

Кардиология
Урология
Хематология

© Фотография на доц. д-р Росен Калпачки



Предстои
НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО
ИМУНООНКОЛОГИЯ



Другото лице
представя
Тео БУКОВСКИ

GAZYVARO е показан за лечение на пациенти с фоликуларен лимфом (ФЛ)¹

GAZYVARO е показан за лечение на пациенти с Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)¹

Лечение сега за по-добро бъдеще

[illegible]

Референции: 1. Газуваро КХП

За пълна информация, моля направете справка с Кратката характеристика на продукта. Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_bg.pdf Дата на последно одобрение на текста на КХП 08.01.2021 г.

Забавянето на подозирани нежелани реакции след излизане на употреба на лекарствения продукт е важно. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за подозирани нежелани реакции през национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата. Дамян Грозев, тел. +359 2 8903471, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Република България ЕООД на тел. 359 2 818 44 44, факс: +359 2 8591199, гореща линия: 0700 10 280 (неофицио за териториите на цялата страна, на цената на един голям разговор), e-mail: hulgaria.drugsafety@roche.com.

За възрастни пациенти. Дата на актуализиране на текста в КХП Gazvyaro 08.01.2021 г.

Референтен № M-BG-00000516

Уведомление до ИАЛ-40827/25.08.2021

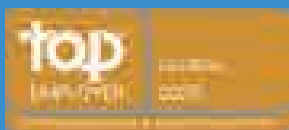
Материалът е одобрен до 31/03/2022 г.

[illegible]

Реш България ЕООД: София 1618, ул. „Бяло поле“ 16, Тел: (02) 818 4444, факс: (02) 859 1199
Гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор)

GAZYVARO®

Нашата мисия



Нашата мисия е да разработваме и предоставяме иновативни терапии за редки болести, редки кръвни заболявания, множествена склероза, онкология и имунология.

Фокусирани сме върху разработването на специализирани лечения за инвалидизиращи заболявания, които често са трудни за диагностициране и лечение.

Партнираме с медицинските специалисти, за да дадем надежда и подкрепа на пациентите и техните семейства при неразрешими досега здравни проблеми.

THIS IS MY SANOFI. DISCOVER YOURS.

„Санofi България“ ЕООД,

гр. София 1784, България, бул. "Цариградско шосе" 90, Офис сграда Капитал Форт, тяло А, етаж 10

02/ 970 53 00 02/ 970 53 33 bg-medical-info@sanofi.com sanofi.bg [/company/sanofigenzyme/](https://www.linkedin.com/company/sanofigenzyme/)

MAT-BG-2000008-1.0-06/2020

Съдържание

4/2021

Приложение на бета-блокери при артериална хипертония	9
И. Груев	
Антикоагулантна лекарствена терапия	14
Ц. Бонева, Р. Иванова	
Лечение на дислипидемии със статини. Еднакви ли са статините	18
Л. Демирева	
Сърдечна недостатъчност – съвременни възможности на лекарствената терапия	24
С. Цонев, К. Карамфилов	
Затлъстяването – гледната точка на кардиолога	31
И. Илчев	
Холестеролът – приятел или враг? Имат ли място статините в острата фаза на възпалението	35
С. Ангелова, С. Огнянов	
Свърхактивен пикочен мехур при мъже – особености в лечението	44
И. Пенков, А. Тимев	
Тадалафил – една таблетка за еректилна дисфункция и доброкачествена хиперплазия на простатната жлеза	48
Г. Деримачковски	
Нов поглед към инфекциите на пикочните пътища	52
С. Рангелов	
Съвременни аспекти на терапевтично поведение при доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ)	58
С. Рангелов	
Анемия при хронични заболявания при деца и възрастни	66
С. Мишкарлова-Петрова, Я. Петров	
Ролята на gilteritinib при пациенти с остра миелоидна левкемия и наличие на FLT3 мутация	69
Е. Алексов, Б. Спасов	
Pegaspargase: критичен компонент в терапията на остра лимфобластна левкемия	75
Е. Спасов, В. Гръкланов	
Повишен риск от атеросклероза при пациенти, лекуващи се с инхибитори на имунни контролни точки (immune check-point inhibitors)	82
М. Станева, Ж. Арабаджиев	



Снимка на първа корица

© Фотография на доц. д-р Росен Калпачки

Главен редактор

Проф. д-р Жасмина Михайлова

Редакционен екип:

Акад. проф. д-р Иван Миланов
Чл. кор. проф. д-р Чавдар Славов
Проф. д-р Красимир Антонов
Проф. д-р Румен Бенчев
Проф. д-р Борис Богов
Проф. д-р Светлана Велизарова
Проф. д-р Диляна Вичева
Проф. д-р Жанет Грудева-Попова
Проф. д-р Здравко Каменов
Проф. д-р Тодор Кантарджиев
Проф. д-р Мира Кожухарова
Проф. д-р Златимир Коларов
Проф. д-р Димитър Младенов
Проф. д-р Георги Момеков
Проф. д-р Красимир Нейков
Проф. д-р Емил Паскалев
Проф. д-р Пенка Переновска
Проф. д-р Тодор Попов
Проф. д-р Ненчо Смилов
Проф. д-р Цветалина Танкова
Проф. д-р Елина Трендафилова
Проф. д-р Светлозар Хараланов
Доц. д-р Евгений Алексов
Доц. д-р Желязко Арабаджиев
Доц. д-р Лилия Демирева
Доц. д-р Рая Иванова
Доц. д-р Жана Казанджиева
Доц. д-р Елена Мермеклиева
Доц. д-р Диана Петкова
Доц. д-р Цветелина Тотомирова
Доц. д-р Божидар Финков
Доц. д-р Николай Цонев
Д-р Владимир Дамянов
Д-р Тодор Попов



Списанията „GP MEDIC“ и „PRO MEDIC“, които издава MEDIC PRINT, са в националния референтен списък на съвременните български научни издания с научно рецензиране.



Издател:

Медик принт ЕООД

Ивета Ковачевска

Теодора Василева

Представяната информация е съгласно чл. 7а ЗЗДПДП.

Адрес:

1000 София
ул. „Г. С. Раковски“ 99,
ет. 9, офис 9

М: +359 878 349 501

E: medicprint.pro@gmail.com

F: www.facebook.com/medic.print.news

www.medic-print.com

Коректор

Георги Иванов

Дизайн и производство

Борис Зл. Павлов™

Печат

NEW PRINT

ISSN: 2603-4719

Отговорността за мненията и становищата в материалите, публикувани в сп. „GP MEDIC“, както и за достоверността на данните, посочени в тях, принадлежи на авторите им.

Препечатване и възпроизвеждане на каквато и да е част от списанието е недопустимо без изрично писмено съгласие от издателя.

ОСТРОТО НЕ ВИНАГИ Е ОПАСНО. ВЕНОЗНИЯТ ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ Е.



ВТЕ Е ТИХ УБИЕЦ ²



**ПРОФИЛАКТИКА НА
ВТЕ ПРИ
КОНСЕРВАТИВНО
ЛЕКУВАНИЕ
ПАЦИЕНТИ С ОСТРО
ЗАБОЛЯВАНЕ ^{*3}**



**ПРОФИЛАКТИКА
НА ВТЕ ПРИ
ОРТОПЕДИЧНИ
ОПЕРАЦИИ ^{**3}**



**ЛЕЧЕНИЕ НА ВТЕ
(дълбока венозна
тромбоза &
белодробен
емболизъм) ^{#3}**



**ЛЕЧЕНИЕ НА
ОСТЪР
КОРОНАРЕН
СИНДРОМ ³**

**ВКЛЮЧЕН В МЕЖДУНАРОДНИ
ПРЕПОРЪКИ И ГАЙДЛАЙНИ ^{4,5,6,7,8}**



**ПОВЕЧЕ ОТ 100 ДЪРЖАВИ ¹
ПОВЕЧЕ ОТ 30 ГОДИНИ КЛИНИЧЕН ОПИТ ¹**

ВТЕ=венозен тромбоемболизъм

* например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции или ревматични заболявания

** с умерен и висок риск или обща хирургия, включително онкологична операция

с изключение на БЕ, която изисква тромболитична терапия или хирургично лечение

Референции:

1. EMA Jovenox-article-30-referral-assessment-report: page 3, 2. Futterman LG, Lemberg L. A silent killer—often preventable. Am J Crit Care. 2004;13(5):431-436, 3. Clexane КХП 02.10.2018, 4. Falck-Ytter, et al. Chest 2012. 141(2 Suppl):e278S-e325S, 5. Khan et al. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S, 6. Nicolaides et al. International Angiology 2013; Vol 32(2): 174-175, 7. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-e277S, 8. Guidelines on Acute Pulmonary Embolism (Diagnosis and Management), ESC Clinical Practice Guidelines 2019
MAT-BG-2000107- v.1- 8/2020
IAL - 34738/25.08.2020

CLEXANE[®]
enoxaparin sodium[™]

СЪКРАТЕНА КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ 10 000 IU/ml (100 mg/ml) инжекционен разтвор:

КЛЕКСАН 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки
КЛЕКСАН 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки
КЛЕКСАН 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки
КЛЕКСАН 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки

2. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция, Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (на-пример остър сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции или ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозна тромбоемболия. Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), с изключение на БЕ, което изисква тромболитична терапия или хирургично лечение. Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа. Остър коронарен синдром: Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEM). Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEM), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

3. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск При пациенти с умерен риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложено чрез подкожна (с.с.) инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност. При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване. Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност. При пациенти с висок риск от тромбоемболия, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложена чрез с.с. инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията. При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбоцитната профилактика до 5 седмици. При пациенти с висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбоцитната профилактика до 4 седмици. **Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти** Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез с.с. инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвигане) на пациента. Не е установено полза от лечение за повече от 14 дни. **Лечение на ДВТ и БЕ** Еноксапарин натрий трябва да се приложи с.с. като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно. Схемата трябва да бъде изборът от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболия и риска от кръвене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложена веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със зълтатстване, със симтоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на илйачната вена). Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. **Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа** Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий. При пациенти с висок риск от кръвене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двое съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп. По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринозни пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg). Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии. **Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента** Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEM е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез с.с. инжекция, приложена в комбинация с анти-тромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни. Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение. За лечение на остър STEM препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна (i.v.) болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена с.с., последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена с.с. на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две с.с. дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща анти-тромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случва първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибрин специфично или не фибрин специфично), еноксапарин натрий трябва да се приложи от 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия. За дозировка при пациенти на възраст над > 75 години вижте точка "Старческа възраст". При пациенти, лекувани с PCI, ако последната с.с. доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното с.с. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

4. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свърхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производите му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки; Анамнеза за имуномедирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) през последните 100 дни или наличие на антитела на антигента в циркуляцията; Клинично значимо активно кръвене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорешен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразование с висок риск от кръвене, скорешна мозъчна, spinalна или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варианти на хранопровод, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии; Спинална или епидурална анестезия или лорегонална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа.

5. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Общи Еноксапарин натрий не може да се използва взаимозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекуло тегло, специфична анти-Ха и анти-Пла активност, единици, дозировка и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. анти-тромбоцитна активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт. **Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (>100 дни)** Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедирана HIT през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркуляцията е противопоказана. Антителата в циркуляцията може да персистират няколко години. Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркуляцията. Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапарол натрий или лепирудин). **Проследяване броя на тромбоцитите** Риск от антигено-медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулен хепарин (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий. Рискът от HIT е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.

Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението. Ако има клинични симптоми, насочващи към HIT (нов епизод на артериална и/или венозна тромбоемболия, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се изследва. Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар. На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижаване на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин. **Кръвоизливи** Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кръвене на различни места. Ако настъпи кръвене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение. Еноксапарин натрий, както и всякаква друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кръвене, като например: нарушена хемостаза, анамнеза за пептична язва, скорешен исхемичен инсулт, тежка артериална хипертензия, скорешна диабетна ретинопатия, неврохирургична или офталмологична операция, съпътстваща употреба на лекарства, повишаващи хемостазата. **Лабораторни изследвания** При дози, прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кръвене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите. При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на арТТ (активирано парциално тромбопластично време) и АСТ (активирано време на съсирване). Удължаването на арТТ и АСТ не е линейно свързано с увеличаване анти-тромбоцитна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий. **Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция** Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози. Съобщени са случаи на невроаксиални хематомы при едновременно употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа. Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в селективативен период, при едновременно приложението на други лекарства, повишаващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пункциране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предимна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб. За намаляване на потенциалния риск от кръвене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложението на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт. Постояното и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък, във всяко починото време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов

клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително. Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозира признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностична и лечение, включително декompresия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици. **Кожна некроза/кожни васкулит** Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението. **Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация** За намаляване до минимум на риска от кръвене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEM) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEM), строго се придръжайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, делзето може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод за мануална компресия, делзето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на делзето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кръвене или образуване на хематомы. **Остър инфекциозен ендокардит** Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск. **Механични сърдечни клапи и протези** Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромбопрофилактика при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирания сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. Смущаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода. **Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи** Приложението на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболия, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромбопрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболия. **Старческа възраст** Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кръвеното при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кръвене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента. **Бъбречно увреждане** При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кръвене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността. Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация, извън показаните предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане. **Чернодробно увреждане** Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кръвене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е наредено при пациенти с чернодробна цироза и не се препоръчва. **Ниско телесно тегло** При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кръвене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване. **Пациенти със зълтатстване** Пациентите със зълтатстване са с повишен риск от тромбоемболия. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със зълтатстване (BM >30 kg/m²) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболия. **Хиперкалемия** Хепарините могат да потиснат надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалемия, особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарства, които могат да увеличат, че повишават калия. Плазматична нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск. **Натрий** За пациенти, които получават дози повече от 210 mg/ден, това лекарство съдържа повече от 24 mg натрий във всяка доза. Това е еквивалентно на 1,2% от максимално препоръчваната от СЗО дневен прием 2 g натрий за възраст.

6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Съпътстващо приложение не се препоръчва: **Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата** Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като: салпицитили за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак, други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти. **Едновременно приложение с повишено внимание:** Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание: **Креатининов клирънс** Лекарствени продукти, **повлияващи хемостазата, като например:** икхитидин на тромбоцитната агрегация, **включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция),** кломидрол, тиклопидин и гилкопиретини **ИВ/IIa** антагонисти, **показани при остър коронарен синдром, поради риск от кръвене:** декстран 40, системни глукוקортикоиди. **Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий:** Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение.

7. ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.

Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кръвене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупреждени относно риска от кръвене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопении в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, лекувани с еноксапарин натрий при бременни жени с изкуствено сърдечни клапи. Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това. Кърмене Не е известно дали непренормативен еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Клексан може да се използва по време на кърмене. **Фертилитет** Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета.

8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Честотата е определена както следва: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечесто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); много редко ($<1/10000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Докладвани нежелани реакции: много често: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминаза > 3 пъти пъти горната граница на нормата); често: кръвоизлив, хеморагична анемия, тромбоцитопения, тромбоза, алергична реакция, главоболие, уртикария, пруритус, еритема, хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция). Относно нечестите, редките и много редките нежелани лекарствени реакции, вижте пълния текст на КПП. Съобщаване на подозирани нежелани реакции Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разкриване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата; ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; Р. България; тел.: +359 2 8903 417; факс: +359 2 8903 434; уебсайт: www.bda.bg.

9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Случайното предозироване с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дози на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

10. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Анти-тромбоцитни средства, група на хепарина. АТС код: B01AB05.

Притежател на разрешението за употреба: САНОФИ БЪЛГАРИЯ ЕООД бул. „Цариградско шосе“ 90 гр. София 1784 България

Номера на разрешението за употреба: КЛЕКСАН 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml – 9700003; КЛЕКСАН 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml – 9700003; КЛЕКСАН 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml – 20020197; КЛЕКСАН 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml – 20020196

Дата на първо разрешаване/Дата на последно подновяване:

КЛЕКСАН 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml – Дата на първо разрешаване: 27.1.1997 Дата на последно подновяване: 27.5.2008
КЛЕКСАН 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml – Дата на първо разрешаване: 27.1.1997 Дата на последно подновяване: 27.5.2008
КЛЕКСАН 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml – Дата на първо разрешаване: 12.3.2002 Дата на последно подновяване: 20.8.2007
КЛЕКСАН 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml – Дата на първо разрешаване: 12.3.2002 Дата на последно подновяване: 20.8.2007
Дата на актуализиране на текста: 19.05.2020г.

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Преди да предприемете този лекарствен продукт, моля запознаяте се с пълната КХП.

Подобря информация за този лекарствен продукт е представена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата: www.bda.bg.
За повече информация: „САНОФИ БЪЛГАРИЯ“ ЕООД, гр. София 1784, бул. „Цариградско шосе“ 90, Офис сграда Капитал Форт, ул. Аетаж 10, България. Тел: 02/ 970 53 00, Факс: 02/ 970 53 33, e-mail: bg-medical-info@sanofi.com



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-РА ИАЛ-31726/28.06.2021 г.

Лекарствен продукт по лекарско предписание.
Моля, прочетете кратката характеристика на лекарствения продукт преди да предпишете 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





Доц. д-р Желязко Арабаджиев

Лекарствена токсичност от имунотерапия при лечение на онкологичните заболявания

Монографията „Лекарствена токсичност от имунотерапия при лечение на онкологичните заболявания“ от доц. д-р Желязко Арабаджиев е един съвременен и мултифасетен преглед на профила на безопасност и токсичните ефекти на средствата за имунотерапия на онкологичните заболявания, с фокус върху имунологичните чек-пойнт инхибитори (ИЧПИ).

Експертизата на автора в това лечение позволява проблематиката да бъде широко разгърната, добре онагледена и детайлно изложена, за да предостави на читателя както теоретичната концепция, така и практически съвети за терапевтично поведение при различните форми на изява на лекарствената токсичност, резултат от имунотерапията. В този смисъл, това е първата, публикувана на български език монография, посветена на имунотерапията и на страничните действия от приложението ѝ в медицинската онкология.

Научният труд внася съществен принос в теоретично и методологично разбиране на имунолечението на солидните злокачествени тумори и свързаната с това лечение специфична токсичност, който може да послужи като научно обоснована база за взимане на терапевтични решения за онкологични пациенти, лекуващи се с имунни чек-пойнт инхибитори.



