%, хронична сърдечна недостатъчност 11%, стенокардия 7%, а пушачи са били 13%. Дислипидемия е установена при 41%, а хипергликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет тип 2 – съответно при 7%, 3% и 11%.

На първата визита, всички пациенти със стадий 2 хипертония са започнали терапия с Aml/Val 5mg/80 mg, като дозировката е можело да се повиши до Aml/Val/HCT 10/160/12.5 mg за постигане на таргетните стойности на офисно измереното АН. За таргетни стойности на офис-

но измереното АН са приети посочените в стандартите на ESH/ESC от 2013 за лечение на артериална хипертония (сistolно АН <140 mmHg, диастолно АН <90 mmHg, освен при наличие на диабет <85 mmHg).

След период на терапия и проследяване за 16 седмици, при всички пациенти е установено, че средната промяна на систолното АН е била -32.2 mmHg, а на диастолното АН -16 mmHg. При пациентите с втори стадий хипертония, средната промяна на систолното АН е била -30.7 mmHg, а на диастолното -15.5 mmHg; таргетните стойности на офисно измереното АН са постигнати при 93.8%. При пациентите със трети стадий хипертония, прицелните стойности на АН са постигнати при 84.4%, като средната промяна в систолното АН е била -34.6 mmHg и на диастолното -16.7 mmHg.

Делът на пациентите, които са постигнали прицелните стойности (<135/85 mmHg) според измереното в домашни условия АН след период на терапия от 16 седмици, е била 40.2% (при всички пациенти), 32.1% (в групата със стадий 2 хипертония) и 52.8% (в групата със стадий 3 хипертония).

Най-честите нежелани събития от приложените медикаменти са били: ортостатична хипертония (10%); периферни отоци (7%); главоболие (1%); световъртеж (1%); астения (2%);

хипотония (2%). Субективната преценка за терапевтичния ефект е определен като изключително добър, много добър, добър и задоволителен при 98.8% от пациентите.

3. Ново двойно-сляпо, рандомизирано клинично проучване сравнява ефективността и безопасността на Aml/Val 5/80 mg във фиксирана дозова комбинация с монотерапия с Val 160 mg при болни с повишено систолно и/или диастолно АН за период от осем седмици (6).

Първична крайна точка е дефинирана като промени в систолното и диастолното АН спрямо стойностите на изходното ниво. Честотата на нежелани събития е отчетена чрез 24-часово АВРМ.

След период на проследяване от осем дни е установено, че систолното АН е намаляло сигнификантно в групата с Aml/Val спрямо монотерапията с Val (-16.5 срещу -6.9 mmHg), като подобно е било и съотношението при диастолното АН (-9.8 срещу -2.5 mmHg). Разликите между двете групи са били съответно -9.6 mmHg (за систолното АН, $p=0.028$) и -7.3 mmHg (за диастолното АН, $p=0.002$). Намалението на 24-часовото е било по-значително при Aml/Val, отколкото при монотерапия с Val (разлики от -9.2 mmHg за систолното и -4.6 mmHg за диастолното АН, $p=0.048$).

В групата с Aml/Val са реги-

стрирани 27 нежелани събития, а в групата с монотерапия с Val – 23, които в по-голямата част от случаите са били леко изразени и не са довели до сигнификантни разлики по отношение на безопасността между двете групи.

Статията е подготвена с подкрепата на „Сандоз България“ КЧТ с адрес: София 1407, бул. Никола Вапцаров 55, сграда 4, ет. 4, тел.: 02/9704747, факс: 02/9704757. BG2109202234/20-SEP-2021

Използвани източници:

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021-3104 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
2. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020;75:1334–1357 www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSION.NAHA.120.15026
3. Chen R., Suchard M., Krumholz H. et al. Comparative first-line effectiveness and safety of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: A multinational cohort study. Hypertension. 2021;78:591–603 www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSION.NAHA.120.16667
4. Helmy S., Najem R., Sison J. et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and mlopidine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups Vascular Health and Risk Management 2015; 11:71-78 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309775/pdf/vhrm-11-071.pdf
5. Primozic A., Povle A., Grosel M. et al. The Efficacy and Safety of Single-pill Combination of Amlodipine/ valsartan and Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in Patients with Grade 2 or 3 Arterial Hypertension – the VICTORY II Study Cardiologia Croatica 2020; 15: 9-10 https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=353035
6. Wang K., Yu W., Lu t. et al. Amlodipine/valsartan fixed-dose combination treatment in the management of hypertension: A double-blind, randomized trial Journal of the Chinese Medical Association 2020; 83 (10): 900-905 https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2020/10000/Amlodipine_val_sartan_fixed_dose_combination.6.aspx

Изводите за клиничната практика:

- Amlodipine/valsartan и amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide с фиксирани дози в една таблетка са ефективни при високорискови пациенти с АХ в напреднала възраст, затлъстяване, захарен диабет и изолирана систолна хипертония, включително и при болни, които преди това са били недостатъчно добре контролирани на предхождаща моно- или двойна комбинирана антихипертензивна терапия.
- Базираният на amlodipine/valsartan терапевти-

чен режим е ефективен за намаляване на стойностите на АН до препоръчаните от медицинските ръководства граници при новодиагностицирани или лекувани преди това, но недостатъчно добре контролирани пациенти с АХ стадий 2 или 3.

- Антихипертензивната терапия с amlodipine/valsartan във фиксирана дозова комбинация има предимство пред монотерапията с valsartan, което се изразява в по-ефективен антихипертензивен контрол при сходен профил на безопасност.

КАК СЕ ПОЗИЦИОНИРА SACUBITRIL/VALSARTAN В НОВОТО ЕВРОПЕЙСКО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ?



Sacubitril/valsartan запазва водещата си роля при лечението на пациентите със сърдечна недостатъчност (CH) с понижена фракция на изтласкване (ФИ) на лява камера (ЛК) (HFrEF). Насоките на ESC HF препоръчват ACEi да бъде заменен с ARNI при амбулаторни пациенти с HFrEF, които остават симптоматични въпреки оптималното лечение. Също така, започването на ARNI може да се обмисли и като първа линия терапия, при нелекувани с ACEi (т.е. *de novo*) пациенти с HFrEF (1).

Фармакотерапията е в основата на лечението на HFrEF и трябва да се прилага преди да се обсъжда лечение с различни подпомагачи устройства („дивайс“ терапия), както и успоредно с не-фармакологичните интервенции.

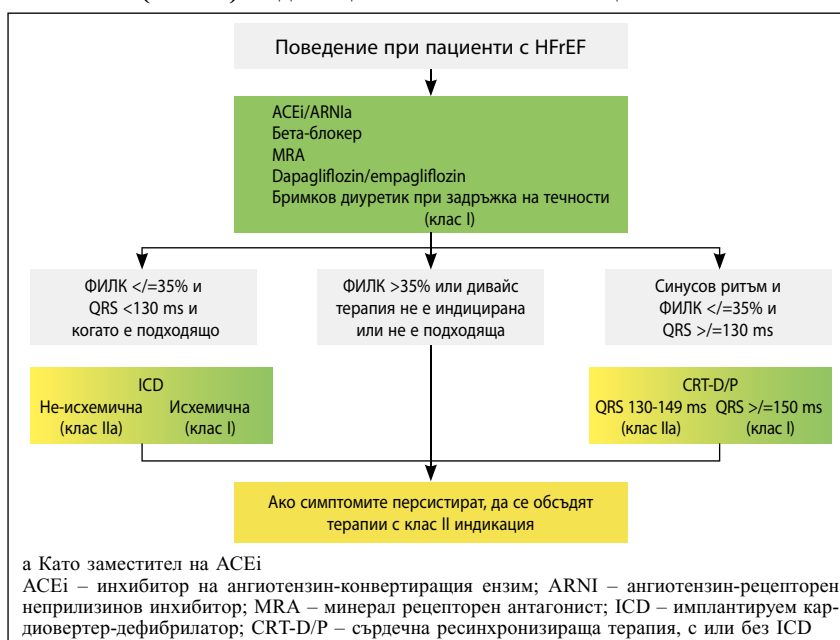
Основните цели на терапията при болните с HFrEF са три:

- Редукция на смъртността
- Предотвратяване на последващи хоспитализации в резултат на влошаване на CH
- Подобряване на клиничното състояние, функционалния капацитет и качеството на живот

Алгоритъмът за терапевтична стратегия, включващ медикаменти и дивайси при пациенти с HFrEF, с клас I индикации за понижаване на смъртността (обща и сърдечно-съдова) е представен на фигура 1.

Модулацията на ренин-ангиотензин-алдостероновата (РААС) и

Фигура 2. Терапевтичен алгоритъм с клас I (зелено) и клас IIa (жълто) индикации за лечение на пациенти с HFrEF



симпатиковата нервна система с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) или ангиотензин-рецепторни неприлизинови инхибитори (ARNI), бета-блокери и минерал рецепторни антагонисти (MRA) доказано подобрява преживяемостта, понижава риска за хоспитализации по повод CH и намалява симптомите при болните с HFrEF.

Тези медикаменти са основата на фармакотерапията на фона на HFrEF. Триадата от ACEi/ARNI, бета-блокери и MRA се препоръчва като ключова терапия при тези

пациенти, освен ако не съществуват контраиндикации или не се понася. Лекарствата трябва да бъдат титрирани до дозите, използвани в клиничните проучвания, или до максимално поносимите дози.

Настоящото ръководство все още препоръчва ARNI да се използва като заместител на ACEi при подходящи болни, които остават симптомни на фона на терапия с ACEi, бета-блокери и MRA. Въпреки това, ARNI може да се разглежда като терапия на първа линия вместо ACEi. Ролята на ангиотензин-рецепторните блокери

За пациентите със СН
времето е важно.¹⁻³

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

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

Entresto®
sacubitril/valsartan

КОЛОТО ПО-РАНО, ТОЛКОВА ПО-ДОБРЕ^{7,8}

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

Кратка основна информация Entresto

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

Източници:

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

NOVARTIS

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

(ARB) остава при непоносимост към ACEi или ARNI.

Натриево-глюкозните ко-транспортни 2 инхибитори (SGLT2i) dapagliflozin и empagliflozin, добавени към терапията с ACEi/ARNI/бета-блокери/MRA, понижават риска за сърдечносъдова смъртност и влошаване на СН при болните с HFrEF. При липса на контраиндикации или непоносимост, dapagliflozin или empagliflozin се препоръчват за всички пациенти с HFrEF, които вече са на лечение с ACEi/ARNI, бета-блокери и MRA, независимо от наличието или липсата на захарен диабет тип 2 (ЗДТ2).

В проучването PARADIGM-HF** sacubitril/valsartan, единственият към момента представител на ARNI, показва по-добри резултати в сравнение с enalapril по отношение на намаление на хоспитализациите за СН, сърдечносъдовата смъртност и общата смъртност при амбулаторни болни с ФИЛК $\leq 40\%$ (променена до $\leq 35\%$ по време на проучването).

Участниците са с повишени стойности на натриуретичните пептиди, с оценена скорост на гломерулната филтрация (eGFR) ≥ 30 ml/min/1.73 m² и толериращи enalapril, след което преминали на sacubitril/valsartan по време на въспителния период на изпитването.

Допълнителни ползи от sacubitril/valsartan (освен описаните) включват подобряване на симптоматиката и качеството на живот, намаляване честотата на ЗД с необходимост от инсулиново лечение, понижаване на степента на спадане на eGFR, както и редуция на случаите с хиперкалиемия.

В допълнение, употребата на sacubitril/valsartan може да позволи редуция на дозата на бримковите диуретици. Симптомна хипотония е докладвана по-често на фона на sacubitril/valsartan в сравнение с enalapril, но въпреки развитието на хипотония, тези пациенти също извличат полза от терапията със sacubitril/valsartan.

В резултат на това, настоящите препоръки са ACEi или ARB да се замени със sacubitril/valsartan при амбулаторни пациенти с HFrEF, които остават симптомни въпреки оптималното лечение.

Две проучвания оценяват ползата от ARNI при хоспитализирани болни, някои от които не са били на предшестваща терапия с ACEi. Иницирането на медикамента в такива условия се оказва безопасно и намалява последващите сърдечносъдова смъртност и хоспитализации по повод на СН с 42% в сравнение с enalapril.

Благодарение на тези данни, инициране на sacubitril/valsartan при липса на предшестващ прием на ACEi (de novo) при пациенти с HFrEF може да се обсъди (клас на препоръка IIb, ниво на доказателствена стойност B).

Ръководството на ESC включва и раздел с практически съвети при употребата на ARNI под формата на въпроси и отговори

Защо да използваме ARNI?

За да се подобрят симптомите, да се понижи рискът за хоспитализация по повод на СН и да се подобрят преживяемостта.

При кого и кога да използваме ARNI?

Индикации:

1. Пациенти с HFrEF, като заместител за ACEi/ARB

2. Може да се обсъди за пациенти с HFrEF, които не са приемали ACEi/ARB (de novo терапия).

Контраиндикации:

1. Анамнеза за ангиоедем

2. Известна двустранна стеноза на реналните артерии

3. Бременност/риск за бременност и кърмене

4. Известна алергична реакция/друга медикамент-специфична странична реакция

5. Оценена скорост на гломерулната филтрация (eGFR) < 30 ml/min/1.73 m²

6. Симптоми на хипотония или систолно артериално налягане (САН) < 90 mmHg (в PARADIGM-

HF са включени болни със САН > 95 mmHg при рандомизация)

Повишено внимание:

1. Изисква се период на изчакване от поне 36 часа след терапия с ACEi с оглед минимизиране на риска за ангиоедем

2. Значима хиперкалиемия ($K^+ > 5.0$ mmol/l)

3. Да се внимава за лекарствени взаимодействия с:

- K^+ добавки/ K^+ -съхраняващи диуретици, например amiloride и triamterene

- MRA

- Ренинови инхибитори

- Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

- Trimethoprim/trimethoprim-sulfamethoxazole

- Заместители на готварската сол, с високо съдържание на K^+

В каква доза да използваме ARNI?

Стартова доза: sacubitril/valsartan 49/51 mg два пъти дневно (24/26 mg два пъти дневно при избрани пациенти)

Таргетна доза: sacubitril/valsartan 97/103 mg два пъти дневно

Къде да иницираме ARNI?

- При стабилни амбулаторни пациенти (при тези с тежка СН, IV ФК по NYHA, както и при настоящо/скорошно изостряне на симптоматиката, терапията може да се включи след консултация със специалист)

- На фона на хоспитализация по повод влошаване на СН – след стабилизиране, облекчаване на застойните прояви и по възможност възстановена еуволемия, но най-добре преди изписване

Как да използваме ARNI?

- Проверяват се бъбречната функция и електролити

- Започва се с ниска доза (49/51 mg два пъти дневно)

- В някои случаи може да се използва още по-ниска стартова доза (24/26 mg два пъти дневно), като например при САН 100-110 mmHg, липса на предшестваща терапия с ACEi/ARB, eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²

- Дозата се удвоява през интервали не по-кратки от две седмици, при мониториране на поносимостта

- Целта е да се постигне таргетната доза (97/103 mg два пъти дневно) или, при невъзможност за това, максимално поносимата доза

- Контролират се биохимичните показатели (креатинин, урея, K⁺) 12 седмици след инициране и 12 седмици след титриране на дозата

- Да се обсъди намаляване на диуретичната доза, когато е възможно

- Четири месеца след това отново се контролират биохимичните показатели

- Спиране на ARNI се налага много рядко. Обикновено в такива случаи се очаква клинично влошаване. Преди спиране на ARNI трябва да се направи консултация със специалист.

Решаване на конкретни проблеми:

Асимптомна хипотония:

- Обикновено не се налага промяна в терапия

Симптомна хипотония:

- Световъртеж/замаяване се наблюдава често и обикновено оплакванията отзвучават с времето – пациентът трябва да бъде успокоен

- Да се преоцени нуждата от използване на други вазодилатори и дозата им да се намали или да се спрат, при възможност

- Ако липсват белези или симптоми на застой, да се обсъди редукция на диуретиците

- Ако всички тези мерки не решат проблема, трябва да се направи консултация със специалист.

Кашлица:

- Кашлицата е честа при болните със СН, много от които имат белодробно заболяване, свързано с тютюнопушене

- Кашлицата е също симптом на белодробен оток, който трябва да бъде изключен при новопоявила се или влошаваща се кашлица

- При развитие на проблемна кашлица (например такава, която пречи на съня), за която се докаже връзка с ARNI или ACEi (т.е. появява се отново след спиране и повторно инициране на медикаментите), се препоръчва замяна с ARB.

Влошаване на бъбречната функция и хиперкалиемия:

- Известно повишение на урея, креатинин и K⁺ може да се очаква след инициране на ARNI; ако увеличението е малко и асимптомно, не се налагат допълнителни действия

- Понижение на eGFR до >30 ml/min/1.73 m² е приемливо

- Увеличение на K⁺ до <5.5 mmol/l е приемливо

- При значително повишение на урея, креатинин и K⁺, трябва да се обсъди спиране на съпътстващите нефротоксични медикаменти (например НСПВС), на калиевите добавки и K⁺ съхраняващите медикаменти (triamterene, amiloride), и да се намали диуретичната доза при липса на белези на застой. Това важи особено много при включен SGLT2 инхибитор.

- Ако по-голямо от описаното покачване на креатинин и K⁺ персистира и след промяна на съпътстващите медикаменти, дозата на ARNI трябва да се намали наполовина и биохимичните показатели да се проверят отново в рамките на 12 седмици; ако отговорът все още не е задоволителен, трябва да се потърси съвет от специалист

- При повишение на K⁺ >5.5 mmol/l или понижение на eGFR <30 ml/min/1.73 m², ARNI трябва да се преустанови и да се потърси съвет от специалист

- Биохимичните показатели трябва да се мониторира често, докато стойностите на K³ и креатинин се стабилизират.

Съвети към пациента:

- Да се обяснят очакваните ползи:

- Подобрене на симптомите
- Предотвратяване на влошава-

нето на СН, което води до хоспитализации

- Увеличаване на преживяемостта (намаляване както на сърдечносъдовата, така и на общата смъртност)

- Симптомите се подобряват в рамките на няколко седмици до няколко месеца след инициране на лечението.

- Болните трябва да съобщават при поява на странични ефекти.

- Пациентите трябва да избягват НСПВС, които не са изписани от лекар (закупени без рецепта), както и заместители на готварската сол с високо съдържание на K⁺.

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/път на въвеждане, вписани в кратката лекарствена характеристика на продукта.

Използван източник:

1. McDonagh T, Metra M., Adamo M. et al for the ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, 2021; ehab368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

* Клас на препоръки:

Клас I – данни и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура са полезни и ефективни

Клас II – противоречиви данни и/или разногласия относно полезността и ефективността на лечението или процедурата

Клас IIa – наличните данни са в подкрепа на полезността/ефективността на лечението или процедурата

Клас IIb – полезността/ефективността на лечението или процедурата е по-малко подкрепена от данни или общо съгласие

Клас III – данни или общо съгласие, че лечението или процедурата не са полезни/ефективни, а в някои случаи могат да са вредни

Ниво на доказателственост:

Ниво A – резултати от множествени рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи

Ниво B – данни от едно рандомизирано клинично проучване или големи, нерандомизирани изследвания

Ниво C – експертен консенсус и/или малки проучвания, ретроспективни анализи и данни от регистри

** Акроними на клинични проучвания

PARADIGM-HF - Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure

PARAGON-HF - Prospective Comparison of ARNI [angiotensin receptor-neprilysin inhibitor] with ARB [angiotensin-receptor blockers] Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction

НОВА ИНДИКАЦИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА EMPAGLIFLOZIN



През юни 2021 Европейската комисия разреши маркетирането на Jardiance (empagliflozin) за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност (СН) с намалена фракция на изтласкване при възрастни пациенти (≥ 18 години).

Разширеното използване на медикамента следва положителната препоръка на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба към Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), базираща се на резултатите от проучването EMPEROR-Reduced.

То доказва, че сред пациентите, получаващи терапия според препоръките за лечение на СН, тези в групата на емпаглифлозин имат значимо по-нисък риск за сърдечносъдова смърт или хоспитализация за СН в сравнение с групата на плацебо, независимо от наличието или липсата на захарен диабет (1).

СН е клиничен синдром със симптоми и/или белези, причинени от структурни и/или функционални сърдечни аномалии, потвърден с повишени стойности на натриуретичните пептиди и/или обективни доказателства за белодробна или системна конгестия (2).

Според левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ), тя се разделя на СН с редуцирана фракция на изтласкване (СНрФИ) $\leq 40\%$, СН с леко понижена ЛКФИ 41-49% и СН със запазена ЛКФИ $\geq 50\%$.

Преди 25 години за първи път СН е обявена за възникваща епидемия, която днес засяга около 63.4 милиона в света, като честотата ѝ продължава да нараства (3). Според мета-анализ, публикуван през 2019, включващ над 1.5 милиона пациенти с различни типове СН, 1, 2, 5 и 10-годишната преживяемост се оценява съответно на 87, 73, 57 и 35% (4).

Хоспитализациите за СН съставляват 1-2% от всички хоспитализации. Пациентите, лекувани в болница за СН, имат 10% риск за смърт на 30-ия ден след изписването като рискът се повишава с всяка следваща хоспитализация.

Резултати от проучвания показваха, че 20-67% от пациентите със СН имат и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) (5). Наличието на значима бъбречна дисфункция ограничава използването на част от медикаментите, включени в препоръките за лечение на СН – инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), минерал-кортикоидни рецепторни антагонисти (МРА), ангиотензин-рецепторен непротиринов инхибитор (АРНИ).

Лечението на СНрФИ включва комбинирането на някои невро-хормонални антагонисти (АСЕ инхибитори, АРНИ, бета-блокери и МРА), които доказано подобряват преживяемостта при тези пациенти (6).

През последните две години бяха публикувани резултатите от две големи рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, оценяващи употребата на инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) при болни със СНрФИ – DAPA-HF (7) и EMPEROR-Reduced (1).

И двете, заедно с наскоро публикуван мета-анализ (8), подкрепят ползата от SGLT2 инхибицията, добавена към стандартната грижа по отношение на сърдечносъдовите крайни точки при пациенти със СНрФИ, което води до промяна в ръководните правила за лечение.

Роля на SGLT2 инхибицията при сърдечносъдови заболявания (CC3) и механизми на действие

Захарният диабет (ЗД) е един от големите рискови фактори за CC3. CC3 засягат около една трета от пациентите със ЗД и са значима причина за смърт. Американската Агенция за храните и лекарствата (FDA) и ЕМА изискват от спонсорите на проучвания с глюкозо-понижаващи медикаменти да изследват и сърдечносъдовия изход.

Резултатите от три големи проучвания със SGLT2 инхибитори – EMPA-REG OUTCOME (9), CANVAS (10), DECLARE-TIMI 58 (11) – показваха, че използването им намалява риска за хоспитализации поради СН и риска за сериозни бъбречни събития.

Тъй като тези ефекти не са

пряко свързани с гликемичния контрол, е изказано предположение, че пациентите без ЗД също биха имали тези ползи.

Обсъждат се различни механизми, обуславящи кардиопротективния ефект на SGLT2 инхибиторите (12). Те предизвикват осмотична диуреза поради глюкозурия и натриуреза, водещи до намаляване на предварителния товар и отбременяване на камерите.

Насрещният товар също се понижава в резултат на редукция на съдовата ригидност и артериалното налягане, свързана с подобрена ендотелна функция и промяна в симпатиковата активност.

Намаляването на артериалното налягане е умерено, без риск за хипотония. Подобрява се енергетиката на миокарда като се осигурява доставка на алтернативна енергия под формата на сърдечни кетони, например beta-хидроксипутират.

Директната инхибция на Na^+/H^+ помпа в миокарда води до редукция или обратно развитие на сърдечната увреда, хипертрофията, фиброзата, ремоделирането и систолната дисфункция. Потискането на сърдечната фиброза намалява левокамерната мускулна маса и подобрява диастолната функция. Стимулира се секрецията на глюкагон.

EMPEROR-Reduced

Проучването EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) изследва ефектите на емпаглифлозин при широка популация от пациенти с хронична СНрФИ със и без ЗД (1).

Включени са пациенти с ЛК ФИ $\leq 40\%$ във II, III или IV функционален клас по NYHA. Привлечени са повече пациенти с ЛК ФИ $\leq 30\%$. При ЛК ФИ $> 30\%$ за включване на пациенти-

те са се изисквали много високи стойности на NTproBNP или хоспитализация за СН през последните 12 месеца.

Включените пациенти са рандомизирани двойно сляпо (в съотношение 1:1) на емпаглифлозин 10 mg еднократно дневно или плацебо, в допълнение към обичайната им терапия. Първичната крайна точка е композитна от сърдечно-съдова смърт или хоспитализация за СН. Първата вторична крайна точка е била хоспитализация за СН, включваща първа и последващи хоспитализации.

Втората вторична крайна точка е била степен на намаляване на гломерулната филтрация (eGFR) по време на двойно-сляпото лечение.

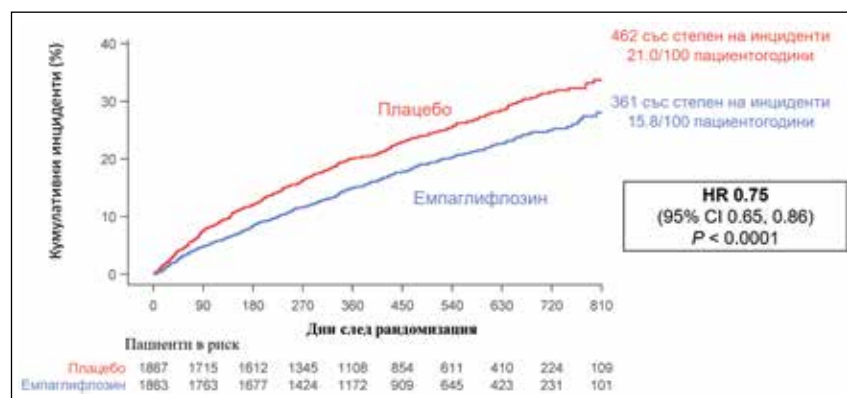
Рандомизирани са 3730 пациента, от които 1863 на емпаглиф-

лозин и 1867 на плацебо. Средно са проследени за 16 месеца.

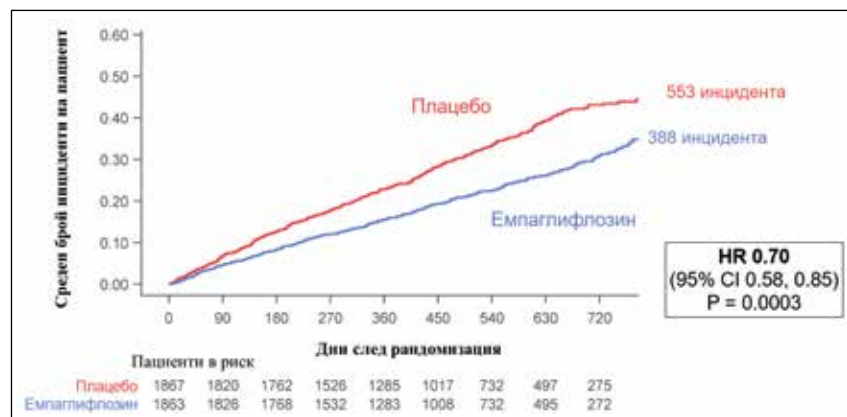
Първичната крайна точка е настъпила при 361 пациента (19.4%) в групата с емпаглифлозин и при 462 пациента (24.7%) в плацебо групата (HR, 0.75; 95% CI, 0.65-0.86; $p < 0.001$) (Фигура 1).

Ефектът на емпаглифлозин е наблюдаван във всички подгрупи. Сред пациентите, получавали сакубитрил-валсартан при включване, коефициентът на риск (HR) за сравнение между емпаглифлозин и плацебо за първичната крайна точка е бил 0.64 (95% CI, 0.45-0.89), сравнен с 0.77 (95% CI, 0.66-0.90) сред тези, които не са получавали сакубитрил-валсартан. Ефектът на медикамента е настъпил бързо и е достигнал статистическа значимост още на 12-ия ден.

Фигура 1. Време до сърдечносъдова смърт или хоспитализация за СН (първична крайна точка)



Фигура 2. Общо хоспитализации за СН (първа и последващи)



Емпаглифлозин е повлиял благоприятно и двете вторични крайни точки. Общият брой хоспитализации за СН е бил 388 в групата на емпаглифлозин срещу 553 в тази на плацебо (HR, 0.70; 95% CI, 0.58-0.85; $p < 0.001$) (Фигура 2).

Настъпило е по-малко влошаване на eGFR по време на двойно-сляпото лечение сред пациентите на емпаглифлозин в сравнение с плацебо ($-0.55 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ годишно с/у $-2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ годишно), с разлика между групите $1.73 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ годишно (95% CI, 1.10 -2.37; $p < 0.001$) (Фигура 3).

При 966 пациенти, eGFR е реценена в края на проучването 23-42 дни след приключване на двойно-сляпия период. За 16 месеца eGFR се е влошила с $4.2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ в плацебо групата и само с $0.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ в групата на емпаглифлозин ($p < 0.0001$).

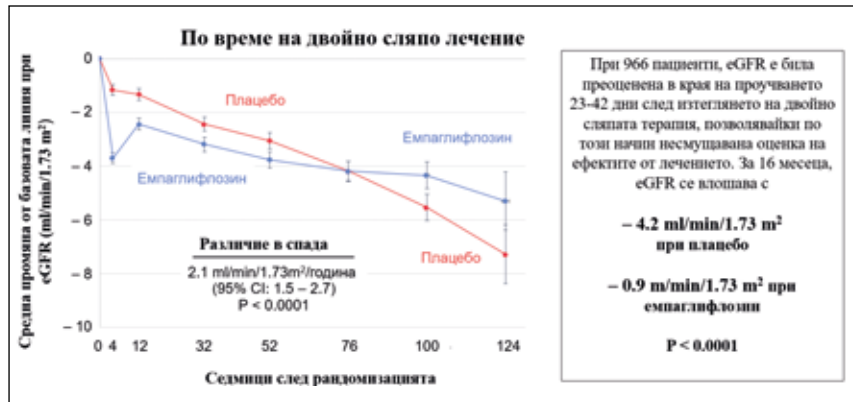
Постигнат е също и успех при комбинираната бъбречна крайна точка, качеството на живот, клиничният сумарен скор и общия брой хоспитализации по всякакви причини ($p < 0.01$). Не е отчетена значима редукция на смъртността по всякаква причина. Смъртни случаи са регистрирани при 249 пациента (13.4%) в групата на емпаглифлозин и 266 (14.2%) в плацебо групата (HR, 0.92; 95% CI, 0.77-1.10).

В групата на емпаглифлозин са регистрирани повече неусложнени урогенитални инфекции. Няма разлика между двете групи по отношение на честотата на хипогликемия, ампутация на долен крайник и костна фрактура.

Обсъждане

При пациенти с хронична СНрФИ, проучването EMPEROR-Reduced е достигнало и трите крайни точки (всяка с $p < 0.001$). Демонстрираната редукция на комбинирания риск за смърт и хоспитализация за СН

Фигура 3. Наклон на спадане на скоростта на гломерулна филтрация



с 25 % е идентична с тази, отчетена в проучването DAPA-HF, изследващо сърдечносъдовите ефекти на друг SGLT2 инхибитор - дапаглифлозин.

Емпаглифлозин е намалил общия брой хоспитализации за СН с 31% и е забавил влошаването на бъбречната функция. Влиянието върху преживяемостта е хетерогенно. Ефектът върху сърдечносъдовата смърт в EMPEROR-Reduced е по-малък от този в DAPA-HF. Обратното се наблюдава при изследване на медикаментите при сравними пациенти със 3Д тип 2.

Резултатите от DAPA-HF и EMPEROR-Reduced дават увереност, че SGLT2 инхибиторите са нов подход в лечението на СНрФИ и трябва да бъде добавени към ACE инхибиторите/АРБ/АРНИ, бета-блокерите и минерал-кортикоидните рецепторни антагонисти за намаляване на смъртността и заболяемостта от СН и за забавяне на прогресията на заболяването.

Доц. д-р **Антония КИШЕВА**, д.м.

УМБАЛ Св. Марина - Варна,
Медицински университет - Варна

Използвани източници:

1. Packer M., Anker S., Butler J. et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020; 383(15):1413-1424
2. Bozkurt B., Coats A., Tsutsui H. et al. Universal definition and classification of

heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021; 23(3):352-380

3. Groenewegen A., Rutten F., Mosterd A. et al. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-1356

4. Jones N., Roalfe A., Adoki I. et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 2019; 21:1306-1325

5. Sarraf M., Masoumi A., Schrier R. Cardioresenal syndrome in acute decompensated heart failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4(12):2013-26

6. Ponikowski P., Voors A., Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, Eur Heart J. 2016; 37(27):2129-2200

7. McMurray J., Solomon S., Inzucchi S. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008

8. Zannad F., Ferreira J., Pocock S. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020; 19:396(10254):819-829

9. Zinman B., Wanner C., Lachin J. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28

10. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57

11. Wiviott S., Raz I., Bonaca M. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57

12. Lam C., Chandramouli C., Ahooja V. et al. SGLT-2 Inhibitors in heart failure: Current Management, Unmet needs, and therapeutic prospects. JAHA, 2019; 8:e013389

СИЛАТА ДА ПОСТИГНЕШ ПОВЕЧЕ

**предоставя ползите от
Jardiance + допълнителен
контрол на HbA1c³**

Glyxambi®
(empagliflozin/
linagliptin)



Boehringer
Ingelheim



ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНАТА АМИЛОИДОЗА – НАСТОЯЩЕ И БЪДЕЩЕ

През последните години се наблюдава повишен интерес към сърдечната амилоидоза (СА) поради две основни причини. Първата е възможността чрез неинвазивен подход, базиран на образни методи, да се постави диагнозата транстретиновата кардиомиопатия (АТТР-КМ), вследствие на което беше установено, че това заболяване е значително по-често отколкото се предполагаше доскоро (засяга около 13% от възрастното население със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване) (1, 2). Втората причина е наличието на нови медикаменти, които модифицират хода на болестта и подобряват прогнозата (1, 3).

Сърдечната амилоидоза (СА) е прогресиращо инфилтративно заболяване с неблагоприятна прогноза. Повече от 98% от диагностицираните случаи са резултат от натрупване на амилоидни фибрили, образувани от моноклонални леки вериги или транстретин (ТТР).

Транстретиновата (АТТР) амилоидоза бива наследствена (variant АТТР - АТТРv) и придобита (див тип, wild-type АТТР - АТТРwt).

Наследствената АТТР амилоидоза е автозомно доминантно заболяване, което е резултат от генна мутация в ТТР гена (описани са над

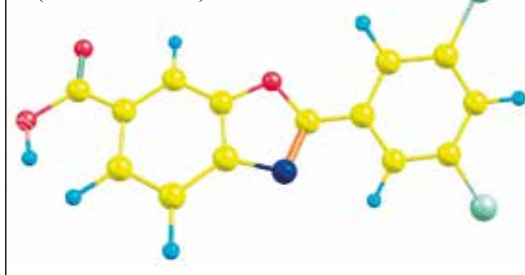
120 патогенни варианти) и освен сърцето засяга периферната нервна система.

При дивия тип, амилоидогенезата е свързана с процеса на стареене и засяга предимно възрастни мъже.



ТТР се синтезира в черния дроб и циркулира под формата на тетрамер. Под влияние на амилоидогенни фактори, ТТР тетрамерът се разпада на мономери, които се нагъват неправилно в неразтворими амилоидни фибрили.