Betaloc ZOK[®]

Metoprolol succinate

СЪРДЕЧНОСЪДОВА ПРОТЕКЦИЯ

ОТВЪД КОНТРОЛА НА КРЪВНОТО НАЛЯГАНЕ

BETALOC ZOK 50 MG - 28 TAB

CF 742

CG 353

BETALOC ZOK 100 MG - 28 TAB

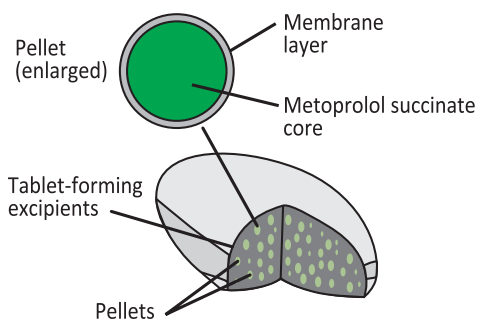
GF 743

CG 354

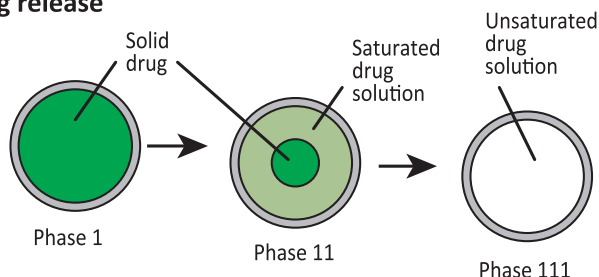
СПЕЦИАЛНА ПАТЕНТОВАНА ФОРМУЛА С КОНТРОЛИРАНО ОСВОБОЖДАВАНЕ

*Създадена да осигури плавни и постоянни
плазмени нива на метопрололов сукцинат*

Tablet cross-section



Drug release



ПАТЕНТОВАНА ФОРМУЛА НА Betaloc ZOK[®] ОСИГУРЯВА:

- ♥ Продължителен, мин. 24-часов клиничен ефект
- ♥ Липса на пикове в плазмената концентрация
- ♥ Подобрена клинична β_1 селективност



RECORDATI

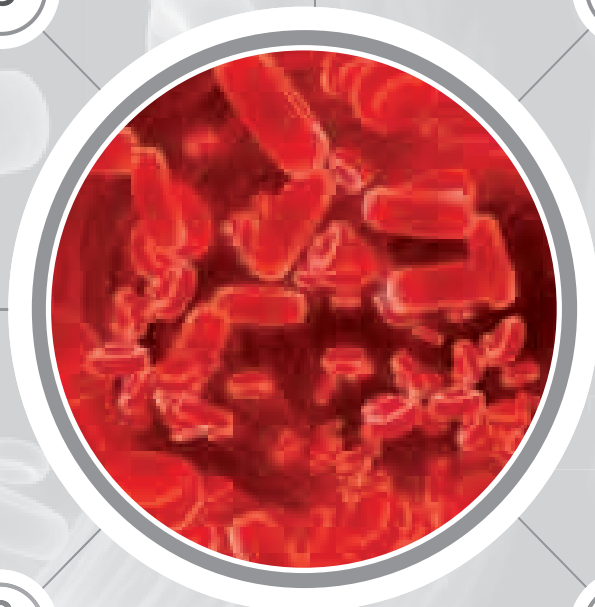
Рекордати България ЕООД

София 1303, бул. Ал. Стамболийски 84, офис 44 тел.: 02 829 3937

Tyrez[®]

bisoprolol

филмирани таблетки
2,5 mg; 5 mg; 10 mg



Есенциална хипертония
Ангина пекторис
Хронична сърдечна недостатъчност



ALKALOID

АЛКАЛОИД ЕООД
София – 1407, бул. Н.Вапцаров №51А
тел. 02 80 81 081, e-mail: office@alkaloid.bg

ПРУ: Ин Фарм - Словения

Лекарствен продукт по лекарско
предписание
КХП: 04.05.2018

Приложение на бета-блокери при артериална хипертония

И. Груев

НМТБ „Цар Борис III“, София

По данни на СЗО повишеното артериално налягане е рисков фактор номер едно за общата смъртност в световен мащаб. Между 1,5 и 2 млн. души в България са хипертоници. (2-4) За съжаление, голяма част от тях не знаят това или negliжират проблема. Симпатиковата свръхактивация е един от основните патогенетични механизми за възникването на артериалната хипертония и усложненията ѝ. Нейната най-лесна за детекция проява е повишената сърдечна честота. Ето защо, в Европейските препоръки от 2018 г. сърдечната честота над 80 удара за минута е посочена като независим допълнителен рисков фактор. Бета-блокерите са основните медикаменти, които намаляват ефектите от симпатиковата свръхактивация и ефективно редуцират сърдечната честота. Затова те не са изключени от терапевтичния алгоритъм на съвременните ръководства за поведение при АХ и могат да се използват на всяка стъпка от терапията при пациенти със сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето (ИБС) (стенокардия) и преживян миокарден инфаркт, при предсърдно мъждене, както и при млади бременни или планиращи бременност жени. Предпочитание в съвременната кардиологична практика се отдава на кардиоселективните бета-блокери и тези с вазодилатативна активност.

Ключови думи: артериална хипертония, бета-блокери, ръководни правила

По данни на СЗО повишеното артериално налягане е рисков фактор номер едно за обща смъртност в световен мащаб. (1) Хипертонията много често е безсимптомна и първите ѝ манифестации са тежките усложнения – мозъчен инсулт и деменция, ИБС и миокарден инфаркт, сърдечна и бъбречна недостатъчност, ретинопатия, тежки усложнения на бременността – ето защо тя е наричана „тихият убиец“. В контекста на пандемията от Ковид-19 хипертониците се оказаха една от най-уязвимите рискови групи за тежко и фатално протичане, което дава още една важна причина за стриктен и ефективен контрол на артериалното налягане.

Къде сме ние? Между 1,5 и 2 млн. души в България са хипертоници. (2-4) За съжаление, голяма част от тях не знаят това или negliжират проблема. У нас все още важи т.нар. правило на половините – само половината от пациентите знаят, че имат високо кръвно налягане, от тях само половината се лекуват и от тези, които се лекуват само половината успяват да достигнат желаните стойности на артериалното налягане. В последните години няколко проучвания докладват по-добър контрол на хипертонията при около и над 40% от пациентите в България. (3,4) Независимо от

това, смъртността от мозъчен инсулт в нашата страна си остава една от най-високите в Европейския съюз – около 150 смъртни случая от инсулт на 100 000 население – двойно по-висока от тази в страни като Франция, например. (5,6)

Можем да заключим, че дори през XXI век артериалната хипертония си остава троен парадокс:

1. Лесна за диагностициране, но често неоткрита!
2. Лесна за лечение, но често нелекувана!
3. И въпреки наличието на потентни медикаменти, лечението често е неефективно!

За да отговорят на тези предизвикателства, 11 американски медицински дружества, сред които Американския колеж по кардиология, Американската сърдечна асоциация, Американското дружество по хипертония и др., обединиха своите усилия и в края на 2017 г. издадоха ново ръководство за поведение при артериално хипертония. (7) Това ръководство предизвика оживени дебати в световната медицинска общност, защото в него беше променена дефиницията на артериалната хипертония – пациентите, дефинирани с прехипертония или високо нормално налягане, бяха обявени за хипертоници първи стадий (фиг. 1). Това постави редица диагностични, терапевтични, морални и икономи-

чески дилеми, защото около 80 милиона американци се оказаха с новодиагностицирана хипертония.

Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония, от своя страна, публикуваха новото си ръководство за поведение при артериална хипертония през 2018 г. (8) В него е заложена една по-умерена позиция – дефиницията и класификацията на артериална хипертония се запазиха (фиг. 2).

Променени бяха обаче прицелните стойности на артериалното налягане, към които трябва да се стремим. Важно е да отбележим, че те са съобразени най-вече с възрастта на пациентите (фиг. 3). При помладите – на възраст 18-65 години, трябва да се стремим към систолно налягане между 120 и 130 и диастолно между 70 и 79 mmHg. Изключение правят само пациентите с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), при които таргетните стойности на систолното АН са между 130 и 140.

При възрастните пациенти – 65-79 години, прицелното систолно АН е 130-139, а при много възрастните целта е от <140 до 130 mmHg, ако е поносимо. За диастолното АН препоръчителните стойности си остават 70-79 mmHg.