Химическа структура на тафамидис (C₁₄H₇Cl₂NO₃)



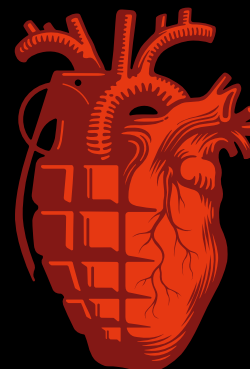
При лековерижната (АЛ) амилоидоза, клон от плазматични клетки в костния мозък произвежда голямо количество моноклонални леки вериги κ или λ , които се трансформират в амилоидни фибрили. АЛ амилоидозата е системно заболяване с много бърза прогресия, което налага незабавно диагностициране и лечение (1, 2).

Сърдечна амилоидоза

При СА, амилоидни фибрили се отлагат в миокарда, проводната система, клапите, малките съдове. Водещо е миокардното засягане, което се извява със задебелена и неразтеглива лява камера (ЛК) със затруднено пълнене и прояви на сърдечна недостатъчност (СН). Ангинозната симптоматика е честа, резултат на микросъдова дисфункция. Съществува много висок емболичен риск, както при пациентите с предсърдно мъждене, така и в синусов ритъм поради дилатация и нарушена контрактилна функция лявото предсърдие (ЛП) в резултат на амилоидната инфилтрация и повишено налягане на ЛК пълнене (3).

Ангажирането на проводната система води до различни по вид и тежест проводни нарушения, по-често инфранодални. Прогностичната стойност на камерните ритъмни нарушения се смята за по-малко значима, тъй като основна причина за внезапна сърдечна смърт

СЪМНЕНИЯ ЗА ATTR-CM (СТАНТИРЕТИНОВА АМИЛОИДНА КАРДИОМИОПАТИЯ)



ЖИВОТО ЗАСТРАШАВАЩО ЗАБОЛЯВАНЕ КОЕТО МОЖЕ ДА ОСТАНЕ НЕРАЗПОЗНАТО

ATTR-CM е животозастрашаващо, малко познато и недостатъчно диагностицирано рядко заболяване предимно при по-възрастни пациенти, при които неправилно нагнати транстиретинови протеини се отлагат в сърцето.¹⁻⁷ Изключително важно е да можете да разпознавате признаците за диагностициране на заболяването.

ИМАЙТЕ ПРЕДВИД СЛЕДНИТЕ КЛИНИЧНИ ПРИЗНАЦИ, ОСОБЕНО В КОМБИНАЦИЯ, КОИТО МОГАТ ДА ПОРОДЯТ СЪМНЕНИЕ ЗА ATTR-CM И НУЖДАТА ОТ ПО-НАТАТЪШНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ



Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване предимно при пациенти над 60 години⁵⁻⁷



Неподатливост към стандартното лечение на сърдечната недостатъчност с инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим, ангиотензин рецепторни блокери и бета-блокери⁸⁻¹⁰



Несъответствие между волтажа на QRS-комплекса и задебеляването на стената на лявата камера¹¹⁻¹³



Диагностициране на синдром на карпалния канал или лумбална спинална стеноза^{3,9,14-20}



Ехокардиография, показваща увеличена дебелина на стената на лявата камера^{6,13,16,21,22}



Дисфункция на **вегетативната нервна система**, включително стомашно-чревни оплаквания или необяснимо понижаване на телното^{8,16,23,24}

ЗА ДА НАУЧИТЕ ПОВЕЧЕ КАК ДА РАЗПОЗНАВАТЕ КЛИНИЧНИТЕ ПРИЗНАЦИ НА ATTR-CM МОЖЕ ДА ПОСЕТИТЕ:

WWW.MEDICALNEWS.BG - секция "ГРИЖА ЗА ПАЦИЕНТА", раздел "СТАНТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА"

References

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. 3. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. 5. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. 6. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 7. González-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. 8. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. 9. Brunjes DL, Castano A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail*. 2016;22(12):996-1003. 10. Castano A, Drach BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-178. 11. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13. 12. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-1093. 13. Quarta CC, Solomon D, Uraze I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849. 14. Connors LH, Prokaveva T, Lim A, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-614. 15. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63. 16. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212. 17. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-2050. 18. Westermarck P, Westermarck GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223-228. 19. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):201-207. 20. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259-1264. 21. Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-1448. 22. Ternacle J, Bodaz D, Guellich A, et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):126-138. 23. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76. 24. Swiecicki PL, Zhen DB, Maurermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131.

е електромеханична дисоциация при напреднало сърдечно увреждане (4).

Лечение на сърдечната амилоидоза

Доскоро, единствената терапевтична възможност беше симптоматично лечение на СН и профилактика на усложненията. Вече съществуват медикаменти, които потискат синтеза на амилоидогенния белтък и образуването на амилоидни фибрили. В процес на изследване е деградацията и извличането на амилоид от тъканите (3, 5, 6, 7).

Сърдечна недостатъчност. Пациентите със СА имат неразтеглива ЛК с малка кухина и намален ударен обем. Агресивното лечение с диуретици води до хиповолемия и хипотония, възможни са синкопи, за което допринася съпътстващата автономна дисфункция. От съществено значение е поддържането на оптимален воден баланс, като редовното проследяване на телесното тегло спомага за оптимизиране на диуретичното лечение. Използват се бримкови диуретици в комбинация с антагонисти на алдостерона.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) не се толерират добре от пациентите, но могат да се използват внимателно при пациенти с повишено артериално налягане.

При СА, сърдечният дебит зависи най-вече от сърдечната честота (СЧ) поради фиксирания ударен обем, в резултат на което бета-блокери имат неблагоприятен ефект. Могат да бъдат прилагани внимателно при високочестотно предсърдно мъждене (ПМ) за контрол на СЧ.

Недихидропиридиновите калциеви антагонисти и дигиталисовите гликозиди се свързват с амилоидните фибрили и това

увеличава риска от странични ефекти и интоксикация. При затруднен контрол на СЧ при ПМ могат да се използват ниски дози дигиталисови гликозиди.

При напреднала рефрактерна на лечение сърдечна недостатъчност, сърдечната трансплантация при внимателно подбрани пациенти е последна възможност (3).

Ритъмно-проводни нарушения. Поради високия емболичен риск, пациентите със СА и ПМ са показани за антикоагуланто лечение независимо от CHA2DS2-VASC скор. ЛП тромбоза е установена при 28% от пациентите на оптимално лечение с антикоагулант преди кардиоверзия, поради което трансезофагеалната ехокардиография е задължителна (5).

Електрическото кардиоверзио крие по-висок риск от усложнения (бради- и тахиаритмии, хипотония) в сравнение с пациенти без СА (14 vs. 0%) (8).

Изследване показва, че катетърната аблация може да има добър резултат, приложена в ранен стадий на сърдечно засягане (9).

Основен медикамент за контрол на сърдечния ритъм и СЧ е амиодарон.

Имплантация на постоянен електрокардиостимулатор (ЕКС) се провежда съобразно утвър-

дените индикации. Има много малко данни, които да подкрепят ресинхронизиращата терапия при СА, като възможна индикация при зависими от ЕКС пациенти с асинхронно съкращение на ЛК. На този етап, кардиовертер-дефибрилатор е показан единствено за вторична профилактика (4).

Модифициращо болестта лечение на АТТР-КМ

(Фигура 1)

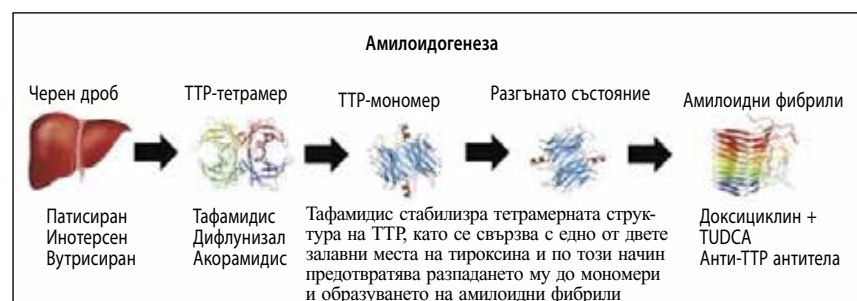
Стабилизатори на транстиретина

Тафамидис

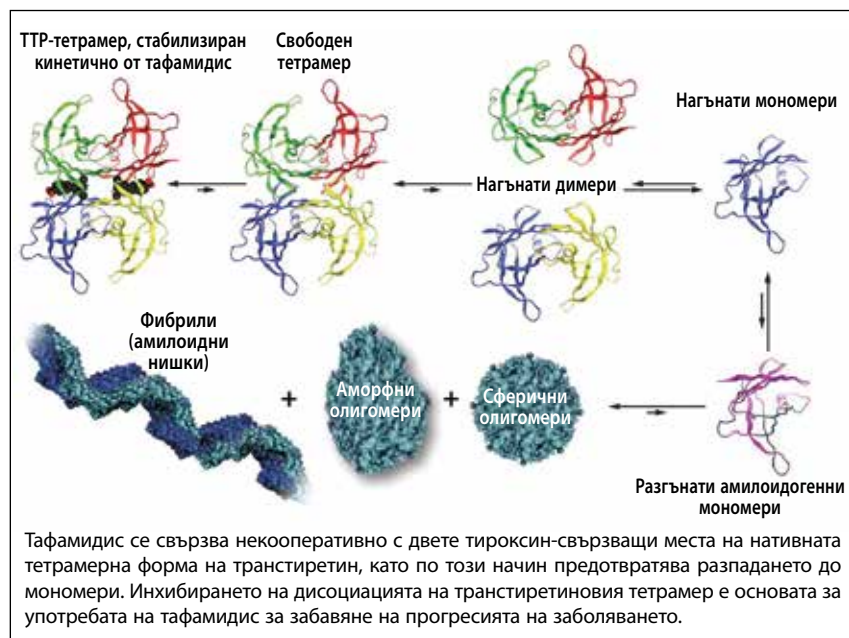
Тафамидис 61 mg (еквивалент на 80 mg tafamidis meglumine, тафамидис меглумин) е първият и засега единствен лекарствен продукт, одобрен от международните регулаторни органи за специфично лечение на АТТР-КМ (3, 5, 6). Той е специфичен стабилизатор на транстиретина, който се свързва селективно с ТТР тетрамера, предотвратява се неговата дисоциация и агрегацията му в амилоидни фибрили (Фигура 2).

Резултатите от проучването АТТР-АСТ (фаза 3, международно, мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване) при 441 пациенти с наследствена и див тип АТТР амилоидоза с кардиомиопатия (АТТР-КМ) и сър-

Фигура 1. Настоящи и бъдещи модифициращи болестта медикаменти за АТТР амилоидоза, насочени към предотвратяване синтеза на ТТР в черния дроб, стабилизация на ТТР тетрамера и извличане на амилоида от тъканите (адптирана от Castano A., 2015, Garcia-Pavia P., 2021)



Фигура 2. Каскада на свързване на TTP-амилоид и стабилизиране на TTP-тетрамерите с tafamidis



дечна недостатъчност показват, че при пациентите, лекувани с тафамидис (таблетки от 20 и 80 мг), се установява сигнификантно по-добър комбиниран показател за обща смъртност (HR 0.70, 95% CI 0.51–0.96) и честота на сърдечносъдови хоспитализации (HR 0.68, 95% CI 0.56–0.81) в сравнение с плацебо ($p=0.0006$), както и поотделно за общата смъртност с 30% ($p=0.026$) и честота на сърдечносъдови хоспитализации с 32% ($p<0.0001$), както и подобрен функционален капацитет и качество на живот (10). Тафамидис има профил на безопасност, сравним с плацебо.

Дифлунизал

Дифлунизал е нестероидно противовъзпалително средство, което стабилизира TTP тетрамера и е показал клинична ефективност в пилотно проучване при пациенти с АТТР амилоидоза (3, 11). Използването му е ограничено поради наличие на данни за изява на бъбречна недостатъчност и задръжка на натрий.

Акорамидис (AG10)

AG10 е селективен стабилизатор на TTP. In vitro проучване показва, че AG10 стабилизира в по-голяма степен TTP тетрамера в сравнение с тафамидис. ATTRIBUTE-CM е фаза 3 рандомизирано проучване, което изследва ефикасността и безопасността на AG10 при симптоматични пациенти с АТТР-КМ (3,12).

Инхибитори на синтеза на транстиретина чрез подтискане на генната експресия

Патисиран

Патисиран е малка интерферираща рибонуклеинова киселина (RNAi), която инхибира експресията на TTP гена, което от своя страна води до значителна редукция на нивото, както на дивия тип, така и на вариантите форми на TTP. В проучването APOLLO при пациенти с наследствена АТТР амилоидоза с полиневропатия, патисиран (0.3 мг/кг интравенозно на всеки 3 седмици в продължение на 18 месеца) сигнификантно

подобрява неврологичните показатели в сравнение с плацебо (13).

В субпопулация със сърдечно заягане (56% от пациентите), патисиран е довел до статистически значима редукция на NT-proBNP, левокамерната дебелина, подобрене в глобалния лонгитудинален стрейн и сърдечния дебит. Провежда се рандомизирано клинично изпитване APOLLO-B при АТТР-КМ.

Инотерсен

Инотерсен е антисенс нуклеотид (ASO), който също инхибира експресията на TTP гена. Лечението е одобрено за наследствена АТТР с полиневропатия на базата на резултатите от клиничното проучване NEURO-TTR (14). Наблюдаван е повишен риск от тромбоцитопения и гломерулонефрити, което налага внимателно мониториране на пациентите.

Провеждат се проучвания с втора генерация инхибитори на синтеза на TTP при АТТР-КМ: HELIOS-B с vutrisiran (RNAi) и CARDIO-TTRasform с eplontersen (ASO).

CRISPR/Cas9 геномно редактиране

Провежда се изпитване, което използва технологията CRISPR/Cas9 с цел геномно редактиране на TTP гена при пациенти с наследствена АТТР амилоидоза (15).

Деградиация и реабсорбция на амилоидните депозити

Анти-TTP антитела показват обещаващи резултати в проучвания в ранна фаза. Комбинацията от доксициклин и дериват от жлъчни киселини – тауроурсодеоксихолева киселина (TUDCA) - стабилизира NT-proBNP и ехокардиографските параметри в отворено пилотно проучване при пациенти с АТТР амилоидоза (16).

Лечение на АЛ амилоидоза

АЛ амилоидозата е онко-хематологично заболяване. Лечението се провежда от хематолози в сътрудничество с други специалисти – кардиолози и нефролози, поради мултиорганното засягане.

Ролята на кардиолога включва: първоначална оценка на сърдечното засягане с оглед избор на терапевтична стратегия и проследяване на сърдечния статус по време на лечението, което има за цел да постигне нормализиране на количеството свободни леки вериги.

Автоложната трансплантация на стволови клетки при подходящи пациенти води до ирадикация на леките вериги в костния мозък и по-бърз отговор на лечението.

Съвременните схеми на лечение се основават на комбинацията бортезомиб в комбинация с мелфалан и дексаметазон или циклофосфамид и дексаметазон. Наскоро приключило фаза 3 проучване показва по-добри резултати при добавяне на даратумумаб.

Наличието на напреднало сърдечно засягане е лош прогностичен белег (7) (Фигура 3).

Заклучение

От заболяване с изключително песимистична прогноза, за което доскоро нямаше лечение, сърдечната амилоидоза се превръща в хронично заболяване със забавена прогресия. Благоприятният изход зависи в най-голяма степен от диагностицирането му в ранен стадий и незабавното започване на специфично лечение насочено, към вида амилоид.

Доц. д-р Мариана
ГОСПОДИНОВА

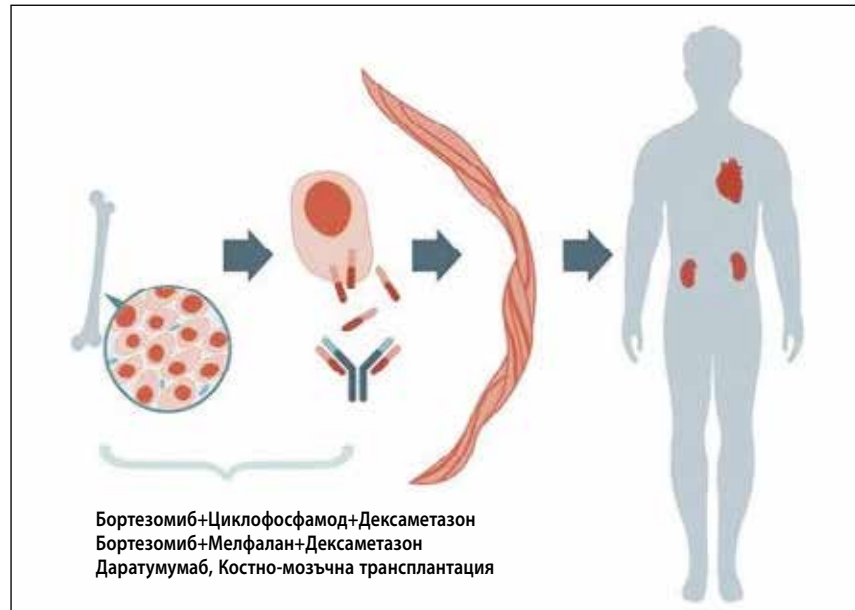
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“

Референтен център за

сърдечни амилоидози

e-mail: maryvg2009@yahoo.com

Фигура 3. Лечението на АЛ амилоидоза е насочено към потискане или елиминиране на абнормните плазматични клетки в костния мозък и произведените свободни леки вериги (адаптирана от Amyloidosis Research Consortium)



Използвани източници:

1. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Yehuda Y., et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 2021; 42 (16): 1554–1568 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/16/1554/6212698>
2. Господинова М., Кинова Е., Симова Я., Йотов Й., Гарчева М., Кирова Г., Генова К., Тодорова А., Сарафов С., Търнев И., Токмакова М., Велчев В. Диагностичен алгоритъм при транстиретинова амилоидоза с кардиомиопатия. *Българска Кардиология* 2020, 26(2): 5-20, doi: 10.3897/bgcardio.26.e53407
3. Macedo A., Schwartzmann P., de Gusmão B. et al. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol.* 2020 Apr 23;21(5):36, DOI: 10.1007/s11864-020-00738-8
4. Giancaterino S., Urey M., Douglas D, Hsu J. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 2020; 6 (4): 351-361, DOI: 10.1016/j.jacep.2020.01.004
5. Marques N., Olga Azevedo O., Almeida A., et al. Specific Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Literature Review and Evidence-Based Recommendations. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (19) www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.120.016614
6. Господинова М. Транстиретинова амилоидоза с кардиомиопатия. *Новости в диагностиката и лечението. Медицинска*, брой 1. 2021
7. Palladini P., Paolo Milani P., Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020; 136 (23): 2620–2627, doi: 10.1182/blood.2020006913
8. El-Am E., Dispenzieri A., Melduni R., et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amy-

- loidosis. *JACC* 2019; 73 (5), 2019: 589-597, doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.079
9. Donnellan E., Wazni O., Kanj M., et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Europace* 2020 Feb 1;22(2):259-264, doi: 10.1093/europace/euz314.
10. Maurer M., Schwartz J., Gundapaneni B., et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689
11. Sekijima Y., Tojo K., Morita H. et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid*, 2015;22(2):79-83, doi: 10.3109/13506129.2014.997872
12. Judge D., Heitner S., Falk R. et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC* 2019; 74 (3): 285-95 doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.012
13. Adams D., Gonzalez-Duarte A., O'Riordan W., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379:11-21, DOI: 10.1056/NEJMoa1716153
14. Benson M., M. Waddington-Cruz M., Berk J. et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31 DOI: 10.1056/NEJMoa1716793
15. Gillmore J., Gane E., Taubel J., et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19 Suppl 1:34-6, doi: 10.3109/13506129.2012.678508

СИЛАТА НА КОНТРОЛА

[illegible][illegible][illegible]

ДАРАГЛИФЛОЗИН Е ЕДНАКВО ЕФЕКТИВЕН ПРИ ЖЕНИ И МЪЖЕ С HFrEF



Dapagliflozin намалява риска за влошаване на сърдечна недостатъчност (CH) и фатален изход, като в същото време подобрява симптоматиката, функционалния капацитет и свързаното със здравословното състояние качество на живот в еднаква степен при жени и мъже със CH с намалена фракция на изтласкване (HFrEF; СНнФИ). Данните са от вторичен продългов анализ на резултатите от рандомизираното фаза 3 клинично проучване DAPA-HF*, публикуван в JAMA Cardiology (1).

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (SGLT2i) са нова възможност за лечение на HFrEF, поради което е важно да се установи доколко техните предимства са сходни при жени и мъже.

Авторите са си поставили за цел да установят ефективността и безопасността на добавянето на dapagliflozin 10 mg или плацебо към препоръчаната от стандартите медикаментозна терапия при 4 744 мъже и жени (23.4%) с HFrEF, които са част от проучването DAPA-HF, проведено в 20 държави. В анализа са включени 4 744 пациенти с NYHA функционален клас II-IV, левокамерна фракция на изтласкване (EF) $\leq 40\%$ и повишен NT-proBNP за периода 2020-2021.

В сравнение с мъжете, жените са били по-възрастни, с по-ниска честота на предсърдно мъждене, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или анемия, и са имали по-ниска скорост на гломерулна филтрация (GFR). Те са били с по-висока EF, но по-

лош функционален клас по NYHA.

Първичният показател за краен изход е включвал епизод на влошаване на CH (необходимост от хоспитализация или неотложна консултация, налагаща интравенозна терапия) или сърдечносъдова смърт.

Резултатите показват, че в сравнение с плацебо, dapagliflozin е намалил риска за влошаване на CH или за сърдечносъдова смърт в еднаква степен при мъже и жени (HR 0.73 и 0.79 съответно, $p=0.67$). Dapagliflozin, в сравнение с плацебо, е увеличил дела на пациентите със значимо подобрение в симптоматиката и е намалил пропорцията на случаите с влошаването на оплакванията, независимо от пола. Честотата на нежелани странични ефекти и преустановяване на терапията е била сходна между двете групи и между двата пола.

Резултатите от настоящето проучване, както и някои други скорошни данни, показват, че dapagliflozin може да се добавя към ключовата терапия на всички пациенти с HFrEF, независимо от пола, за намаляване на смъртността и влошаване на CH.

Актуализираните указания на ACC 2021 за оптимизиране на терапията на CH, препоръчват приложение на SGLT2i при пациенти със CH стадий C (структурни промени на сърцето и наличие на предишни или настоящи симптоми на CH) (2):

- HFrEF (ФИЛК $\leq 40\%$), независимо от наличието или липсата на захарен диабет тип 2 (ЗДТ2)

- CH клас II-IV по NYHA

- приложен съвместно с основната препоръчвана от медицинските ръководства терапия за CH

Новото ръководство на Европейското кардиологично дружество (ESC) 2021 за лечение на CH също препоръчва приложението на SGLT2i (dapagliflozin или empagliflozin) при всички пациенти с HFrEF, които вече са на терапия с АСЕ инхибитор/ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор, бета-блокатор и минерал рецепторен антагонист, независимо от наличието или липсата на ЗДТ2 (клас I индикация за понижаване на смъртността – обща и сърдечносъдова, в актуализирания терапевтичен алгоритъм за поведение при случаите с HFrEF) (3).

***Акроним на клинично проучване:**

DAPA-HF - Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure

Използвани източници:

1. Butt J., Docherty K., Petrie M. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in men and women with heart failure with reduced ejection fraction. A prespecified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. JAMA Cardiol March 31, 2021 <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2777811>
2. 2021 Update to the 2017 ACC Expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee JACC 2021; 77 (6) www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2020.11.022
3. McDonagh T., Metra M., Adamo M. et al for the ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, 2021; ehab368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

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



СЪХРАНИ ЖИВОТА

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

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

Изображенията не са на реални пациенти.

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

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

СНнФИ, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; СС, сърдечносъдов; СН, сърдечна недостатъчност; HR, коефициент на риска; CI, доверителен интервал; DAPA-HF, Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure; KCCQ-TSS, Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; win ratio, коефициент на успех, ACE, ангиотензин-конвертиращ ензим; АПБ, ангиотензин-рецепторен блокатор; хСН, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност; NYHA, Нюйоркска сърдечна асоциация; ЛКФИ, левокамерна фракция на изтласкване; ESC, Европейско кардиологично дружество; МКБ, международна класификация на болестите
1. https://www.nhif.bg/get_file?section=document&pagelid=10511&uclid=CE37C8F9F8871B1CE05304098C0A3EC4; 2. McDonagh et al. 2021 ESC Guidelines Heart Failure. Eur Heart Journal 27 August 2021; 00, 1-28; 3. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008; 4. Kosiborod MN et al. Circulation. 2020;141(2):90-99.
Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. Преди да предприемете FORXIGA, моля, консултирайте се с Кратката характеристика на продукта. Пълна информация за това лекарство е предоставена в кратката характеристика на продукта и е достъпна при сканиране на QR кода, както и на уебсайта на AstraZeneca България <https://az.box.com/shared/static/cwjsdi265xmbz37kdd0siwzrb7m3g.pdf>.

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

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

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

Дата на създаване на материала 11.2021. BG-4849

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



ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection



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

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



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

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



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

ОСВОБОДИ ПОТЕНЦИАЛА

НЕНАДМИНАТА РЕДУКЦИЯ НА ТЕГЛОТО 1,2,5-7*





TRIMETAZIDINE - МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ И КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Концепцията за метаболитна протекция при исхемия на миокарда привлича все по-голямо внимание, тъй като е подкрепена от редица клинични проучвания. Резултатите от тях потвърждават ползите от антиангинозни средства като trimetazidine (TMZ) и ranolazine (RNZ), които инхибират окислението на мастните киселини и усилват глюкозния метаболизъм.

Терапевтичните цели при пациенти с хронична стенокардия са фокусирани върху облекчаване на симптоматиката, намаляване на заболеваемостта и смъртността. Традиционният хемодинамичен подход при исхемична болест на сърцето (ИБС) се базира на схващането, че увеличението на кислородната доставка и намаляването на кислородната консумация ще доведат до облекчаване на симптоматиката.

Опитът показва, че около една трета от болните продължават да имат стенокардна симптоматика, въпреки успешно проведена перкутанна коронарна интервенция (PCI) и оптимална антистенокардна лекарствена терапия.

Невъзможността да се постигне полза по отношение на основни показатели за краен изход (преживяемост, сърдечносъдова смърт, обща смъртност), облекчаване на симптоматиката и ехокардиографските параметри се дължи отчасти на недостатъчното разбиране, че в своята същност исхемия е метаболитно нарушение.

Преминаването на сърдечния метаболизъм от свободни маст-

ни киселини към метаболизъм на глюкоза е обещаващ подход в терапията на пациенти със стабилна стенокардия, независимо от подлежащото заболяване (микро-и/или макросъдово). В тази посока са обещаващи модулаторите на миокардния метаболизъм, които са нов подход за постигане на оптимален енергиен баланс и подобряване на клиничната симптоматика.

Таргетирането на сърдечните миоцити, осигуряването на протекция срещу исхемично увреждане и модулирането на миокардния метаболизъм могат да подобрят ефективността на работата на миокарда в дългосрочен план. Редица проучвания показаха, че модулиращата метаболизма терапия играе ключова роля в острата фаза на исхемични събития, последващото развитие на сърдечна недостатъчност (СН) или хронична стабилна стенокардия (1).

В Европа, trimetazidine (TMZ) се прилага за лечение на стенокардия повече от 40 години. През 2000 за този медикамент се доказва, че подобрява директно предимно миокардния метаболизъм чрез модулиране на бета-окислението, а не толкова чрез индиректно повлияване на хемодинамиката.

Основни проучвания с trimetazidine

1. Енергиен метаболизъм.

Около 90% от аденозинтрифосфата (АТФ) в миокарда се произвежда от аеробно окисление. При СН енергийната доставка е

недостатъчна, поради което миокардът използва глюкоза за по-ефективно окисление.

TMZ намалява честотата на аеробно окисление на мастни киселини чрез инхибиране на митохондриалния дълговерижан 3-кетотацил-СоА тиолитичен ензим (3-КАТ), който е ключов за бета-окислението на дълговерижните мастни киселини, което катализира последната стъпка от бета-окислението на мастните киселини. Този процес индиректно увеличава активността на пируват дехидрогеназата, която е лимитиращ скоростта ензим на аеробната гликолиза.

Приложението на TMZ намалява аеробното окисление на мастните киселини и улеснява използването на глюкоза, което показва, че медикаментът ускорява конверсията на метаболитните субстрати и подобрява енергийната ефективност (фигура 1) (2).

Глюколизата протича в цитоплазмата преди глюкозата да е напълно окислена в митохондриите. Тя води до продукция на пируват и водородни йони. Ако излишъкът от пируват не може да навлезе в митохондриите за окисление, той се разгражда до лактат в цитоплазмата.

При СН глюколизата е усилена, а в следствие на това се увеличават лактатът и водородните йони. Установено е, че нивата на плазмен лактат са значително повишени при болни със СН, в сравнение със здрави хора. Нивата на лактат са тясно свързани с тежестта и прогнозата на СН.

Инхибирането на гликолизата от TMZ ефективно намалява кумулирането на водородни йони и лактат в цитоплазмата, което намалява рискът за неблагоприятни събития, като свръхнатрупване на калций и намаление на контрактилитета на миокарда.

Позитивните ефекти на TMZ по отношение на енергийния метаболизъм са:

- Директно инхибиране на ензимите, които участват в окислението на мастните киселини и намаляване на техния метаболизъм
- Намаление на циркулиращите нива на мастни киселини и/или захващането им от кардиомиоцитите или митохондриите
- Увеличаване на глюкозната метаболизъм
- Потискане на ексцесивната гликолиза, понижаване на нивата на водородни йони и лактат в цитоплазмата

2. Апоптозата на кардиомиоцитите е ключов фактор, който определя трансформацията от компенсация към декомпенсация при СН. При опитни животни е установено, че TMZ значително намалява кардиомиоцитната апоптоза при модел на индуцирана от коронарна микроемболия СН. Медикаментът намалява значително зоната на инфаркт и апоптоичната активност, индуцирани от процес на исхемия-реперфузия.

3. Миокардна автофагия. TMZ подобрява миокардната функция чрез модулиране на кардиомиоцитната автофагия. Трябва да се има предвид, че автофагията може да е с положителен или отрицателен ефект, в зависимост от типа и продължителността на стресовия причинител.

Умерената автофагия помага на кардиомиоцитите на преживяват и поддържат нормалната функция на сърцето, докато ексцесив-

ната автофагия може да доведе до намалена сърдечна функция и СН. TMZ регулира кардиомиоцитната автофагия през периода на исхемия-реперфузия.

4. Миокардна интерстициална фиброза. Съединително тъканният растежен фактор (CTGF) е ключова молекула при миокардна интерстициална фиброза, който индуцира пролиферацията на фибробластите и формирането на екстрацелуларен матрикс. TMZ ефективно инхибира експресията на CTGF и намалява кумулирането на колаген I и колаген III в миокарда. Комбинацията от ivabradine hydrochloride и TMZ намалява значително миокардната интерстициална фиброза, предизвикана от тензионно обременяване.

TMZ понижава продукцията на реактивни кислородни производни (ROS), а оттам и на CTGF, което може да подобри миокардната интерстициална фиброза. Това увеличава ефективността на кардиомиоцитите да усвояват кислород, намалява влошената контактиалност и комплайънс на миокарда, и облекчава симптоматиката на СН.

5. Възпалителни процеси в миокарда. СН повишава нивата на TNF-alfa, IL-6, IL-8 и предсърдния натриуретичен пептид (ANP). От друга страна, освобождаването на сърдечни цитокини влошава миокардната функция и води до СН. TMZ притежава анти-инфламаторни ефекти, които намаляват значително нивата на IL-1, IL-6 и TNF-alfa.

Клинично приложение на trimetazidine при исхемична болест на сърцето

Стандартите на European Society of Cardiology (ESC) от 2020 препоръчват приложение на TMZ при стабилен коронарен синдром (ниво на доказателствена IIb ниво A) (3), а тези от 2016 го предлагат за облекче-

ние на персистираща стенокардия, в комбинация с бета-блокери или алтернативен агент (ниво на доказателствена IIb) (4).

Препоръките са изготвени въз основа на клинични проучвания, които установиха, че TMZ намалява експресията на ANP, повишава нивата на високоенергийни фосфати в лява камера, намалява риска за ритъмни нарушения и подобрява симптоматиката чрез намаляване на енергийната консумация на цялото тяло.

• **TRIMPOL** е фаза 2 рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване, което включва пациенти със стабилна стенокардия, разделени в две групи: добавяне на TMZ 20 mg три пъти дневно или плацебо, на фона на терапия с metoprolol (5).

Резултатите показват, че TMZ води до сигнификантно подобрение във времето за поява на ST депресия от 1 mm при тест за физически толеранс (с 80 sec), намаление на общата консумация на нитрати и честотата на стенокардни пристъпи седмично, в сравнение с плацебо. Подобна ефикасност е наблюдавана и в подгрупата пациенти с реваскуларизация, поради рекурентна ангина.

• **ТАСТ** изследва ефикасността и поносимостта на TMZ в комбинация с хемодинамични агенти (бета-блокери или дългодействащи нитрати). След период на наблюдение е установено, че в групата с TMZ е имало значително подобрение на времето на тест за физическо натоварване, времето за настъпване на ST депресия от 1 mm и появата на стенокардна болка. В групата с TMZ са намалели седмичният брой стенокардни пристъпи, както и приетите краткочействащи нитрати (6).

• **VASCO-angina** е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което има за цел да изследва антисте-

нокардната ефикасност и безопасност на стандартна и висока доза TMZ с модифицирано освобождаване (70 mg дневно и 140 mg дневно) при симптоматични и асимптоматични пациенти с хронична ИБС, на терапия с atenolol 50 mg (7).

Резултатите потвърждават ефикасността и толерирането на стандартна и висока доза TMZ с модифицирано освобождаване. Терапията с медикамента е довела до подобрене на предизвиканата от физическо натоварване миокардна исхемия и физическия капацитет при пациенти с хронична стабилна стенокардия, на фона на терапия с бета-блокери (BB).

● **Мета-анализ** на Danchin и сътр. подкрепи приложението на TMZ за подобрене на клиничните прояви (обща продължителност на физическо натоварване, време до развитие на ST депресия от 1 mm, седмичен брой стенокардни пристъпи, седмичен прием на nitroglycerin, показатели за качество на живота) (8).

● **Проучване** на Leonova и сътр. установи предимствата на TMZ 35 mg два пъти дневно за период от три месеца, при пациенти с микросъдова ангина. Терапията с медикамента е довела до по-добър контрол на стенокардната симптоматика и резултатите от стрес-тестовите, в сравнение с конвенционалната терапия (BB/блокери на калциевите канали, статини, антитромбоцитни медикаменти, дългодействащи нитрати) (9).

Отчетено е намаление на седмичния брой епизоди на стенокардни пристъпи и тиха исхемия, намаление на приема на краткодействащи нитрати, намалена е тежестта на хроничната СН и е регистрирано подобрене във функционалния клас. Освен това, терапията с TMZ е подобрила миокардната перфузия и ендотелната функция, което най-веро-

ятно се дължи на намаление на нивата на серумния ендотелин-1 (ET-1) и увеличение на тоталния антиоксидантен статус.

● **Проучване** Sellier и сътр. с еднократна дневна доза TMZ от 60 mg (нормална кумулативна дневна доза), показва подобрене във физическия капацитет при болни със стенокардия, което се е отразило в повишен физически капацитет, тотално физическо натоварване и подобрене на ЕКГ данните за миокардна исхемия (10).