В ръководството изрично е подчертано, че много възрастните пациенти – над 80 години, се нуждаят от по-внимателен и предпазлив подход, тъй като при тях усложненията, свързани с ортостатична хипотония, падания, фрактури, влошаване на бъбречната функция и лекарствени взаимодействия, са многократно по-чести. Единствено при тази група пациенти се препоръчва изчакване на стартирането на терапия на хипертонията при стойности $\geq 160/90$ mmHg, докато при всички останали групи от пациенти се препоръчва начало на терапия при стойности $\geq 140/90$ mmHg. Трябва да отбележим, че ръководството препоръчва по-широкото използване на домашното измерване на кръвното налягане от пациентите (особено актуално в условията на пандемия!) и амбулаторното мониториране на АН. За нормални стой-

Stage	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
Normal	<120	<80
Elevated	120-129	<80
Stage 1	130-139	80-89
Stage 2	≥140	≥90

Фиг. 1. Дефиниция и стадии на АХ, според Американските препоръки (7)

Stage	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
Normal	<120	<80
Elevated	120-129	<80
Stage 1	130-139	80-89
Stage 2	≥140	≥90

Фиг. 2. Дефиниция и класификация на АХ, според Европейските препоръки (8)

Group	Target systolic blood pressure (mmHg)	Target diastolic blood pressure (mmHg)
Normal	<120	<80
Elevated	120-129	<80
Stage 1	130-139	80-89
Stage 2	≥140	≥90

Фиг. 3. Таргетни стойности на АН, измервано в лекарския кабинет (8)

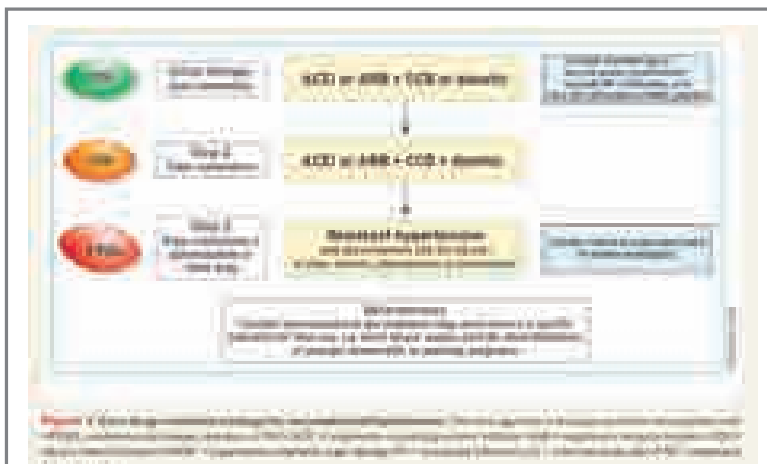
ности на АН в домашни условия, както и за дневния период при амбулаторно мониториране, се приемат тези под 135/85 mmHg. В нощните часове при амбулаторно мониториране на АН стойностите трябва да са до 120/70 mmHg, а средно за 24-часов период – под 130/80 mmHg.

Друг важен акцент в новото Европейско ръководство е, че петте основни групи медикаменти – АСЕ инхибитори, АРБ, бета-блокери, калциеви антагонисти и диуретици, са равнопоставени при избор на терапия, но препоръката е да се стартира директно с фиксирана комбинация от два медикамента в една таблетка (фиг. 4). Начало на терапията с монопрепарат се препоръчва единствено при нискорискови пациенти с първи стадий на хипертония и систолно АН под 150 mmHg и при много възрастни – над 80 години, и крехки пациенти.

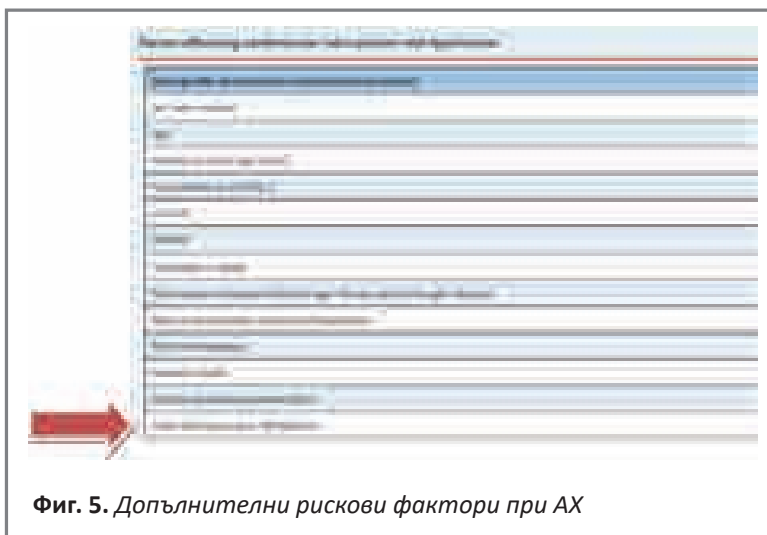
При непостигане на таргетните стойности се препоръчва използването на тройна комбинация – отново в 1 таблетка.

Ако и тогава не постигнем прицелните нива на АН, най-вероятно става дума за резистентна хипертония и е разумно да увеличим броя на таблетките, добавяйки спиронолактон или друг диуретик, или алфа-/бета-блокери, както и да се обсъди консултация със специалист по артериална хипертония.

Симпатикусовата свърхактивация е един от основните патогенетични механизми за възникването на артериалната хипертония и усложненията ѝ. Нейната най-лесна за детекция проява е повишената сърдечна честота. Ето защо в Европейските препоръки от 2018 г. сърдечната честота над 80 удара за минута е посочена като независим допълнителен рисков фактор (фиг. 5). Бета-блокерите са основните медикаменти, които намаляват ефектите от симпатикусовата свърхактивация и ефективно редуцират сърдечната честота. Затова те не са изключени от терапевтичния алгоритъм на съвременните ръководства за поведение при АХ и могат да се използват на всяка стъпка от терапията при пациенти със сърдечна недостатъчност, ИБС (стено-



Фиг. 4. Стъпаловиден поход при лечението на АХ (8)



Фиг. 5. Допълнителни рискови фактори при АХ

кардия) и приживян миокарден инфаркт, при предсърдно мъждане, както и при млади бременни или планиращи бременност жени. Важно е уточнението, че бета-блокерите не са хомогенна група с еднакви позитивни и странични ефекти. В кардиологията се отдава предпочитание на кардиоселективните бета-блокери – бизопролол, небиволол и метопролол, тъй като при тях полезните бета-1 ефекти многократно превалират над негативните бета-2 – такива, водещи до влошаване на бронхоспазма, еректилната функция, периферно-съдовата болест и метаболитния профил на пациента. Всъщност старата генерация неселективни бета-блокери (напр. пропранолол) се прилагат основно при наличие на щитовидна хиперфункция или чернодробна цироза с варици на хранопровода. Друга специфична подгрупа са бета-блокерите с вазодилаторна активност – небиволол и карведилол. Те доказано понижават освен периферното и централното аортно налягане.

В заключение, можем да кажем, че Европейските препоръки за поведение при артериална хипертония ни дават един умерен, прагматичен и съобразен с медицината на доказателствата подход към проблема. Повишената сърдечна честота беше официално призната за независим рисков фактор при хипертониците и бета-блокери продължават да са основна част от терапевтичния алгоритъм, като в съзвучие с препоръките за използване на фиксирани комбинации, те се прилагат и в такива с ACE инхибитор или калциев антагонист от дихидропридинов тип или диуретик.

Библиография:

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Stein AD, Stoyanovsky V, Mincheva V, Dimitrov E, Hodjeva D, Petkov A, Tsanova V. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a working Bulgarian population. *Eur J Epidemiol*. 2000 Mar; 16 (3): 265-70.
3. Raev D.; Barkalova, D.; INITIAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN BULGARIA *Journal of Hypertension*: June 2015doi: 10.1097/01.hjh.0000468812.64567.15
4. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr; 23 (6): 636-48. doi: 10.1177/2047487315569401. Epub 2015 Feb 16.
5. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(11):1424-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehr045. Epub 2011 Apr 12.
6. <http://strokeeurope.eu/media/press-releases/>
7. Paul K. Whelton, Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow, Donald E. Casey, Karen J. Collins, Cheryl Dennison Himmelfarb, Sondra M. DePalma, Samuel Gidding, Kenneth A. Jamerson, Daniel W. Jones, Eric J. MacLaughlin, Paul Muntner, Bruce Ovbiagele, Sidney C. Smith, Crystal C. Spencer, Randall S. Stafford, Sandra J. Taler, Randal J. Thomas, Kim A. Williams, Jeff D. Williamson, Jackson T. Wright; 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* Nov 2017, 24430; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
8. Williams B, Mancia G, Spiering W et.al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal* [internet]. 2018 [cited 2018 Aug 27]; ehy339. Available from <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy339/5079119>



Bisogamma®

5/10 mg film-coated tablets Bisoprolol fumarate

Кардиоселективен β_1 -блокатор

ЗА УСПЕШНА
 β_1 БЛОКАДА



Първият бисопролол регистриран в България!*

За пълна информация:

Вьорваг Фарма България ЕООД

1612 София, ж.к. "Хиподрума" ул. "Софийски герой" № 1 БЦ „Прима“, ет.12

тел.: 02/ 462 71 58

По лекарско предписание!

Бизогамма 5 мг филмирани таблетки - КХП към Рег.№ 20020882, одобрена на 15.11. 2016 г.;

Бизогамма 10 мг филмирани таблетки - КХП към Рег.№ 20020883, одобрена на 15.11. 2016 г.