● **АТРСИ** е текущо голямо, международно, рандомизирано проучване при болни със стенокардия след извършена PCI, което има за цел да даде данни за клиничните ползи на метаболитната кардиопротекция при реваскуларизирани пациенти поради хронична стенокардия или остър коронарен синдром (11).

TMZ има противовъзпалителни свойства, които се дължат на потискане на неутрофилната активация, което протектира миокарда след епизоди на исхемия и медирано от неутрофилите увреждане. Това предполага роля на медикамента по време на пре- и пост-кондициониране. TMZ има кардиопротективен ефект, когато се прилага преди реперфузия, което се медира от активиране на p38 митоген-активираната протеин киназа и Акт сигналният път.

Клинично ефекти на trimetazidine при сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност е крайна клинична проява на всички сърдечносъдови заболявания. Въпреки наличието на различни класове медикаменти, прогнозата на СН е все още лоша, което се потвърждава от ниската петгодишна преживяемост, и налага разработването на подходящи нови терапии. През последните 20 години, клиничните проучвания показаха ефективност и

безопасност на TMZ в лечението на СН.

1. Хронична исхемична СН. ИБС е важна причина за СН. Рециди проучвания показаха, че TMZ притежава значителен протективен ефект срещу хроничната исхемична СН. Мета-анализ на Гао и сътр. върху 17 клинични проучвания с 955 пациенти установи, че TMZ значително повишава (със 7.49%) фракцията на изтласкване (ФИ) при пациенти със СН (12). При подгрупов анализ е установено, че TMZ има позитивни ефекти при болни с исхемична СН (подобрене на ФИ със 7.37%).

Наличните клинични проучвания показват, че подобренето на ФИ настъпва при терапия с TMZ за период от поне една година. Продължителният прием на медикамента (36-48 месеца) е свързано с по-значителен ползотворен ефект върху ФИ в сравнение с плацебо, включително при пациенти с ниски стойности (ФИ<35%).

По-продължителният прием на TMZ води до по-значително подобрене на миокардната функция. В резултат се повишава физическият капацитет на пациентите и се намалява общата смъртност. Комбинирането на TMZ с bisoprolol значително повишава ФИ, в сравнение с монотерапия с bisoprolol, при пациенти с хронична СН.

Предходни проучвания показаха, че TMZ подобрява миокардната функция чрез подобрене на хемодинамиката. Счита се, че протективните ефекти на медикамента при исхемична СН се дължат не само на действията му върху хемодинамиката, но и на намаление на броя на стенокардните пристъпи седмично, без промяна на ФИ, както и значително подобрене на физическия капацитет, измерен с шестминутен тест с ходене (245 срещу 210 m в сравнение с плацебо, $p<0.05$).

PREDUCTAL MR®

Trimetazidine

Действие
на
**КЛЕТЪЧНО
НИВО¹**

// **УВЕЛИЧАВА**
нивата на АТФ с 33%¹

// **УВЕЛИЧАВА**
физическия капацитет^{1,2}

// **НАМАЛЯВА**
честотата на ангинозните атаки^{1,2}

ДЕЙСТВИЕ НА КЛЕТЪЧНО НИВО, ТАМ, КЪДЕТО ИМА ЗНАЧЕНИЕ

Предуктал MR е показан при възрастни като допълващо симптоматично лечение на пациенти със стабилна ангина пекторис, които не са адекватно контролирани или които имат непоносимост към антиангинозните лечения от първа линия.



Състав*: Предуктал MR таблетки 35 mg с изменено освобождаване. Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 35 mg триметазидин. **Показания***: При възрастни като допълващо симптоматично лечение на пациенти със стабилна ангина пекторис, които не са адекватно контролирани или които имат непоносимост към антиангинозните лечения от първа линия. **Дозировка и начин на приложение***: 1 таблетка от 35 mg триметазидин, два пъти дневно по време на хранене. След три месеца ползата от лечението трябва да бъде оценена и при липса на терапевтичен отговор, лечението с триметазидин трябва да бъде прекратено. Пациенти с бързочено увреждане или в напреднала възраст: При пациенти с умерена бързочена недостатъчност (CrCl 30-60 ml/min) 1 таблетка от 35 mg сутрин, по време на закуска. **Противопоказания***: Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Болест на Паркинсон, паркинсонови симптоми, тремор, синдром на неспокойните крака и други свързани двигателни нарушения. Тежка бързочена недостатъчност (CrCl < 30 ml/min). **Предупреждения***: Това не е лекарствен продукт за овладяване на ангинозни пристъпи, както и за първоначално лечение на нестабилна ангина пекторис или миокарден инфаркт. Не трябва да се използва в периода преди и през първите дни на хоспитализация. В случай на ангинозен пристъп, трябва да бъде направена преоценка на коронаропатията и адекватно лечение. Употребата на триметазидин може да причини или да влоши паркинсоновите симптоми (тремор, акинезия, хипертония), които трябва редовно да бъдат проследявани, особено при пациенти в старческа възраст. Може да се стигне до падания, свързани с нестабилност в походката или хипотония, по-специално при пациенти на антихипертензивно лечение. Спортисти: Този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да даде положителна реакция при допинг тест. **Лекарствени взаимодействия***: Фенитимин. **Бременност***: Да се избягва употребата на Предуктал MR по време на бременност. **Кърмене***: Не трябва да се прилага по време на кърмене. **Шофиране и работа с машини***: С повишено внимание поради наблюдавани случаи на замаяване и сънливост. **Нежелани лекарствени реакции***: Чести: замаяване, главоболие, коремна болка, диария, диспепсия, загене, повръщане, обрив, прирптус, уртикария и астения. **Редки**: палпитации, екстрасистолы, тахикардия, артериална хипотония, ортостатична хипотония, която може да бъде свързана с неразположение, замаяване или падане, особено при пациенти, провеждащи антихипертензивно лечение, зачервяване. **С неизвестна честота**: паркинсонови симптоми (тремор, акинезия, хипертония), нестабилна походка, синдром на неспокойните крака, други свързани двигателни нарушения, обикновено обратими при прекратяване на лечението, нарушения на съня (бездънност, сънливост), вертиго, констипация, остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP), ангиоедем, агранулоцитоза, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура, хепатит. **Презоизиране***. **Фармакологични свойства***: Триметазидин действа като метаболитно средство, запазвайки високо енергийните вътреклетъчни нива на фосфат в миокарда. Антиischemичните ефекти се постигат без да са придружени от хемодинамични ефекти. **Опаковка***: Кутия от 60 филмрани таблетки Предуктал MR 35 mg с изменено освобождаване.

*Тъй като информацията може да намери в Кратката характеристика на продукта. Лекарствен продукт на лекарско предписание.

Ако смятате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция при употреба на продукт на Servier, моля свържете се с нас на e-mail: pharmacovigilance.bg@servier.com, тел.: 02/921 57 55; или факс: 02/921 57 38. За допълнителна информация: Servier Megikal EOOD, София 1000, бул. „Цар Освободител“ 14, тел.: 02/921 57 00, факс: 02/921 57 50, e-mail: office.bulgaria@servier.com

1. Preductal MR KXI

2. Glezzer M; CHOICE-2 study investigators. The Effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: Results from the CHOICE-2 Study. Adv Ther. 2018;35(7):1103-1113.

ИАЛ - 21458/26.04.2021



По тези причини, някои смятат, че протективните ефекти на TMZ са резултат не само от директните ефекти върху миокардната тъкан, но и индиректно върху други тъкани и органи.

2. Не-исхемична СН. TMZ има протективни ефекти и при не-исхемична СН, както е доказано в мета-анализа на Gao и сътр., и по-новия на Tarkin and Kaski (13). В рандомизирано паралелно групово проучване при болни с диабетна кардиомиопатия, приемът на TMZ за период от един месец е повишил ФИ с 5%, в сравнение с плацебо. Ранното предписване на TMZ дава потенциална възможност за превенция на влошаването на диабетната кардиомиопатия и свързаната с нея СН.

Възможно обяснение е, че TMZ оптимизира субстратния метаболизъм при дилатативна кардиомиопатия и подобрява системната инсулинова чувствителност. Тъй като има проучвания, които не потвърждават тези резултати, възможно обяснение е, че медикаментът е по-ефективен при пациенти с нарушения в окислението на мастните киселини, както е при болни със захарен диабет и затлъстяване (14, 15).

Нежелани странични ефекти на trimetazidine

Според данните от клинични проучвания, най-честите нежелани странични ефекти на TMZ са от страна на стомашночревния тракт (гадене и повръщане), и по-рядко тромбоцитопения, агранулоцитоза и чернодробна дисфункция. В повечето случаи те отзвучават след преустановяване на приема на медикамента.

Съществуват някои проучвания с малък брой пациенти, които свързват TMZ с риск за развитие на болест на Parkinson. Нов анализ на ефективността и безопасността на медикамента след PCI с 6 007 пациенти, проследени за период от 47.5 месеца, показва, че честотата на невроло-

гични симптоми (вкл. болест на Parkinson) след приложението на TMZ не се различава от тази при плацебо. Освен това, не е установена сигнификантна разлика по отношение на случаите на тромбоцитопения, агранулоцитоза и чернодробни нарушения между групите.

Във връзка е постъпили подобни оплаквания, през 2012 Европейската лекарствена агенция (ЕМА) потвърди ефективността и безопасността на TMZ при стенокардия, но ограничи приложението му до допълваща терапия при пациенти, които не са достатъчно добре контролирани или не толерират други антистенокардни медикаменти. От индикациите за приложение отпаднаха симптоматично лечение на тинитус, вертиго и нарушения на зрителното поле (16).

Обсъждане

Trimetazidine заема уникално място в сърдечносъдовата терапия на ИБС, поради възможностите му да оптимизира енергийния метаболизъм при неутрален ефект върху хемодинамиката (17). Той принадлежи към групата на „модулатори на миокардния метаболизъм“, които станаха обект на внимание през последните 20 години. Основата за тяхното приложение е, че терапията на миокардната исхемия (метаболично нарушение), трябва да се лекува чрез повлияваща метаболизма терапия.

Като се има предвид взаимовръзката между окислението на мастните киселини и глюकोлизата, прилагането на модулираща метаболизма терапия и оптимизирането на енергийните субстрати може да се постигне или чрез инхибиране на окислението на мастните киселини, или чрез стимулиране на глюकोлизата.

Това може да се постигне по три основни пътя:

- Директно усилване на глюकोлизата

- Директно инхибиране на ензимите, които участват в окислението на мастните киселини

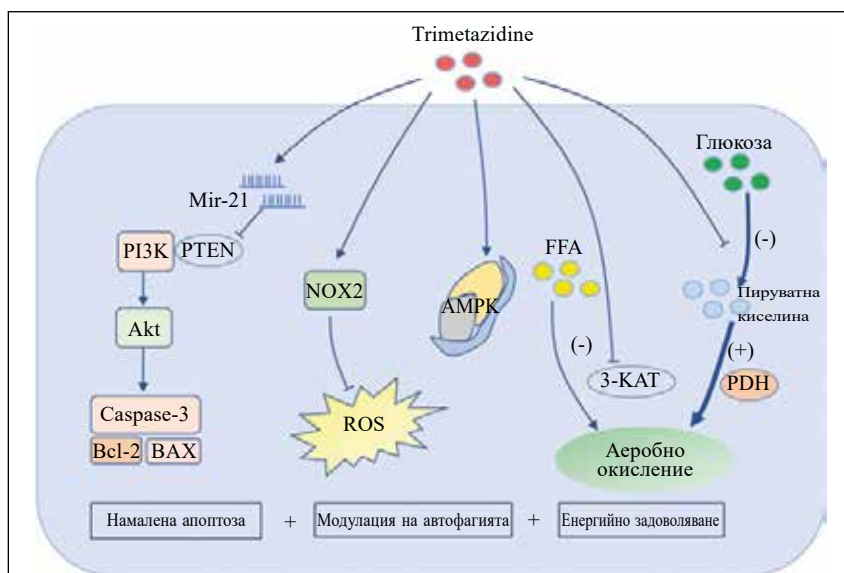
- Намаляване на нивата на циркулиращите мастни киселини и/или захващането им от кардиомиоцитите или митохондриите

Наличните данни от клинични проучвания показват, че добавянето на TMZ към стандартна терапия намалява: честотата на стенокардни пристъпи и епизоди на тиха исхемия седмично; необходимостта за прием на краткодействащи нитрати; подобрява физическия капацитет и качеството на живот. Медикаментът е еднакво ефективен при мъже и жени, както и при пациенти със или без захарен диабет.

TMZ забавя негативното левокамерно ремоделиране, увеличава функционалния капацитет, подобрява преживяемостта без неблагоприятни събития, и намалява смъртността. По тези причини, TMZ може да се прилага при пациенти с хроничен коронарен синдром, които не са адекватно контролирани или не толерират други антистенокардни медикаменти (втора линия терапия, препоръки клас Ib, ниво A, ESC 2020) (3).

TMZ все още **не е препоръчан за лечение на СН**. Въпреки че редица двойно-слепи и плацебо-контролирани изследвания доказват неговата ефективност и безопасност при СН, основен проблем е малкият брой обхванати пациенти, което налага провеждането на големи, многоцентрови проучвания.

Като се имат предвид благоприятните ефекти на медикамента върху сърдечносъдовата система, е възможно TMZ да е от полза в лечението на СН със запазена фракция на изтласкване (HFrEF). В момента се провежда двойно-сляпо, рандомизирано и контролирано проучване, първоначалните резултати от което

Фигура 1. Ефекти на trimetazidine върху кардиомиоцитите

Trimetazidine стимулира продукцията на mir-21, който таргетира и инхибира активността на PTEN, като по този начин активира PI3K-Akt сигнален път, като в крайна сметка блокира пътя на апоптозата на кардиомиоцитите чрез инхибиране на експресията на Bax/Bcl-2 и caspase-3. Trimetazidine стимулира експресията на NADPH оксидаза 2 и намалява ROS. Участва в модуляцията на автофагията на кардиомиоцитите чрез регулиране на AMPK.

Trimetazidine намалява степента на аеробно окисление на мастните киселини чрез инхибиране на дълговерижния 3-кетоацил-CoA тиолитичен ензим в митохондриите, който е ключов за бета-окислението на дълговерижните мастни киселини. В същото време увеличава активността на пируват дехидрогеназата, който е лимитиращ степента на аеробна глюколиза. По този начин, TZD не само подобрява ефективността на аеробното окисление, но и намалява продукцията на водородни йони в резултат на глюколиза.

PTEN (фосфатаза и тензин хомолог) – тумор супресорен ген; Mir-21 – микроРНК; PI3K-Akt – сигнален път, регулиращ клетъчния цикъл; Bax/Bcl-2 – регулатор на апоптозата; NOX2 (NADPH оксидаза 2) – формира реактивни кислородни продукти; ROS – реактивни кислородни продукти; AMPK (AMP киназа) – участва в хомеостазата на енергийния клетъчен баланс; FFA – свободни мастни киселини; 3-KAT (3-кетоацил-CoA тиолитичен ензим) – участва в разграждането на мастните киселини; PDH – пируват дехидрогеназа

дават надежда, че медикаментът ще е от полза при тази група болни (18).

Акриними на клиничните проучвания:

TRIMPOL - Trimetazidine in POland (TRIMPOL)
TACT - Trimetazidine in Angina Combination Therapy (TACT)
VASCO-angina - Efficacy of Trimetazidine on Functional Capacity in Symptomatic Patients with Stable Exertional Angina
ATPCI - Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention

Използвани източници:

1. Guarini G., Hugi A., Morrone D. et al. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers European Cardiology Review 2018; 13 (2): 104–111 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331766/pdf/eur-13-2-104.pdf

[PMC6331766/pdf/eur-13-2-104.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331766/pdf/eur-13-2-104.pdf)

2. Shu H., Peng Y., Hang W. et al. Trimetazidine in Heart Failure Front Pharmacol 2020; 11: 569132 www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.569132/full

3. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes Eur Heart J 2020; 41 (3) 407–477 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>

4. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129–2200 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>

5. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of

a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) Eur Heart J 2001; 22: 2267–2274 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/22/24/2267/512897>

6. Chazov E., Lepakchin V., Zharova E. et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study Am J Ther 2005; 12: 35–42 https://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/2005/01000/Trimetazidine_in_Angina_Combination_Therapy_The6.aspx

7. Vitale C., Spoletini I., Malorni W. et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study Int J Cardiol 2013; 168: 1078–1081 [www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(12\)01462-3/fulltext](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(12)01462-3/fulltext)

8. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A. et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis Cardiology 2011; 120: 59–72 www.karger.com/Article/Abstract/332369

9. Leonova I., Xakharova O., Gaykovaya L. Trimetazidine improves symptoms and reduces microvascular dysfunction in patients with microvascular angina Eur Heart J 2017; 38 https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/suppl_1/ehx501.P887/4088195

10. Sellier P., Audouin P., Payen B. et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 205–207 <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00544569>

11. Ferrari R., Ford I., Fox K. Et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial Lancet 2020; 396: 830–838 [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31790-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31790-6/fulltext)

12. Gao D., Ning N., Niu X. Et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure Heart 2011; 9: 278–286 <https://heart.bmj.com/content/heartjnl/97/4/278.full.pdf>

13. Tarkin J. M., Kaski J. Trimetazidine: is there a role beyond angina? Eur Heart J 2018; 39: 67–68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554292/>

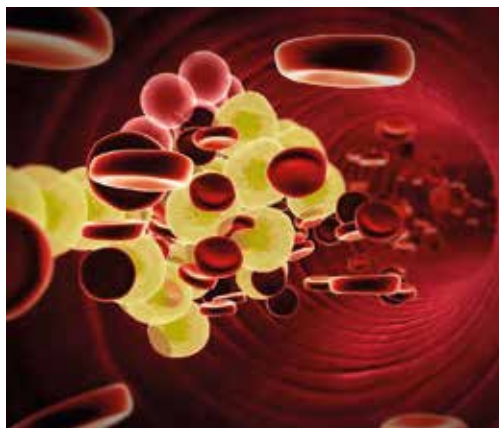
14. Ussher J., Fillmore N., Keung W. et al. Trimetazidine therapy prevents obesity-induced cardiomyopathy in mice Can J Cardiol 2014; 30: 940–944 [www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(14\)00289-X/fulltext](http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(14)00289-X/fulltext)

15. Tang S., Liu X., Wang S. et al. Trimetazidine prevents diabetic cardiomyopathy by inhibiting Nox2/TRPC3-induced oxidative stress J Pharmacol Sci 2019; 139: 311–318 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1347861319300349?via%3Dihub

16. EMA Trimetazidine www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/trimetazidine

17. Marzilli M., Vinereanu D., Lopaschuk G. et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine Int J Cardiol 2019; 293: 39–44 [www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(19\)30410-3/fulltext](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(19)30410-3/fulltext)

18. van de Bovenkamp A., Bakermans A., Allaart C. et al. Trimetazidine as a performance-enhancing drug in heart failure with preserved ejection fraction (DoPING-HF-pEF): rationale and design of a placebo-controlled cross-over intervention study Netherlands Heart 2020; 28: 312–319 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270414/pdf/12471_2020_Article_1407.pdf



ДИСЛИПИДЕМИЯ – СРАВНЕНИЕ НА СВЕТОВНИТЕ СТАНДАРТИ

Публикуваните стандарти на European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) през 2019 (1) и на American Heart Association/ American College of Cardiology (AHA/ACC) през 2019 (2) дават най-новите препоръки за терапия на дислипидемия и превенция на атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (ASCVD).