*Бизогамма 5 мг филмирани таблетки. Регистрационен № 20020882/08,11,2002;

*Бизогамма 10 мг филмирани таблетки. Регистрационен № 20020883/08,11,2002



Антикоагулантна лекарствена терапия

Ц. Бонева, Р. Иванова

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, София

Антикоагулантите (АК) са група медикаменти, които се използват за лечение и профилактика на остри коронарни, мозъчно-съдови инциденти, венозен тромбоемболизъм (VTE), за профилактика на емболични усложнения при предсърдно мъждене (ПМ), при механични клапи и кондуити. Най-често употребяваният парентерален АК е хепаринът, а перорални – витамин К антагонистите (ВКА) (варфарин и аценокумарол). Последните се характеризират с тесен терапевтичен индекс, с влиянието на редица външни фактори и необходимостта от стриктно мониториране. Развитието и приложението в клиничната практика на нови орални антикоагуланти (НОАК) е свързано с познаването на индикациите, механизмите на действие, страничните ефекти, както и на възможностите за неутрализиране при възникване на хеморагични усложнения.

Ключови думи: антикоагуланти, хеморагия, антидоти

Въведение

В условия на хомеостаза човешкият организъм поддържа постоянно равновесие между образуване и разграждане на тромби. Този баланс се осъществява посредством взаимодействия между тромбоцитите, съдовия ендотел, коагулационната каскада и фибринолитичната система. Коагулационната каскада включва взаимодействия между контактния активационен път, наричан в миналото вътрешна система, и тъканния път, наричан външна система (фиг. 1). Тези два независими пътя водят до активация на фактор Ха, от който започва общият коагулационен път. При него протромбин се превръща в тромбин, който катализира превръщането на фибриноген във фибрин и води до стабилизиране на агрегираните тромбоцити в стабилен тромб. (1,2)

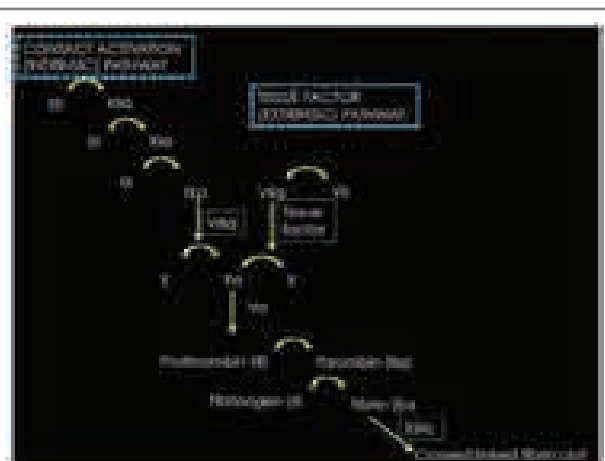
В спешните отделения в САЩ над 65 000 пациенти са лекувани от хеморагия вследствие на варфарин. (3) Във връзка с тези данни са създадени по-безопасни АК, без нужда от стриктно проследяване. Постепенно се появяват НОАК, включващи директния тромбинов инхибитор дабигатран и фактор Ха инхибиторите (ривароксабан, апиксабан, едоксабан) (фиг. 2). (4,5)

Витамин К антагонисти (ВКА)

ВКА (варфарин, аценокумарол) функционират посредством блокиране на витамин К-епоксидната редуктаза, като по този начин предотвратяват образуването на активни форми на витамин К-зависими коагулационни фактори. (7) ВКА имат първоначален протромботичен ефект посредством блокирането на протеини С и S, последван от забавен във времето антитромботичен ефект чрез инхибиране на фактори II, VII, IX и X. (7)

Варфарин

FDA препоръчва употребата му за продължително лечение и профилактика на тромботични събития при високорискови пациенти (след операции, с ПМ и с механични



Фиг. 1. Коагулационна каскада



Фиг. 2. Действие на отделните антикоагуланти (Modified, Gresham C., Levine M., Ruha A.M.) (17)

сърдечни клапи). (8) Поради забавения антикоагулантен ефект, варфарин се съчетава с бързодействащи парентерални АК, които могат да се спрат при достигане на терапевтични нива след поне 24 часа. Приема се орално, като дозите варират от 5-10 мг дневно според стойностите на international normalized ratio (INR), универсален индекс за мониториране на протромбиновото време (PT). Варфарин се метаболизира чрез системата P450. (9) Индукцията или инхибицията на изоензимите в нея може да доведе до флуктуации в стойностите на INR. (7,10)

Странични ефекти и антидот

Най-чест страничен ефект е хеморагията, свързана с ВКА, корелираща с нивата на INR; като рискът се увеличава, ако INR е повече от 5 (7), ако са налице напреднала възраст, коморбидности като злокачествени заболявания, БН, чернодробна дисфункция, артериална хипертония, предшестваш инсулт, алкохолна злоупотреба и едновременна употреба на антиагреганти. (7) При кървене се прилагат vitamin K (phytonadione), прясно замразена плазма (ПЗП) или prothrombin complex concentrates (PCCs). (12,13)

Хепарини

Antithrombin III (AT3) е пептид, който инхибира няколко от факторите на кръвосъсирването. Нефракционираният хепарин (НФХ) се свързва с него и увеличава активността на antithrombin III чрез промени в Ха, като се потискат Ха и IIa в съотношение 1:1. (16) НФХ води и до частично инхибиране на IXa, XIa, XIIa. (17) Нискомолекулните хепарини (НМХ) също се свързват с AT3, но са с по-малка молекулна маса и в по-голяма степен инхибират Ха спрямо IIa, в съотношение 3:1 или 2:1. (16,17) Крайният етап е инхибиране на тромбиновата активация.

– НФХ

НФХ се препоръчва при редица състояния за лечение и профилактика на ВТЕ, ПМ и за лечение на дисеминирана вътресъдова коагулация (ДИК). (18) Приложението му е парентерално – подкожно като профилактика и като интравенозна инфузия за лечение. НФХ има бърз първоначален ефект, като при венозно приложение терапевтичният ефект настъпва почти незабавно и след 20-60 минути при подкожно. (9) Има кратък полуживот и не изисква корекция при БН. (9)

Странични ефекти и антидот

Основен страничен ефект е кървенето. Средната честота на голямо кървене при терапевтично приложение е 2,0%. (19) Антидот е протамин сулфат. Доза от 1 mg инхибира 100 единици НФХ. Друг често срещан страничен ефект е хепарин-индуцираната тромбоцитопения (ХИТ). Алтернативата е употребата на друг клас АК, на директни тромбин инхибитори или на Ха инхибитори (фондапаринукс). – Нискомолекулни хепарини (НМХ)

НМХ се прилагат парентерално и включват далтепарин, еноксапарин, надропарин. В сравнение с НФХ, те имат по-предвидим доза-ефект отговор. (17) Прилагат се във фиксирани дози, базирани на телесното тегло, и не изискват стриктно мониториране. (17) Имат почти 100% бионаличност и достигат пикови нива 2-4 часа след подкожно приложение. (9,17) Полуживотът им е 3-4 часа и се излъчват предимно чрез бъбречен клирънс (80%), което налага

корекция на дозата. (9) В случай на БН, при наднормено тегло или свръхдозироване се препоръчва да се изследва антифактор Ха. (9,17) Изследването на антифактор Ха трябва да се прави 4 часа след приложението на НМХ.

Странични ефекти и антидот

Основен страничен ефект е кървенето. При профилактика честотата е приблизително 1,5-1,7% (19,20), а при лечение – около 2%. (19) Антидот е протамин сулфат, който неутрализира около 60% от антикоагулантния им ефект. (19) Първоначално се прилага 1 mg на 100 единици от антифактор Ха в рамките на 8 часа от апликацията на НМХ. Дозата от 0,5 mg на 100 единици може да бъде повторена. (17) При голямо кървене се препоръчват също криопреципитат и ПЗП. (17,19)

Инхибитори на фактор Ха

Прилагат се за профилактика и лечение на ВТЕ, на емболични инциденти при неклапно ПМ и като алтернатива при ХИТ. Те инхибират Ха, който е първата стъпка в общия коагулационен път по директен и индиректен, дозозависим механизъм. (21) Аликсабан и ривароксабан се свързват с активна част от Ха, като инхибират едновременно и свободния, и свързания в тромби Ха. (5) Индиректните Ха инхибитори като фондапаринукс се свързват с AT3, който инактивира Ха, без да имат ефект върху IIa. (17) Фондапаринукс се излъчва непроменен през бъбреците и неговата употреба при тежка БН не се препоръчва. Няма специфични лабораторни параметри за мониториране на ефекта им. Антифактор Ха нивата се използват при НМХ за мониториране или при ятрогенно свръхдозироване. (9)

Странични ефекти и антидот

Както и при останалите АК основен страничен ефект е хеморагията. Докладвани са случаи на тромбоцитопения по неясен механизъм. (17) Andexanet alfa е рекомбинантен модифициран Ха протеин, одобрен от FDA през май 2018 г. за антидот при аликсабан и ривароксабан при пациенти с животозастрашаваща хеморагия. (39) Инхибиторите на Ха са показали ефективност не по-лоша от варфарин при значително по-добър профил на безопасност по отношение на кървене, както и удобство поради липса на мониториране. Медикаментът е утвърден на база резултатите от проучванията ANNEXA-A и ANNEXA-R. (39) При липса на антидот се прилагат рекомбинантен VIIa, ПЗП и РСС. (9,19,24)

Директни тромбинови инхибитори (ДТИ)

Те инхибират активността на тромбина, като за разлика от хепарина се свързват с него директно. (7,26) Повечето са парентерални (агратробан, бивалирудин), докато дабигатран се приема перорално. Използват се за профилактика и лечение на ВТЕ, остри коронарни синдроми (ОКС) и емболизъм при неклапно ПМ. Те са и алтернатива при ХИТ. Дабигатран е единственият орален ДТИ. Лабораторните тестове са тромбиновото време (ТТ) или esarin clotting time (ECT) (29), които не са налични навсякъде и в условия на спешност тяхното приложение е ограничено. (30,31) В клинични условия може да се използва аРТТ. Нормалните му стойности изключват свръхдозироване, но степента на увеличение на аРТТ не корелира със степента на индуцираната коагулопатия. (29)

Странични ефекти и антидот

Страничните ефекти включват хеморагии, които са дозозависими и по-чести при възраст над 75 години. (27,28) Идартуризмаб е хуманизиран фрагмент от моноклонално антитяло, който се свързва с дабигатран с висок афинитет и неутрализира неговата способност да инхибира тромбина. (40,41) При животозастрашаващо кървене избор са ПЗП, РСС или хемодиализа. (29,25)

– Фибринолитици

Фибринолитите, в които се включват тъканият плазминоген активатор (tPA), урокиназата и рекомбинантните им форми, водят до конверсия на неактивния плазминоген в активен плазмин и разграждане на фибриновия матрикс в тромбите. (33) Алтеплазе, ретеплазе и тенекеплазе са модифицирани форми на човешки tPA. (34) Те се прилагат при остри мозъчносъдови инциденти, миокарден инфаркт, ВТЕ. Приложението им води до нарастване на РТ/INR и аРТТ, заедно с намаляване на фибриногена. Няма специфични лабораторни показатели за проследяване на ефекта им.

Странични ефекти и антидот

При остри мозъчносъдови инциденти честотата на интракраниалните хеморагии е около 6% (35,36), в останалите случаи тя е значително по-ниска. (37) При остро кървене приложението на кръвни продукти (ПЗП, РСС и тромбоцитни концентрати) има по-лош ефект в сравнение със специфични медикаменти като транексаминова киселина (ТХА) и епсилон-аминокапроева киселина (ЕАСА). (38) Те са структурно подобни на аминокиселината лизин и инхибират фибринолизата посредством конкурентно свързване и неутрализиране на плазминогена. (38)

Заклучение

Острите хеморагии са сред най-често срещаните странични ефекти, свързани с АК. Ранното диагностициране и лечение е важно при животозастрашаващите случаи. НОАК са все по-често използвани в клиничната практика, което налага познаването на фармакологичния им профил, усложненията при употреба, както и на специфичните антидоти при свръхдозироване и кървене.

Библиография:

- Wheeler AP, Rice TW. Coagulopathy in critically ill patients: Part 2 – soluble clotting factors and hemostatic testing. *Chest*. 2010; 137: 185–94.
- Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000; 355: 1627–32.
- Shehab N, Sperling LS, Kegler SR, et al. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1926–33.
- Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin current and future advances. *Circulation*. 2007; 116: 552–560.
- Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl): e102s–51s.
- Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010; 115: 15–20.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl): e445s–e885s.
- Warfarin sodium. Indications. *Micromedex 2.0*. [Accessed Apr 28, 2014]. Available at:
- Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des*. 2010; 16: 3436–3441.
- Couris R, Tataronis G, McCloskey W, et al. Dietary vitamin K variability affects international normalized ratio (INR) coagulation indices. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006; 76: 65–74.
- Levine M, Pizon AF, Padilla-Jones A, et al. Warfarin overdose: a 25 year experience. *J Med Toxicol*. 2014.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl): 75–475.
- Tran HA, Chunilal SD, Harper PL. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust*. 2013; 198: 198–9.
- DeLoughery EP, Lenfesty B, DeLoughery TG. The use of recombinant factor VIIa in warfarin patients with traumatic brain injury: a retrospective case. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013; 24: 317–20.
- Nishijima DK, Dager WE, Schrot RJ, et al. The efficacy of factor VIIa in emergency department patients with warfarin use and traumatic intracranial hemorrhage. *Acad Emerg Med*. 2010; 17: 244–51.
- Weitz JI. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 12th edition. Vol. 211. McGraw Hill Medical; New York: pp. 848–76.
- Gresham C, Levine M, Ruha AM. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: a non-warfarin anticoagulant overdose. *J Med Toxicol*. 2009; 5: 242–49.
- Heparin. Indication. *Micromedex 2.0*. [Accessed Apr 28, 2014]
- Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*. 2008; 111: 4871–4879.
- Turpie AG, Mason JA. Review of enoxaparin and its clinical application in venous and arterial thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2002; 3: 575–98.
- Kubitza D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 2757–65.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48: 1–22.
- Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. The effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 133–9.
- Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Haematol*. 2012; 87 (suppl1): S141–5.
- Levine M, Goldstein JN. Emergency reversal of anticoagulation: novel agents. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 in press.
- Yee DL, O'Brien SH, Young G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticoagulants in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52: 967–80.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with two doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011; 123: 2363–72.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–51.
- Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, et al. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011; 7: 281–7.
- Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012; 23: 138–43.
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 1116–27.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Col Cardiol*. 2011; 57: 1330–7.
- Simpson D, Siddiqui MA, Scott LJ, et al. Reteplase: a review of its use in the management of thrombotic occlusive disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006; 6: 265–85.
- Nordt TK, Bode C. Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. *Heart*. 2003; 89: 1358–62.
- Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: A review of complications, risk factors, and newer technologies. *Neurohospitalist*. 2011; 1: 138–47.
- Whiteley WN, Slot KB, Fernandez P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012; 43: 2904–9.
- Marder VJ, Stewart D. Towards safer thrombolytic therapy. *Semin Hematol*. 2002; 39: 206–16.
- French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of Intracerebral Hemorrhage with Tranexamic Acid After Thrombolysis with Tissue Plasminogen Activator. *Neurocrit Care*. 2012; 17: 107–111.
- Heo YA. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Jul;78(10):1049–1055.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013; 121: 3554–3562.
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 1116–1127.

Roteas®

edoxaban

НОАК С ЕДНОКРАТЕН ДНЕВЕН ПРИЕМ*

Код по
НЗОК
BF339

Код по
НЗОК
BF338

Код по
НЗОК
BF337

МКБ по НЗОК:
126.0, 148, 169.3, 169.4, 180.1, 180.2

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

СЪКРАТЕНА ЛЕКАРСТВЕНА ИНФОРМАЦИЯ*

Roteas 15 mg филмирани таблетки, Roteas 30 mg филмирани таблетки, Roteas 60 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа съответно 15 mg, 30 mg или 60 mg едоксабан (edoxaban) (като тозилат).

Терапевтични показания: Roteas е показан за профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с неклатно предсърдно мъждене (НКПМ), с един или повече рискови фактори като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшестващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА).

Roteas е показан за лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия (БЕ) и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни.

Дозировка и начин на приложение:

Дозировка

Профилактика на инсулт и системна емболия: Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно. Лечението с едоксабан при пациенти с НКПМ трябва да е продължително.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (венозна тромбоемболия, ВТЕ): Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно след начална доза парентерален антикоагулант за най-малко 5 дни. Едоксабан и първоначалният парентерален антикоагулант не трябва да се прилагат едновременно. Продължителността на терапията при ДВТ и БЕ (ВТЕ) и профилактиката на рецидивираща ВТЕ, трябва да бъдат определени индивидуално след внимателна преценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене. Кратката продължителност на терапията (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична намеса, травма, имобилизиране), а по-голямата продължителност трябва да се основава на постоянни рискови фактори или идиопатични ДВТ или БЕ.

За НКПМ и ВТЕ препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно при пациенти с един или повече от следните клинични фактори:

- Умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) 15 – 50 ml/min)
- Ниско телесно тегло ≤ 60 kg
- Съпътстваща употреба на следните инхибитори на Р-гликопротеин (Р-gp): циклоспорин, дронедазон, еритромицин или кетоконазол.

Популация в старческа възраст: Не се изисква понижение на дозата.

Бъбречно увреждане: Бъбречната функция трябва да се оцени при всички пациенти, като се изчисли CrCl преди започване на лечението с едоксабан, за да се изключат пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (т.е. CrCl < 15 ml/min), да се използва правилната доза едоксабан при пациенти с CrCl 15 – 50 ml/min (30 mg веднъж дневно), при пациенти с CrCl > 50 ml/min (60 mg веднъж дневно) и когато се взема решение за използването на едоксабан при пациенти с повишен CrCl.

Чернодробно увреждане: Едоксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене. Едоксабан не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. При пациенти с лека до умерено тежка степен на чернодробно увреждане,

препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно. Едоксабан трябва да се прилага предпазливо при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Пациентите с повишени чернодробни ензими (аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) > 2 x горната граница на нормата (ULN)) или общ билирубин $\geq 1,5$ x ULN са изключени в клиничните проучвания. Следователно едоксабан трябва да се използва предпазливо при тази популация. Преди да се започне едоксабан, трябва да се извършат изследвания на чернодробната функция.

Телесно тегло: За пациенти с телесно тегло ≤ 60 kg препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно.

Съпътстваща употреба на Roteas с инхибитори на Р-гликопротеина (Р-gp): При пациенти, приемащи съпътстващо Roteas и следните инхибитори на Р-gp: циклоспорин, дронедазон, еритромицин или кетоконазол, препоръчителната доза е 30 mg Roteas веднъж дневно. Не е необходимо понижаване на дозата при съпътстваща употреба на амиодарон, хинидин или верапамил. Не е проучвана употребата на Roteas с други инхибитори на Р-gp, включително HIV протеазни инхибитори.