Между двата документа има няколко принципни прилики и разлики:

1. Основни прилики. И двете указания препоръчват десетгодишния риск за ASCVD като първоначална оценка за първична превенция. Докато в стандартите на ESC/EAS се препоръчва използване на скалите на European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (3), в тези на AHA/ACC се дава приоритет на Pooled Cohort Equations (4) за оценка на десетгодишния риск за нефатални и фатални ASCVD събития.

Всеки от тези методи има ограничения по отношение на предиктивността на десетгодишния риск за ASCVD. Например, тъй като SCORE и Pooled Cohort Equations са изготвени въз основа на данни от по-стари кохорти, тези скали могат да надценят или да подценят риска за различни субпопулации, особено тези с много нисък социален и икономически статус (както и при някои етнически малцинства).

По тези причини, и двата стандарта препоръчват „модифициране на риска“ (според ESC/EAS) или „увеличаване на риска“ (според AHA/ACC) при оценката на ASCVD, когато определянето на терапията е трудно или е в етапа на вземане на общото решение с пациента. Включват се и допълнителни фактори като фамилна анамнеза за ранно ASCVD и наличие на съпътстващи заболявания (напр. възпалителни състояния или хронични бъбречни заболявания).

Докато ESC/EAS добавят психологически фактори, като нисък социален статус и значими психиатрични нарушения, то ACC/AHA включват полово-специфични фактори (като пре-еклампсия и преждевременна менопауза), етнически фактори (южно азиатски произход) и повишени нива на някои биомаркери (С-реактивен протеин и липопротеин а).

Когато необходимостта за предписване на статини е спорна, AHA/ACC препоръчват оценка на коронарния артериален калций (CAC) като допълнителен фактор на риска за ASCVD. CAC скорът (CACS) също се препоръчва при вземане на окончателното решение. От друга страна, ESC/EAS определят оценката на артериалните (каротидни или феморални) атеросклеротични плаки и CAC като модифициращи риска при индивиди с нисък или умерен риск за ASCVD.

ESC/EAS и AHA/ACC подчертават важността на промените в начина на живот и съвместното решение по отношение определянето на риска за ASCVD и ползите от интервенции за намалението му.

И в двата стандарта, **статините се определят като първа линия фармакологична терапия за вторична превенция, както и за първична превенция при болни със захарен диабет, тези с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и при повишен риск за ASCVD.**

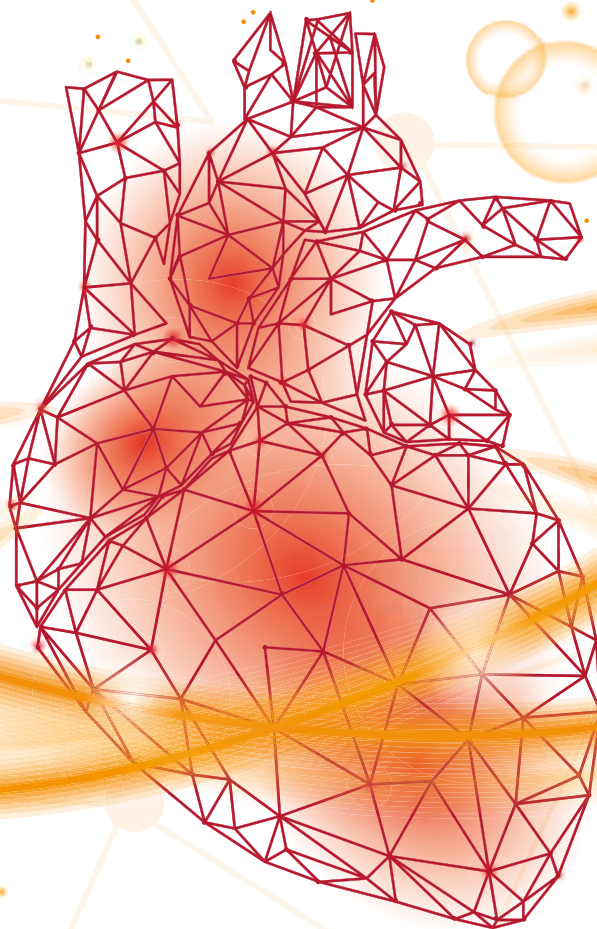
2. Индикации за не-статинова терапия. Макар двата стандарта да включват статините, ezetimibe и инхибиторите на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 (PCSK9i) за превенция на ASCVD, ESC/EAS подкрепят по-либералното приложение на не-статините като допълваща терапия. Основните причини за тази разлика са съотношението цена/ефективност и ефектите от приложението на не-статинова терапия при някои популации.

● **ESC/EAS** препоръчват промените в начина на живот и приема на статини като първоначална терапия за контрол на повишения LDL-C, базирано на степента на риска за ASCVD. Ако поставените цели не могат да бъдат постигнати и пациентът е на максимално толерирана доза статин, ESC/EAS съветват да се добавят ezetimibe и/или PCSK9i как-

ROSUVISTAT

rosuvastatin

10, 20 mg x 30 film-coated tablets



ATORVISTAT K

atorvastatin

10, 20 mg x 30 film-coated tablets

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

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

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | bda@bda.bg



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

то за вторична превенция, така и за първична превенция при висок риск за ASCVD.

● **АНА/ACC** препоръчват промени в начина на живот при пациенти от всички степени на риска. Терапията със статини се препоръчва при доказано ASCVD (вторична превенция), както и за първична превенция при пациенти с нива на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) ≥ 4.9 mmol/l, пациенти със захарен диабет (ЗД) на възраст 40-75 години, и такива със значително повишен риск за ASCVD.

Високо интензивна терапия със статини се прилага при високо рискови пациенти с десетгодишен риск за ASCVD $\geq 20\%$. Според АНА/ACC, поне умерено интензивна терапия със статини трябва да се обмисли при болни с интермедиерен десетгодишен риск (7.5-20%), както и при някои хора с граничен риск (5.0-7.5%), особено при наличие на фактори, допълнително увеличаващи риска.

Високо интензивна терапия със статини се препоръчва при всички пациенти с клинично ASCVD, както и при тези с тежка първична хиперхолестеролемия. Болните със ЗД трябва да бъдат лекувани поне с умерено интензивна терапия със статини, а високо интензивна терапия трябва да се обмисли при пациенти със ЗД и множествени рискови фактори за ASCVD.

Стандартите на АНА/ACC препоръчват ezetimibe и PCSK9i само като допълваща липидопонижаваща терапия при пациенти с тежка хиперхолестеролемия или клинично ASCVD. За вторична превенция, АНА/ACC предлагат PCSK9i основно за пациенти с ASCVD, които са с много висок риск, както и при нива на LDL-C над рисковите граници.

3. Разлики между стандартите по отношение на терапията на субклиничната атеросклероза. Както беше отбелязано, CAC тестът може да се използва

за идентифициране на субклинична атеросклероза. Все повече данни подкрепят ползата от CACS в процеса на вземане на решение за липидопонижаваща терапия, когато определянето ѝ е трудно.

● **АНА/ACC** определя CACS като допълнителен показател при определяне на риск за първична превенция при пациенти с интермедиерен (7.5-10%) или граничен (5.0-7.5%) риск за ASCVD. Терапия със статини трябва да се започне при пациенти с CACS ≥ 100 . За пациенти с CACS между 1 и 99 се счита, че могат да имат полза от терапия със статини, особено ако са на възраст >55 години. При пациенти с интермедиерен или граничен риск с CACS 0, приложението на статини може да се отложи за 3-5 години, поради нисък риск за събития при тази група.

● **ESC/EAS** не препоръчват „намаление на риска“ при пациенти с CACS 0. Както АНА/ACC, ESC/EAS подкрепят използването на CACS като фактор, модифициращ риска при пациенти с нисък и умерен риск (определен чрез SCORE). Двата стандарта се различават по отношение на терапията, когато е налице сигнификантна субклинична атеросклероза (CACS >100). ESC/EAS препоръчват по-агресивна терапия със статин и друго липидопонижаващо средство (не-статин) за постигане на нива на LDL-C <1.8 mmol/l.

4. Прицелни срещу прагови стойности на LDL-C. И двата стандарта базират интензивността на терапията според риска за ASCVD, като ESC/EAS определя прицелни, а АНА/ACC – прагови стойности за LDL-C.

● **ESC/EAS** препоръчва стратегията „по-ниското е по-добро“ чрез определяне на прицелни стойности на LDL-C за всяка степен на риска за ASCVD. За първична и вторична превенция при пациенти с **много висок риск**, цел на липидопонижаващата терапия трябва да е намаление на LDL-C с

$\geq 50\%$ спрямо изходните стойности и постигане на таргетни нива от <1.4 mmol/l.

При пациенти с **висок риск**, цел на терапията трябва да е намаление на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо изходните стойности и постигане на таргетни нива <1.8 mmol/l. При пациенти с **умерено повишен риск**, цел на терапията трябва да е намаление на LDL-C <2.6 mmol/l, а при пациенти с **нисък риск** – намаление на LDL-C <3.0 mmol/l.

По тези причини, независимо от статуса на ASCVD, ако при максимално толерирана доза статини не може да се постигне намаление на LDL-C до таргетните нива, ESC/EAS препоръчва добавянето на не-статин. Според приетите препоръки, за първична превенция повече пациенти ще имат необходимост от добавяне на ezetimibe и PCSK9i за постигане на специфичните стойности на LDL-C, в сравнение с пациентите, лекувани според указанията на АНА/ACC.

● **АНА/ACC** не определят специфични таргетни стойности за LDL-C, а препоръчват прагов подход за включване на нестатинова терапия (ezetimibe и/или PCSK9i) към статин, което се отнася само за вторична превенция при установено ASCVD или за първична превенция при тежка хиперхолестеролемия.

При пациенти с клинично ASCVD, добавяне на ezetimibe може да се обмисли ако нивата на LDL-C остават над прага от ≥ 1.8 mmol/l, въпреки приема на максимално толерирана доза статин. При пациенти с клинично ASCVD, които са с много висок риск, добавянето на PCSK9i трябва да се обмисли ако нивата на LDL-C се задържат над прага от ≥ 1.8 mmol/l, въпреки приема на максимално толерирана доза статин и ezetimibe.

При пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, добавянето на PCSK9i може да се обмисли, ако нивата на LDL-C останат над прага от ≥ 2.6 mmol/l,

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

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

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

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

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

Източници:

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

Xarelto 10 mg филмирани таблетки

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

Xarelto 15 mg/ 20 mg филмирани таблетки

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

Съдържа ривароксабан.

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

Дата на актуализация на текста: 06/2021

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

ИАЛ- 41033/26.08.2021

Bayer System Number:

PP-XAR-BG-0052-1

© Bayer AG, March 2020

КАРДИО D

Специализирано издание за лекари

Списание излиза четири пъти в годината

Брой 3 (53), Есен, Година XVIII, 2021

Следващият брой на Кардио Д ще излезе през декември 2021 година

Главен редактор

Д-р Ивайло Траянов

Редактори

Д-р Зорница Василева

Д-р Димитър Симов

Дизайн, фотоилустрация
и предпечатна подготовкаАгенция **protos**

Радостина Ангелова

Реклама

Севда Беркова

За контакт: 0895 944 719

e-mail: berkova@protos.bg

Адрес на редакцията

София 1303, ул. „Осогово“ 60

Телефон/факс: 02 8220418

Мария Шумарова

Архив на Кардио D

www.spisaniecmd.bg

Научни консултанти

Проф. д-р Младен Григоров, д.м.

Проф. д-р Димитър Раев, д.м.

Проф. д-р Цветана Кътова, д.м.

Проф. д-р Иво Петров, д.

Проф. д-р Николай Димитров, д.м.

Проф. д-р Яна Симова, д.м.

Доц. д-р Васил Велчев, д.

Доц. д-р Сотир Марчев, д.м.

Д-р Валентин Диков

Абонамент за MD

Телефон/факс: 02 8220418

e-mail: office@protos.bgИздател: 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:
Отстранете
причината,
тогава ще
оздравее и
сърцето

въпреки максимално толерираната доза статин и ezetimibe.

В стандартите на АНА/ACC, първичната превенция е ограничена до терапия със статини, без определяне на прицелни стойности на LDL-C. Освен това, липсва специфична препоръка за добавянето на нестатинов препарат, освен при болни с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

5. Използване на не-LDL-C биомаркери за оценка на индивидуалния риск:

- ESC/EAS препоръчват използването на LDL-C таргет, както и нивата на аполипопротеин В (apoB) и non-HDL-C.

АpoB и non-HDL-C се препоръчват при пациенти с **много висок риск** и други съпътстващи заболявания, включително хипертриглицеридемия, захарен диабет, затлъстяване или много ниски нива на LDL-C, за по-точно дефиниране на риска за ASCVD. В тези случаи се препоръчват таргетни стойности на apoB <1.27 mmol/l или non-HDL-C <2.2 mmol/l; тези стойности не се отнасят за пациенти с по-нисък риск за ASCVD.

ESC/EAS препоръчват измерването на Lp(a) поне веднъж в живота при възрастни пациенти, като средство за допълнително уточнение на тези с висок риск за ASCVD, макар че стандартите не определят специфични препоръчителни прицелни стойности.

- АНА/ACC определят non-LDL-C за усилващ риска фактор (но не и като основен таргет), за диагноза или интервенция. Например, стандартите препоръчват за обосновано при пациенти с триглицериди >2.26 mmol/l да се измерват нивата на apoB, но без определени таргетни нива на apoB.

Също така, измерването на Lp(a) е индицирано при пациенти с фамилна анамнеза за ASCVD, което не може да бъде обяснено с основните рискови фактори. В този случай, отново липсва специфичен таргет за нивата на Lp(a), а по-

скоро Lp(a) служи като усилващ фактор за риска за ASCVD.

АНА/ACC определят, че нивата на non-HDL-C могат да се използват като първоначален скринингов тест или да се считат като усилващ риска фактор в случаи, когато non-HDL-C е 3.3 - 5.6 mmol/l. Освен това се препоръчва включването на PCSK9i при пациенти с **много висок риск**, които са на максимално толерирана доза статин и ezetimibe, и имат нива на non-HDL-C ≥ 2.6 mmol/l.При пациенти с повишени триглицериди, ESC/EAS и АНА/ACC препоръчват **статините като първа линия терапия при умерена хипертриглицеридемия**. За намаляване на риска за панкреатит, и двата стандарта считат, че терапия с фибрати може да се обмисли при нива на триглицеридите ≥ 5.65 mmol/l, въпреки промените в начина на живот.

По отношение на icosapent ethyl като допълнителна терапия при умерено повишени нива на триглицеридите, стандартите на ESC/EAS го препоръчват при пациенти с висок и много висок риск с нива на триглицеридите 1.53-5.65 mmol/l, въпреки контролирания LDL-C с прием на статини. От друга страна, стандартите на АНА/ACC (които са публикувани преди резултатите от проучването REDUCE-IT) не включват icosapent ethyl за намаляване на сърдечносъдовия риск.

Използвани източници:

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020; 41 (1) <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/1/11/5556353>
2. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines JACC 2019; 73 (24): 285-350 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971839034X?via%3Dihub
3. SCORE Charts www.escardio.org/static-file/escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf
4. Pooled Cohort Equations <https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/>

SARTEG® НСТ

Valsartan + HCTZ

Филмирани таблетки: 160mg/25mg x 30 броя; 160mg/12,5mg x 30 броя; 80mg/12,5mg x 30 броя.