Педиатрична популация: Безопасността и ефикасността на едоксабан при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти, при които се предприема кардиоверсия: Приемът на Roteas може да започне или да продължи при пациенти, при които може да има нужда от кардиоверсия. При кардиоверсия, насочвана от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) при пациенти, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, лечението с Roteas трябва да започне най-малко **2 часа** преди кардиоверсията, за да се гарантира подходяща антикоагулация. Кардиоверсията трябва да се извърши не по-късно от 12 часа след дозата Roteas в деня на процедурата.

За всички пациенти, при които се предприема кардиоверсия: Преди кардиоверсията трябва да се поиска потвърждение, че пациентът е приел Roteas според предписанието. Решенията за започване и продължителност на лечението трябва да следват установените указания за антикоагулантно лечение при пациенти, при които се предприема кардиоверсия.

Начин на приложение: За перорално приложение. Едоксабан може да се приема със или без храна.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Клинично значимо активно кървене. Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене. Лежия или състояние, ако бъде счеглено, че представлява значим риск от голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск от кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или suspectни езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии. Неконтролирана тежка хипертония. Съпътстващо лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин, хепарин с ниско молекулярно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринус и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, ривароксабан, аписакан и др.), освен при специални обстоятелства на смяна на лечението с перорален антикоагулант или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър.

Механизъм на действие: Едоксабан е високоелективен, директен и обратим инхибитор на Fxа, серпинпротеазата, която участва в крайния общ път на коагулационната каскада. Едоксабан инхибира свободния Fxа и активността на протромбиназния комплекс. Инхибирането на Fxа в коагулационната каскада понижават образуването на тромбин, удължава времето на съсирване и понижават риска от образуване на тромб.

Притежател на разрешението за употреба: Berlin-Chemie AG, Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Германия

*Кратка характеристика на продукта Roteas® 15 mg, Roteas® 30 mg и Roteas® 60 mg. Актуализация на текста: ноември 2020 г.
НОАК - не-витамина К антагонистичен орален антикоагулант

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Лекарствени продукти по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. Преди да назначите Roteas®, моля, прочетете пълната кратка характеристика на продукта, предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. За допълнителна информация се обърнете към Берлин-Хеми /А. Менарини България ЕООД, София, бул. Цариградско шосе 90, e-mail: bcsfia@berlin-chemie.com
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828
BG-ROT-03-2021-v01-vision Дата на одобрение: януари 2021



КХП на Roteas®

Лечение на дислипидемииите със статини. Еднакви ли са статините

Л. Демиревска

Клиника по кардиология, ВМА, София

Атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) са най-честата причина за смъртност. Водещ рисков фактор за тяхното развитие е LDL холестеролът (LDL-C). Много данни показват, че холестерол-понижаващата терапия със статини повлиява благоприятно заболяемостта и смъртността при пациентите с атеросклеротични ССЗ. Доказателствата са в полза основно при приложението на статините за вторичната профилактика и за първична профилактика при високорисковите пациенти. Клиничната полза от статините е клас ефект, който се определя от абсолютната редукция на LDL-C. Степента на редукция на LDL-C е дозозависима и варира между различните представители на този клас медикаменти. Най-мощен ефект имат по-новите представители на класа: аторвастатин и розувастатин.

Ключови думи: дислипидемии, лечение, статини

Въведение

Атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), основно коронарната артериална болест (КАБ) и мозъчно-съдовата болест, са главна причина за смъртност по целия свят. (1) Първостепенен рисков фактор за развитието им е дислипидемията, а холестерол-модифициращата терапия е ефективна за целите на първичната и вторичната им профилактика. Съвременната концепция за контрол над липидните рискови фактори е насочена към понижаване на LDL холестерола (LDL-C). Липидопонижаващата терапия със статини е основна терапевтична възможност. (2,3) Статините са от полза и при други ССЗ като периферна съдова болест, хронично бъбречно заболяване, както и при еквивалента на КАБ – захарния диабет. (4)

Статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб чрез компетитивна инхибиция на HMG-CoA редуктазната активност. Намалението на вътреклетъчната концентрация на холестерол предизвиква повишена експресия на LDL рецептора по повърхността на хепатоцитите, което води до повишено захващане на LDL-C от кръвта и понижена плазмена концентрация на LDL-C и други АпоВ-съдържащи липопротеини, включително на богатите на триглицериди липопротеини. Статините повишават в слаба степен и нивото на HDL холестерола, което се дължи на активацията на рецепторите за пероксисомния пролифератор, водеща до индукция на гена за Апо-A1. (5) Степента на редукция на LDL-C е дозозависима и варира между различните представители на този клас медикаменти. Смята се, че статините имат и независими от липидите ефекти (плейотропни), които са отговорни за техните противовъзпалителни

качества. Към плейотропните ефекти на статините се отнасят модуляцията на възпалителния отговор, подобряването на ендотелната функция, инхибицията на коагулацията и други (6).

Приложение на статините за първична профилактика на ССЗ

Абсолютната полза от статиновото лечение може да не е толкова отчетлива при прилагането му за първична профилактика, особено когато пациентите са с по-нисък риск. В метаанализа Cholesterol Treatment Trialists (CTT), в който са проследени >170 000 участници от 26 рандомизирани клинични проучвания със статини срещу контроли или по-малко интензивно срещу по-интензивно лечение, за всяко понижение с 1 mmol/L на LDL-C статините и по-високата доза статини понижават големите сърдечно-съдови инциденти (миокарден инфаркт – МИ, смърт от КАБ или всеки инсулт или коронарна реваскуларизация) с около 22%, големите коронарни инциденти с 23%, инсултите със 17% и общата смъртност с 10% за 5 години. Пропорционалният ефект (за mmol/L понижение на LDL-C) върху големите съдови усложнения е подобен във всичките изследвани подгрупи, като редукцията на абсолютния риск е пропорционална на абсолютния изходен риск. Абсолютните ползи от статините са били по-ниски в групата пациенти, при които са използвани за първична профилактика, а тези пациенти типично са с по-нисък риск. (7,8)

Терапията със статини може да предотврати клиничната изява на КАБ при пациентите с висок риск, но без предходен коронарен инцидент. В клиничните проучвания

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) и Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), в които са включени пациенти с повишен холестерол, но без анамнеза за преживян МИ, се установява, че правастатин води до понижение на честотата на МИ (31% в WOSCOPS, 48% в MEGA) и на смъртността (32% в WOSCOPS, 28% в MEGA) след 5-годишно проследяване. (9,10) Според повторен по-късен анализ на WOSCOPS дори пациентите без захарен диабет и с 10-годишен риск за атеросклеротично сърдечно-съдово събитие <7,5% имат ползи от лечение със статини и за 20 години се отчита намаляване на смъртността по сърдечно-съдови причини с 18%. (11) При умерени холестеролови нива и липса на изявени ССЗ терапията с ловастатин е асоциирана с редукция на тежките коронарни инциденти с 64% в проучването Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) и с 37% в Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). (12,13)

В Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-LLA) приложението на аторвастатин в ниска доза (10 mg) при пациенти с умерен холестеролов профил и умерен сърдечно-съдов риск води до 36% понижение на фаталните коронарни инциденти и нефаталните МИ. (14) Проучването за първична профилактика Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) при здрави лица с нормален холестерол, но повишени нива на С-реактивен протеин, установява, че терапията с розувастатин води до понижение на честотата на МИ с 45% и понижение на смъртността с 20%. (15)

Статините са ефективни за профилактика на атеросклеротичните сърдечно-съдови събития и при възрастните пациенти над 75 години. (16) Те не са ефикасни при няколко специфични подгрупи, в частност при пациентите със сърдечна недостатъчност или на хемодиализа. (6)

Приложение на статините за вторична профилактика на ССЗ

Проучването Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) е първото клинично проучване, което доказва ползите от лечение със симвастатин при пациенти с КАБ. Дългосрочната терапия със симвастатин редуцира смъртността с 30% и коронарните инциденти с 34%. Освен това при пациентите с най-висок абсолютен риск за рецидив на сърдечно-съдовите инциденти агресивната лекарствена терапия е най-оправдана (17).