ПОГЛЕД ОТВЪД ХОРИЗОНТА

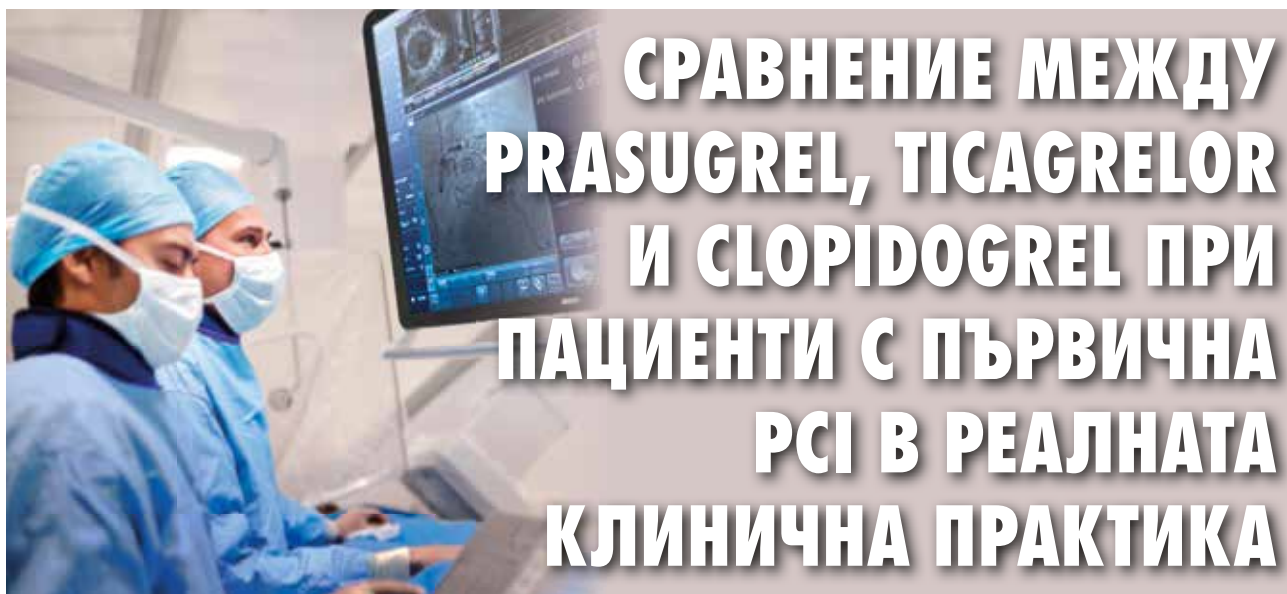


BG 21 SAR НСТ 004-PA ИАЛ-31726/28.06.2021 г.

Лекарствен продукт по лекарско предписание.
Моля, прочетете кратката характеристика на лекарствения продукт преди да предпришете Sarteg НСТ®.
Дата на последно одобрена КХП: 25.09.2020 г.
Sarteg НСТ® е запазена търговска марка на EGIS Pharmaceuticals PLC.

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





СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ PRASUGREL, TICAGRELOR И CLOPIDOGREL ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧНА PCI В РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА

Prasugrel е свързан с по-ниска 30-дневна коригирана смъртност, в сравнение с ticagrelor и clopidogrel, и по-ниска 12-месечна смъртност, в сравнение с clopidogrel, след първична перкутанна коронарна интервенция (PPCI) поради миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI). И prasugrel, и ticagrelor водят до по-ниска честота на рекурентен миокарден инфаркт (МИ) след PPCI, в сравнение с clopidogrel, без увеличение на честотата на кървене. Данните са от мащабно проучване в реалната клинична практика, проведено във Великобритания, които са публикувани в сп. Open Heart (1).

Съществува ограничена информация за сравнението на prasugrel, ticagrelor и clopidogrel при PPCI за миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI). Цел на настоящето проучване е да се оцени връзката между избора на перорален P2Y₁₂-рецепторен инхибитор и крайния клиничен изход след PPCI за STEMI при голяма група пациенти от реалната клинична практика.

PPCI се препоръчва от клиничните ръководства като терапевтична стратегия при пациенти със STEMI. Добавянето на перо-

рален P2Y₁₂ ADP рецепторни инхибитори към acetylsalicylic acid (ASA) намалява значително неблагоприятните събития след PCI. По тази причина се препоръчва двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) пери- и постпроцедурно при PPCI за STEMI за период от минимум 12 месеца.

Въпреки значителните разлики в реактивността на тромбоцитите при пациенти на терапия с prasugrel в сравнение с ticagrelor, са налице само две наблюдателни проучвания и един мета-анализ, които сравняват крайния клиничен изход при прилагане на prasugrel или на ticagrelor.

Цел на настоящето проучване е да се анализират данните за всички пациенти, подложени на PPCI в град Leeds, Великобритания за периодите 2009-2011 и за цялата 2013 година. Основни показатели за краен изход са били 30-дневната и 12-месечната обща смъртност, честотата на рекурентен МИ и 30-дневното значимо кървене, оценено по скалата HORIZON*.

В анализа са обхванати 4 056 пациенти, подложени на PPCI поради STEMI. Те са постъпили с гръдна болка, характерна за миокардна исхемия за минимум 20 min с ST-елевация ≥ 1 mm в пе-

риферните отвеждания и/или ≥ 2 mm в прекордиалните отвеждания, или с новопоявил се ляв бедрен блок на ЕКГ с 12 отвеждания.

Извършена е диагностична коронарна ангиография с PPCI (при наличие на индикации), ако болните са имали симптоми в рамките на 12 часа. Включените в проучването участници са получили перорално ASA 300 mg с prasugrel 60 mg, ticagrelor 180 mg или clopidogrel 600 mg препроцедурно. По време на PPCI са приложени bivalirudin или нефракциониран хепарин (UFH). Изборът на артериален достъп, вид стент и аспирационна тромбектомия, са били според преценката на оператора. TIMI класификацията е използвана за определяне на пре- и постпроцедурния кръвоток в свързаната с инфаркт артерия.

Болните са наблюдавани за период от минимум 24 часа след PPCI и са останали в болница за минимум 72 часа. Според необходимостта, са прилагани DAPT, статини, бета-блокери, ACEi или ARB, и при индикации - минералокортикоидни рецепторни антагонисти (MRA).

За посочените периоди са обхванати 4 056 пациенти, подло-



6749/10.02.2021



ОТВОРЕН ПЪТ

Tosynal prasugrel

30 филмирани
таблетки по 10 mg

Лекарствен продукт по лекарско предписание
КХП: 01.07.2020

СЪСТАВ:

Тозинал 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg прасугрел (prasugrel).
Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 108,2 mg лактоза (под формата на монохидрат) и 0,36 mg захароза (под формата на стеарат).

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ:

Тозинал, приложен съвместно с ацетилсалицилова киселина, е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти с остър коронарен синдром (т.е. нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента или миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента), които са подложени на първична или отложена перкутанна коронарна интервенция.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ:

Възрастни

Прилагането на Тозинал трябва да започне с еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да продължи в доза 10 mg веднъж дневно.

Пациенти ≥ 75 годишна възраст

По принцип, употребата на Тозинал при пациенти на възраст ≥ 75 години не се препоръчва. Ако след внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск, направена от предписващия лекар, се приеме, че лечението е необходимо за пациенти от възрастовата група ≥ 75 години, тогава след натоварващата доза от 60 mg трябва да се предпише намалена поддържаща доза от 5 mg.

Пациенти с тегло < 60 kg

Прилагането на Тозинал трябва да започне с еднократна натоварваща доза от 60 mg и след това да продължи с еднократна дневна доза 5 mg. Не се препоръчва поддържаща доза от 10 mg.

Увреждане на бъбреците

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително и пациентите с терминална бъбречна недостатъчност.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас A и B по Child Pugh).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Тозинал при деца на възраст под 18 години не са установени.

Начин на приложение:

За перорална употреба. Тозинал може да се прилага по време на хранене или без храна. Прилагането на натоварващата доза от 60 mg прасугрел на гладно може да осигури най-бързото начало на действието. Не разтрошавайте и не разчупвайте таблетката.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Активно патологично кървене.
- Анамнеза за мозъчен инсулт или преходна исхемична атака.
- Тежко чернодробно увреждане

СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА:

- Риск от кървене, свързан с времето на прилагане на натоварващата доза и при хирургични интервенции
- Свръхчувствителност, включително ангиоедем
- Тромботична тромбоцитопенична пурпура
- Морфин и други опиоиди намаляват ефикасността на прасугрел
- Тозинал съдържа лактоза и захароза.
- Тозинал практически не съдържа натрий

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на Тозинал и следните медикаменти: варфарин; НСПВП; хепарин; лекарствени продукти, които повишават стомашното pH; морфин и други опиоиди; лекарствени продукти, метаболитизирани от CYP2B6.

БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ:

Тозинал може да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката надвишава потенциалния риск за плода. Не се препоръчва употребата на прасугрел в периода на кърмене.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ:

Чести: анемия, хематом, епистаксис, стомашно-чревен кръвоизлив, обрив, екхимоза, хематом или кръвоизлив на мястото на пункция на кръвоносен съд, контузия.

ПРЕДОЗИРАНЕ:

Предозирането на прасугрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи усложнения от кървене.

ВИД И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА:

Тозинал таблетки са опаковани в блистери от алуминий/алуминиево фолио. Предлагат се кутии, съдържащи 30 таблетки в блистери.

АЛКАЛОИД ЕООД
София 1407,
бул. Никола Й. Вапцаров 51-А, ет. 4
e-mail: office@alkaloid.bg

**ALKALOID**

жени на PPCI, като в окончателния анализ са включени данните за 3 703 (91.3%) от тях. Prasugrel са получили 21.9%, clopidogrel – 44.5%, а ticagrelor – 21.9%.

Резултатите:

● Prasugrel срещу ticagrelor.

Данните сочат, че prasugrel е свързан с по-ниска коригирана и некоригирана 30-дневна смъртност, в сравнение с ticagrelor. Макар некоригираната 12-месечна смъртност да е била по-ниска при prasugrel, при мултивариантен анализ не се установява сигнификантна разлика с ticagrelor. Между двете групи не е имало съществена разлика по отношение на некоригираната и коригираната честота на кървене до 30-я ден.

● Prasugrel срещу clopidogrel.

Prasugrel е имал статистически значими предимства пред clopidogrel по отношение на 30-дневната и 12-месечната смъртност (коригирани или некоригирани). Същото се е отнасяло и за честотата на МИ до 30-я ден и в края на 12-месечния период. Некоригираната и коригираната честота на кървене до 30-я ден, не се е различавала съществено между двете групи.

● Ticagrelor срещу clopidogrel.

Резултатите показват липса на сигнификантна разлика между ticagrelor и clopidogrel по отношение на 30-дневната и 12-месечната смъртност, както и по отношение на 30-дневните епизоди на значимо кървене. Ticagrelor е имал предимство по отношение на 30-дневната и 12-месечната честота на МИ.

Терапията с prasugrel при PPCI е независимо свързана с по-ниска вероятност за 30-дневна и 12-месечна смъртност, в сравнение с clopidogrel.

Приложението на prasugrel е независимо свързано с по-ниска коригирана 30-дневна смъртност, в сравнение с ticagrelor.

Като цяло, третото поколение P2Y₁₂-рецепторните инхибитори

имат по-ниска честота на неблагоприятен краен изход, в сравнение с clopidogrel, без увеличение на епизодите на кървене. Предимствата на prasugrel пред ticagrelor или clopidogrel, най-вероятно се дължат на подобрена ендотелна функция.

Поради доказаните предимства на prasugrel и ticagrelor пред clopidogrel, те получиха клас I препоръки за приложение при пациенти с остър коронарен синдром (ACS) със или без ST-елевация. За отбелязване е, че натоварващите дози на prasugrel и ticagrelor са различни при пациенти с NSTEMI. При тях, ticagrelor обикновено се прилага като подготовка преди диагностична ангиография, а prasugrel се използва само след извършена оценка на коронарната анатомия чрез диагностична ангиография.

Поради неясноти на предимствата на ticagrelor пред prasugrel при пациенти с ACS и планирана инвазивна диагностика, е проведено проучването ISAR-REACT 5, в което са сравнени prasugrel и ticagrelor при тази група пациенти (2). Проучването е многоцентрово, рандомизирано и обхваща 4 018 пациенти, които отговарят на предварително зададените критерии. Основен показател за краен изход е композитен показател за фатален изход, МИ или инсулт в рамките на една година. Основен второстепенен показател за краен изход (безопасност) е била степента и обема на кървене.

Включени са пациенти с ACS (STEMI или NSTEMI), или нестабилна ангина пекторис (UA), насочени за инвазивна оценка - селективна коронарна артериография, с или без PCI. Средната възраст е 65 години, 24% са жени, а 23% са с диабет.

Болните, рандомизирани на ticagrelor, получават натоварваща доза (180 mg) възможно най-рано след включване в проучването. При тези, рандомизирани на

prasugrel, поведението е по-различно: случаите със STEMI получават натоварваща доза (60 mg) възможно най-рано, но пациентите с UA/NSTEMI, рандомизирани на prasugrel, не получават натоварваща доза, докато коронарната анатомия не стане известна. Поддържащата доза за ticagrelor е 90 mg двукратно дневно, а за prasugrel - 10 mg еднократно дневно, с използване на по-ниска поддържаща доза (5 mg prasugrel) при хората над 75-годишна възраст или с тегло под 60 kg.

Проследени са 8 434 болни, от които 4 018 са рандомизирани (2 012 на ticagrelor и 2 006 на prasugrel). Приемната диагноза е STEMI в 41.1% от случаите, NSTEMI в 46.2% и UA при останалите 12.7%. При 8.5% от първата група и при 9.2% от втората диагнозата ACS се оказва погрешна.

Резултатите показват, че честотата на основният показател за краен изход е била сигнификантно по-ниска в групата с prasugrel, в сравнение с тази с ticagrelor (6.9% срещу 9.3%, $p=0.006$), което се дължало основно на намалена честота на нефатални МИ. Честотата на отделните компоненти на основния показател за краен изход в групата с prasugrel и групата с ticagrelor са били съответно: фатален изход (3.7 срещу 4.5%), МИ (3.0 срещу 4.8%), инсулт (1.0 срещу 1.1%).

Дефинитивна или вероятна тромбоза на стент е имало при 1% (в групата с prasugrel) и 1.3% (в групата с ticagrelor), а случаите на дефинитивна тромбоза на стент са били съответно 0.6% срещу 1.1%. Честотата на значимо кървене (показател за безопасността), оценена по скалата BARC** (степени от 0 до 5, като по-високите стойности означават по-тежко кървене) (3), е било 4.8% (в групата с prasugrel) срещу 5.4% (в групата с ticagrelor) ($p=0.46$).

При пациенти с ACS (с или без

данни за ST-елевация), честотата на фатален изход, МИ или инсулт, са значително по-ниски при prasugrel, отколкото при ticagrelor, без съществена разлика по отношение на епизодите на значимо кървене.

Предефиниран подгрупов анализ на ISAR-REACT 5, публикуван през юни установи, че при болни с ACS подложени на PCI, честотата на композитния показател за краен изход (обща смъртност, МИ или инсулт), е по-рядка при приложение на prasugrel, в сравнение с ticagrelor. Макар анализът да е на пострандомизирани подгрупи, той дава предимство на базирана на prasugrel стратегия, при сходна честота на кървене с ticagrelor (4).

Обхванати са 3 377 пациенти с ACS, подложени на PCI от проучването ISAR-REACT 5, които са разделени да получат prasugrel или ticagrelor. Анализът е фокусиран върху болни, които са подложени на PCI след рандомизирането. Основният показател за краен изход е включвал обща смъртност, МИ или инсулт до 12-я месец. Показател за безопасност е степента на кървене, според скалата BARC степен 3-5.

Групата с prasugrel включва 1 701 пациенти (78.8% мъже, сред-

на възраст 64.7 години), а тази с ticagrelor – 1 676 пациенти (78.9% мъже, средна възраст 64.4 години). След период на наблюдение от 12 месеца е установено, че честотата на композитния показател за краен изход е била сигнификантно по-ниска в групата с prasugrel (7.1% срещу 9.8%, $p=0.005$).

Честотата на МИ е била значително по-ниска в групата с prasugrel, в сравнение с ticagrelor (3.8% срещу 5.3%, $p=0.005$). По отношение на безопасността, случаи на BARC степен 3-5 кървене е имало при 4.9% (в групата с prasugrel) срещу 5.3% (в групата с ticagrelor) ($p=0.54$). При пациенти с ACS, подложени на PCI, базирана на prasugrel стратегия е с предимство през базирана на ticagrelor стратегия, е заключението на авторите.

Стандартите на Европейското кардиологично дружество (ESC) за анти тромботична терапия при NSTEMI-ACS препоръчват prasugrel (натоварваща доза 60 mg, поддържаща доза 10 mg освен при пациенти с телесно тегло <60 kg или такива на възраст ≥ 75 години, при които поддържащата доза е 5 mg), като част от двойна анти тромбоцитна терапия (DAPT) с ASA (натоварваща доза 150-300 mg, поддържаща доза 75-100 mg).

В Европа, prasugrel е одобрен да се прилага едновременно с ASA за предотвратяване на атеротромботични събития при възрастни пациенти с остър коронарен синдром (нестабилна стенокардия, МИ без елевация на ST сегмента - UA/NSTEMI) или МИ с елевация на ST сегмента - STEMI), подложени на първична или отложена PCI (5).

* HORIZON (интракраниално или вътреочно кървене; хематом на мястото за достъп ≥ 5 cm или налагащо интервенция; намаление на стойностите на хемоглобина ≥ 40 g/l, без определен източник за кървене; необходимост за реоперация поради кървене или хемотрасфузия)

**BARC (Bleeding Academic Research Consortium)

Използвани източници:

1. Krishnamurthy A., Keeble C., Anderson M. et al. Real-world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention Open Heart 2019 (6) May <https://openheart.bmj.com/content/openhrt/6/1/e000951.full.pdf>
2. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes N Engl J Med 2019; 381: 1524-1534 www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908973?articleTools=true
3. McKeown BARC: New Bleeding Definitions Aim to Standardize Trial Endpoints www.tctmd.com/news/barc-new-bleeding-definitions-aim-standardize-trial-endpoints
4. Coughlan J., Avtekin A., Shqipdona L. et al. Ticagrelor or Prasugrel for Patients with Acute Coronary Syndrome Treated with Percutaneous Coronary Intervention A Prespecified Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial JAMA Cardiol Published online June 30, 2021 <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2781234>
5. EMA Prasugrel www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/efient

СЪДЪРЖАНИЕ

Клинични проучвания

Ефективност и безопасност на amlodipine/valsartan при високорискови пациенти – данните от реалната клинична практика..... 3

Клинични ръководства

Как се позиционира sacubitril/valsartan в новото европейско ръководство за лечение на сърдечна недостатъчност? 6

Лекарствена терапия

Нова индикация за приложение на empagliflozin 10

Лечение на сърдечната амилоидоза – настояще и бъдеще..... 14

Dapagliflozin е еднакво ефективен при жени и мъже с

HFref..... 20

Trimetazidine – механизъм на действие и клинично приложение..... 24

Превантивна кардиология

Дислипидемия – сравнение на световните стандарти 30

Интервенционална кардиология

Сравнение между prasugrel, ticagrelor и clopidogrel при пациенти с първична PCI в реалната клинична практика..... 36

Кардионефрология

Dapagliflozin намалява смъртността при хронично бъбречно заболяване 40

DAPAGLIFLOZIN НАМАЛЯВА СМЪРТНОСТТА ПРИ ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ



Независимо от изходните характеристики при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), dapagliflozin удължава преживяемостта основно поради намаление на несърдечносъдовата смърт. Данните са от предефиниран анализ на проучването DAPA-CKD*, публикувано в *European Heart Journal* (1, 2).

Честотата на ХБЗ се увеличава непрекъснато, като в световен мащаб заболяването засяга около 700 милиона души. По данни от 2017, смъртните случаи в резултат на ХБЗ са се увеличили с 41.5% за периода 1990-2017. Докато смъртността от сърдечносъдови заболявания е важен фактор за общата смъртност при ХБЗ, няколко проучвания показваха и други фактори, като инфекции и злокачествени заболявания.

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2i) намаляват риска за сърдечна недостатъчност (СН) и забавят прогресията на бъбречна недостатъчност при болни със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) както в началните, така и в крайните стадии на ХБЗ. Установените предимства най-вероятно са независими от по-ефективния гликемичен контрол и са резултат на подобрена гломерулна хемодинамика. Тези данни доведоха до хипотезата, че SGLT2i могат да съхранят бъбречната функция при болни с ХБЗ без данни за ЗДТ2.

Проучването DAPA-CKD, което включва пациенти с ХБЗ (със или без ЗДТ2), установи, че dapagliflozin намалява значително риска за бъбречни събития, чес-

тотата на хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност (СН) и удължава преживяемостта, независимо от наличието на ЗДТ2 (3).

Настоящото проучване е базирано на предефинирания анализ на резултатите от DAPA-CKD и има за цел да оцени ефектите на dapagliflozin върху сърдечносъдовите и несърдечносъдовите причини за фатален изход.

Проучването е международно, рандомизирано, плацебо-контролирано и е с продължителност 2.4 години. Обхванати са 4 304 пациенти на средна възраст 62 години (33% жени) с ХБЗ, дефинирано като съотношение албумин/креатинин в урината 200-5000 mg/g (средно 949 mg/g) и оценена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) от 25 до 75 ml/min/1.73 m² (средно 43.1 ml/min/1.73 m²). Вторична крайна точка е била общата смъртност (сърдечносъдова и несърдечносъдова).

Първична крайна точка е било продължително намаление на eGFR с поне 50%, прогресия до терминално бъбречно заболяване или фатален изход в резултат на бъбречни или сърдечносъдови причини.

Вторични крайни точки са били: комбиниран показател за краен бъбречен изход (както първичния показател, но без сърдечносъдови причини); комбиниран показател за краен сърдечносъдов изход (хоспитализация по повод на СН или сърдечносъдова смърт; обща смъртност).

Всички пациенти са получавали стабилна доза ACE инхибитор (ACEi) или ангиотензин рецепторен блокатор (ARB) за поне четири

седмици преди рандомизирането. Изключени са болни със захарен диабет тип 1 (ЗДТ1), бъбречна поликистоза, лупусен нефрит или васкулит с анти-неутрофилни цитоплазмени антитела. Изключени са и пациенти на имунотерапия, поради първично и вторично бъбречно заболяване, в рамките на шест месеца преди рандомизирането.

Пациентите са разделени в две групи: dapagliflozin 10 mg веднъж дневно (n= 2 152) или плацебо (n=2 152).

За средно 2.4 години, първичните крайни резултати са регистрирани при 197 от 2152 участници (9.2%) в групата на dapagliflozin и при 312 от 2152 участници (14.5%) в плацебо групата (коефициент на вероятност, hazard ratio - HR 0.61, p<0.0001, брой на пациентите, които трябва да бъдат лекувани, за да бъде предотвратен един първичен краен резултат е 19).

Лечението с dapagliflozin е довело до намаление на неблагоприятните бъбречни събития с 44%, дефинирани като комбинирано трайно намаление на eGFR с най-малко 50%, терминално бъбречно заболяване или смърт поради бъбречни причини (HR 0.56, p<0.001).

Приложението на медикамента е довело в сравнение с плацебо до намаление с 29% и на комбинирания краен резултат от сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (HR 0.71, p=0.009).

За периода на проследяване са починали 247 (5.7%), от които 91 (36.8%) в резултат на сърдечносъдови причини, 102 (41.3%) поради

ди несърдечносъдови причини, и 54 (21.9%) поради неизяснени причини.

Общата смъртност е била по-ниска в групата с dapagliflozin, в сравнение с плацебо (101 спрямо съответно 146 фатални изходи, 4.7% срещу 6.8%, HR 0=69; $p=0.004$). При пациентите със ЗДТ2, смъртността е била по-ниска при dapagliflozin (2.6 срещу 3.5 събития на 100 пациенти-години), като подобно е било и съотношението в групата без ЗДТ2 (1.2 срещу 2.3 събития на 100 пациенти-години).

Смъртността в плацебо групата е била повишена при напреднала възраст, наличие на ЗДТ2, ниски стойности на eGFR, високо съотношение албумин/креатинин в урината, и по-високо систолно артериално налягане.

Намалението на относителния и абсолютния риск за обща смъртност в групата с dapagliflozin е било сходно при всички подгрупи пациенти. Dapagliflozin е имал предимства по отношение на честотата на: сърдечносъдова смърт (1.9% срещу 2.3%, $p=0.338$); внезапна сърдечна смърт (1.1% срещу 1.3%); и СН (0.1% срещу 0.5%).

Несърдечносъдовата смърт е била по-ниска в групата с dapagliflozin (1.7% срещу 3.1%, $p=0.003$), най-честите причини за която са били инфекции (0.8% срещу 1.3%) и злокачествени заболявания (0.4% срещу 0.9%). Неопределените смъртни случаи са били 1.1% (при dapagliflozin) и 1.4% (в контролната плацебо група).

От пациентите със ЗДТ2, 38.6% са починали в резултат на сърдечносъдови причини, 38.1% поради несърдечносъдови причини и 23.4% в резултат на неопределени причини. От пациентите без ЗДТ2 са починали 50, от които 30% поради сърдечносъдови причини, 54% от несърдечносъдови причини и 16% поради неуточнени причини. Необходимост от диализа е имало при 167 болни, от които 37 са починали (12 в групата с dapagliflozin и 25 в контролната плацебо група).

Ефектите върху общата смъртност са се дължали основно на намаление с 46% на относителния риск за несърдечносъдова смърт, като двете най-чести причини при болни със или без ЗДТ2, са били инфекции и злокачествени заболявания, които са били намалени в групата с dapagliflozin.

Обсъждане

DAPA-CKD доказва, че dapagliflozin удължава сигнификантно преживаемостта при болни с ХБЗ (със или без ЗДТ2). В настоящия предефиниран анализ се установява, че ползите по отношение на преживаемостта са сходни при различни подгрупи пациенти, което е резултат основно от намаление на несърдечносъдовите причини за смърт (основно инфекции и злокачествени заболявания), които са около 41% от всички фатални изходи.

Сърдечносъдовите причини за смърт са били 37% от общия брой, като най-често са установени внезапна сърдечна смърт и фатален изход в резултат на СН. По-ниската честота на сърдечносъдова смърт в групата с dapagliflozin се дължи основно на по-малко смъртни случаи в резултат на СН.

Предходни проучвания установиха, че при болни с ХБЗ водещи са сърдечносъдовите причини за фатален изход, за които е доказана пряката връзка с ниските стойности на eGFR и значителната албуминурия.

Анализ на рандомизираното контролирано проучване TREAT показва, че при пациенти със ЗДТ2 и ХБЗ, над половината от смъртните случаи се дължат на сърдечносъдова причина, като водещи по честота са СН и внезапната сърдечна смърт (4). От друга страна, проучването SHARP установи, че несъдовите причини за фатален изход са почти два пъти по-чести от съдовите, като водещи са злокачествените заболявания, белодробните причини и бъбречните усложнения (5).

Редукцията на общата смъртност при dapagliflozin в настояще-

то проучване е постигната на фона на препоръчаната от указанията стандартна терапия при ХБЗ, включително оптимален антихипертензивен контрол и контрол на албуминурията с ACEi или ARB (допълнителен ефект на dapagliflozin).

Възможно е ефектите на dapagliflozin върху несърдечносъдовата смърт да са свързани с предимства по отношение на сърдечносъдова и бъбречна протекция, със запазване на кардиореналната функция и по-голяма резистентност към тежко заболяване или неблагоприятни събития, което води до подобрена преживаемост. Освен това, dapagliflozin намалява риска за прогресия към терминално бъбречно заболяване, което само по себе си е свързано с по-висока сърдечносъдова и несърдечносъдова смъртност.

Ефектите на dapagliflozin върху сърдечносъдовата смърт в DAPA-CKD са сходни с тези в други две клинични проучвания със SGLT2i при пациенти с ХБЗ (CREDENCE и SCORED) (6, 7). При извършен мета-анализ на техните резултати се установи, че SGLT2i намаляват с 16% риска за сърдечносъдова смърт, без данни за хетерогенност. Макар да не е установен ефект на canagliflozin или sotagliflozin върху несърдечносъдовата смърт, в CREDENCE canagliflozin понижава честотата на фатален изход в резултат на инфекции, което е сходно с резултатите от настоящето проучване.

Трябва да се има предвид, че разликите по отношение на несърдечносъдовата смърт в трите проучвания, най-вероятно се дължат на хетерогенност на пациентите (със или без ЗДТ2, с различни стойности на eGFR или по-висок сърдечносъдов риск).

По отношение на наблюдаваните благоприятни ефекти на dapagliflozin върху смъртността от инфекции, трябва да се подчертае, че dapagliflozin не намалява сигнификантно риска за тежки инфекции (честотата на които е била сходна с

тази в плацебо групата), а по-скоро намалява смъртността при болни с тежки инфекции, което предполага, че медикаментът осигурява органна протекция срещу прогресия и усложнения на инфекцията.

Потенциалната роля на SGLT2i за намаляване на смъртността в резултат на инфекции чрез органна протекция се изследва в проучването DARE-19, което оценява потенциалните ефекти на dapagliflozin по отношение на намаление на смъртността, бъбречните, белодробните и сърдечносъдовите усложнения при хоспитализирани пациенти с COVID-19 (8).

Резултатите по отношение на намалението на смъртността от злокачествени заболявания трябва да се тълкува внимателно, поради малкия брой случаи. Повишена експресия и функционална активност на SGLT2 транспортери е установена в различни тумори на простатата, белодробния аденокарцином, бъбречни и чернодробни неоплазми, както и ракови клетки на млечната жлеза и шийката на матката.

Новите данни обогатяват знанията за причините за фатален изход при напреднало ХБЗ в насока, че честотата на несърдечносъдовата смърт е сходна с тази на сърдечносъдовата (8).

Най-честите причини за несърдечносъдова смърт, установени в проучването, са инфекции (19%) и злокачествени заболявания (11%), от сърдечносъдовите - внезапна сърдечна смърт (21%) и СН (5.5%), и само 4.5% в резултат на остър миокарден инфаркт. Тези резултати са сходни с данните от 4D при пациенти със ЗДТ2 на хемодиализа, които показаха, че внезапната сърдечна смърт е най-честата причина за сърдечносъдова смъртност (9).

Интересно е, че в подгрупата пациенти без ЗД, несърдечносъдовата смърт е по-честа от сърдечносъдовата (54% срещу 30%), което не се наблюдава при пациентите със ЗД (38% срещу 39%) и подкрепя епидемиологичните данни, че диабетът

е допълнителен сърдечносъдов рисков фактор при болните с ХБЗ.

Важни изводи от проучването:

- При пациенти с ХБЗ, независимо от наличието или липсата на ЗДТ2, лечението с dapagliflozin води до сигнификантно в сравнение с плацебо намаление на комбиниран показател, включващ трайно понижаване на eGFR $\geq 50\%$, терминално бъбречно заболяване и смърт от бъбречни или сърдечносъдови причини

- Dapagliflozin намалява сигнификантно общата смъртност при пациентите с ХБЗ и в двете групи (със или без ЗДТ2)

- Терапията с dapagliflozin, разработена за лечение на ЗДТ2, подобрява прогнозата при пациентите с ХБЗ, независимо от наличието или липсата на диабет.

Заслужава да се отбележи фактът, че в DAPA-CKD дапаглифлозин е прилаган в съчетание с други терапии за лечение на ХБЗ, като ползите от дапаглифлозин за подобряване на прогнозата на тези пациенти са отвъд ефектите на използваните досега ACEi/ARB.

В общата популация, намалението на eGFR и увеличението на албуминурията са доказани предиктори за обща смъртност. Наличието на ЗД е допълнителен рисков фактор за развитие и влошаване на ХБЗ.

При ХБЗ (стадии 4-5), около половината пациенти са със сърдечносъдово заболяване, като сърдечносъдовата смъртност е около 40-50% от общата смъртност при ХБЗ стадий 4 и терминално бъбречно заболяване, в сравнение с 26% при нормална бъбречна функция.

Редица проучвания при болни с напреднало ХБЗ показаха, че корекцията на класическите сърдечносъдови рискови фактори (артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия), не неутрализират влиянието на ХБЗ върху сърдечносъдовия риск, което подкрепя схващането, че ЗД и ХБЗ са независими предиктори за крайния изход.

На базата на положителните резултати от клиничното проучване DAPA-CKD, през юли тази година Европейската лекарствена агенция (ЕМА) разшири индикациите за приложение на Forxiga (dapagliflozin), като включи в Кратката лекарствена характеристика на продукта и показанията за лечение на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) при възрастни пациенти със или без ЗДТ2 (10, 11):

Forxiga е единственият SGLT2i, показан за лечение на ХБЗ при възрастни пациенти със или без ЗДТ2.

Лечението с Forxiga може да започва при eGFR ≥ 25 ml/min/1.73 m².

*DAPA-CKD - Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Използвани източници:

- Heerspink H., Sjoström C., Jongs N. et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42 (13): 1216–1227 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/13/1216/6207268>
- Marx N. et Floege J. Dapagliflozin, Advanced Chronic Kidney Disease, and Mortality: New Insights From the DAPA-CKD Trial. *Eur Heart J* 2021; 42 (13): 1228–1230 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/13/1228/6207259>
- Heerspink H., Stefánsson B., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–1446 www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2024816?articleTools=true
- McCausland F., Claggett B., Burdman E. et al. Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* 2019; 73 (3): 309–315 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420804/pdf/nihms-1017398.pdf
- SHARP Collaborative Group Study of Heart And Renal Protection (SHARP) *Am Heart J* 2010; 785–794 www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002870310007593?via%3Dihub
- Perkovic V., Jardine M., Neal B. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306 www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811744
- Bhatt D., Szarek M., Pitt B. et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384:129–139 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030186
- Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19 (DARE-19) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>
- Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes on Hemodialysis (4D Study): Demographic and Baseline Characteristics *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 259–266 www.karger.com/Article/Abstract/80241
- EMA Forxiga (dapagliflozin) www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1941_en.pdf
- www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_bg.pdf

LISINOPRIL SOPHARMA¹

lisinopril

CG 630
5 mg

CG 629
10 mg

CG 621
20 mg

PRINOPRIL²

perindopril tert-butylamine

CG 698
4 mg

CG 697
8 mg

VASOPREN³

enalapril maleate

CG 603
5 mg

CG 604
10 mg

CG 605
20 mg

изкуството да лекуваш

изкуството да лекуваш

изкуството да лекуваш

Начин на отпускане:

По лекарско предписание.

Моля, съобщавайте нежелани
лекарствени реакции, възникнали
при употребата на **ЛИЗИНОПРИЛ**
СОФАРМА, ПРИНОПРИЛ И ВАЗОПРЕН на
следните адреси:

СОФАРМА АД

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ

ПО ЛЕКАРСТВАТА

bda@bda.bg

СОФАРМА АД

София 1220
ул. Илиенско шосе №16
тел. 02 8134200
факс 02 9360286
www.sopharma.bg

¹ КХП: август 2018;

² КХП: февруари 2020;

³ КХП: април 2015.



Adenuric®

(febuxostat)

Adenuric® 80 mg и 120 mg

ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА ХИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ СЪСТОЯНИЯ, ПРИ КОИТО ВЕЧЕ Е НАСТЪПИЛО ОТЛАГАНЕ НА УРАТИ
(ВКЛЮЧИТЕЛНО АНАМНЕЗА ИЛИ НАЛИЧИЕ НА ТОФИ И/ИЛИ ПОДАГРОЗЕН АРТРИТ)¹

Adenuric® 120 mg

ПРЕВЕНЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ, ПОДЛОЖЕНИ НА ХИМИОТЕРАПИЯ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С УМЕРЕН ДО ВИСОК РИСК ОТ ТУМОР-ЛИЗИС СИНДРОМ¹



КХП Adenuric®

1. Кратка характеристика на продукта Adenuric® 80 mg и Adenuric® 120 mg. Актуализация на текста: юли 2019 г.

Лечението с фебуксостат трябва да се избягва при пациенти с предшестващи значими сърдечносъдови заболявания (напр. инфаркт на миокарда, инсулт или нестабилна ангина), освен ако не са подходящи никакви други терапевтични възможности.¹

Лекарствени продукти по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратките характеристики на продуктите или се обърнете към Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД, София 1784, бул. Цариградско шосе 90, e-mail: bcs Sofia@berlin-chemie.com
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828
BG_ADE-01/2020_01

ADENURIC® е търговска марка на Teijin Limited, Токио, Япония.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**