Heart Protection Study (HPS), включващо пациенти с висок риск и ССЗ, показва, че терапията със симвастатин е свързана със сигнификантна редукция на общата смъртност с 13% и на сърдечно-съдовата смъртност с 18%, независимо от изходното ниво на LDL-C. Високодозовата статина терапия е свързана със значима редукция на степента на прогресия на атеросклерозата

в сравнение с терапията със статини в умерени дози при пациенти с КАБ и повишено ниво на LDL-C. (18) Благоприятните ефекти на интензивната статина терапия се проявяват и при нормално ниво на LDL-C, показва проучването Treat to New Targets (TNT), в което високодозовата терапия с аторвастатин е по-ефективна в сравнение с нискодозовата терапия в превенцията на повторни коронарни инциденти при пациенти с КАБ и ниво на LDL <130 mg/dL (3,4 mmol/L). (19)

При остър коронарен синдром (ОКС) проучването Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) показва, че терапията с аторвастатин във високи дози значимо понижава честотата на ранните рекурентни исхемични инциденти с 24%. (20) В Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) интензивната терапия с високи дози аторвастатин е по-ефективна от терапията с правастатин в умерени дози по отношение на превенцията на коронарните инциденти при пациентите с висок риск и ОКС. (21) Данните от рандомизираните клинични проучвания и метаанализи показват, че рутинното ранно използване на високоинтензивна статина терапия е свързано с бързи и значими ползи. (22-24) Така в метаанализ на 13 рандомизирани проучвания, включващ планирани за перкутанна интервенция пациенти, предварителното лечение с високи дози статини (статин-наивни пациенти, 11 проучвания) или висока натоварваща доза статин понижават риска за големи сърдечно-съдови усложнения (смърт, МИ и реваскуларизация) с 44% в рамките на 30 дни. (25)

Предпроцедурното приложение на статини също така понижава риска и от контрастиндуцирана нефропатия след коронарна ангиография или интервенция. (26) Много данни потвърждават ползите от лечението със статини и в профилактиката на мозъчно-съдовите инциденти. (27) Проучването TNT показва 25% редукция на фаталните и нефаталните инсулти при пациенти с КАБ на терапия с висока доза (80 mg) в сравнение с ниска доза (10 mg) аторвастатин. (19) Подпроучване на MIRACL установява, че краткосрочната терапия с аторвастатин при пациенти с ОКС намалява риска за развитие на инсулт. (28)

Кога, как и какъв статин да изберем?

Сегашните доказателства от метаанализите сочат, че клиничната полза от статините е клас ефект, който се определя от абсолютната редукция на LDL-C. Макар и с един и същ класов ефект, разликите в химичната структура, фармакокинетиката и ефективността на различните статини пораждат въпроса за терапевтичната им еквивалентност. Различните статини и различните им дози водят до различна степен на редукция на LDL-C (таблица 1). По-старите статини (ловастатин,

правастатин, симвастатин) показват понижаване на LDL-C с 25-39%, на триглицеридите – с 8-12%, и повишаване на HDL-C с 6-8%. По-новите представители на класа – аторвастатин и розувастатин, са по-мощни. Те понижават LDL-C до 55%, триглицеридите – до 20%, и повишават HDL-C с до 10%. (8,29) Ето защо изборът на

статин трябва да се определи от целите на лечение за дадения пациент. Това означава, че при по-високорисковите пациенти би трябвало да изберем статини с по-мощен ефект, т.е. аторвастатин и розувастатин, защото само те имат потенциала да понижат изходните нива на LDL-C с повече от 40%. (30)

Таблица 1. LDL-C редукция при различни видове статини и различни дози

LDL-C-редукция (%)	Аторвастатин (mg)	Флувастатин (mg)	Ловастатин (mg)	Правастатин (mg)	Розувастатин (mg)	Симвастатин (mg)
> 40%	>20	-	-	-	>5	>40
30-40%	10	80	40/80	-	-	20
20-30%	-	40	10/20	20/40	-	10
<20%	-	20	-	10	-	-

Препоръчва се следният подход:

1. *Оценка на общия сърдечно-съдов риск на видимо здравите индивиди индивидуално по алгоритъма SCORE2 и SCORE2-OP.* SCORE2 определя десетгодишния риск от фатално и нефатално сърдечно-съдово събитие (миокарден инфаркт, инсулт) при видимо здрави лица на възраст 40-69 години с рискови фактори, които не са лекувани и са били стабилни няколко години (с нисък риск за ССЗ) на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, систолно артериално налягане, non-HDL-C и тютюнопушене. Non-HDL-C обхваща всички атерогенни (АроВ-съдържащи) липопротеини. Той се изчислява като от общия холестерол извадим HDL-C. С нарастване на възрастта сърдечно-съдовият риск се увеличава. Затова при видимо здравите лица ≥ 70 години се използва друг алгоритъм – SCORE2-OP. Видимо здрави хора са тези без атеросклеротично ССЗ (АСССЗ), захарен диабет тип 2 или тежки съпътстващи заболявания. Има значение и държавата, в която живее лицето. Така нискорискови държави са: Белгия, Дания, Франция, Израел, Люксембург, Норвегия, Испания, Швейцария, Нидерландия и Великобритания. Умеренорискови държави са: Австрия, Кипър, Финландия, Германия, Гърция, Исландия, Ирландия, Италия, Малта, Португалия, Сан Марино, Словения и Швеция. Високорискови държави са: Албания, Босна и Херцеговина, Хърватия, Чешка република, Естония, Унгария, Казахстан, Полша, Словакия и Турция. Много високорискови са: Алжир, Армения, Азербайджан, Беларус, България, Египет, Грузия, Киргистан, Латвия, Либия, Ливан, Черна гора, Мароко, Република Молдова, Руска федерация, Сърбия, Сирия, Северна Македония, Тунис, Украйна и Узбекистан. Пациентите с установено АСССЗ и/или захарен диабет и/или умерена до тежка бъбречна недостатъчност и/или генетични нарушения на липидите се поставят във високо-рисковата група. (31)

2. *Определяне на целите в зависимост от риска, т.е. какви стойности на LDL-C, non-HDL-C и АроВ трябва да постигнем съобразно индивидуалния риск* (таблица 2). Неотменна част от лечението е подходящият хранителен режим и физическа активност, както и ограничение на алкохолната консумация.

3. *Избор на терапия според рисковия профил и степента на достигане на целите.* Препоръчва се стъпков подход с интензифициране на схемите. Винаги се започва със статини като дозите им се титрират нагоре. Оценка на ефикасността и безопасността на лечението се извършва на 4-6 седмици. Пациентът трябва да участва в избора на терапия. (6,31)

Максималната статинова терапия при много пациенти не осигурява достигане на таргетните стойности на LDL-C и в такива случаи може да се обсъди добавяне на езетимиб. Такава комбинация понижава LDL-C до около 65%. При хетерозиготна фамилен дислипидемия и много висок риск, в случаите когато не се постигат прицелните стойности със статинова терапия или при непоносимост към статини, може да се приложи PCSK9 антитяло. Тогава средната допълнителна редукция на LDL-C е около 75%. При високо- и много високо рисковите пациенти с триглицериди >1.5 mmol/L, въпреки статиновата терапия и промяната в начина на живот, може да се добавят n-3PUFAs (icosapent ethyl 2 x 2 g/day) към статина. При високи триглицериди и нисък HDL-C или триглицериди >5.7 mmol/L се обмисля добавяне на фибрат към статина. (6,31-34)

4. *Особености при определени субпопулации.*

Въпреки че при диабетната дислипидемия водещи са повишените нива на богатите на триглицериди липопротеини и ниският HDL-C, LDL-C остава крайъгълен камък и в нейното лечение. Статините са пръв избор при диабетите, като приложението им се базира на сърдечно-съдовия профил и препоръчаните прицелни нива на LDL-C и non-HDL-C. (6,34)

Таблица 2. Цели на лечението на дислипидемията съобразно рисковия профил на пациентите

Категории сърдечно-съдов риск		Прицелни нива
Много висок риск	Пациенти с всяко от следващите: Тежка ХБЗ без диабет и АСССЗ (eGFR <30 mL/min/1.73 m² или eGFR 30–44 mL/min/1.73 m² и ACR >30) Пациенти със захарен диабет тип 2 с установено АСССЗ и/или тежко увреждане на таргентните органи (Пациенти със захарен диабет тип 1 над 40 години също могат да бъдат класифицирани по тези критерии): - eGFR <45 mL/min/1.73 m² независимо от албуминурията - eGFR 45–59 mL/min/1.73 m² и микроалбуминурия (ACR 30–300 mg/g) - Протеинурия (ACR >300 mg/g) - Наличие на микроваскуларна болест в поне 3 различни области (микроалбуминурия плюс ретинопатия плюс нефропатия) - Документирано АСССЗ, клинично или клинично или с образни тестове Пациенти с документирано АСССЗ, вкл. ОКС, остър МИ, коронарна и други реваскуларизации и, стабилна ангина, коронарна реваскуларизация, инсулт, ПНМК, аортна аневризма и периферна артериална болест. Недвусмислено документирано АСССЗ от образни изследвания, което включва плаки от коронарната ангиография или от каротидната сонография или от СТА. Не се включва повишаване на такива параметри като интима-медия дебелина на каротидната артерия.	LDL-C < 1,4 mmol/L или понижение най-малко с 50% Вторична цел: - non-HDL-C < 2,2 mmol/L - ApoB < 65 mg/dl Вторична цел при сърдечно-съдов инцидент: - non-HDL-C < 1,8 mmol/L - ApoB < 55 mg/dl
Висок риск	Умерена ХБЗ без диабет и АСССЗ (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m² и ACR <30 или eGFR 45–59 mL/min/1.73 m² и ACR 30–300 или eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² и ACR >300) Захарен диабет тип 2 без АСССЗ и/или тежко увреждане на таргентните органи, които не изпълняват критериите за умерен риск (Пациенти със захарен диабет тип 1 над 40 години също могат да бъдат класифицирани по тези критерии)	LDL-C < 1,8 mmol/L или понижение най-малко с 50% Вторична цел: - non-HDL-C < 2,6 mmol/L - ApoB < 80 mg/dl
Умерен риск	Захарен диабет тип 2, добре контролиран с малка давност (<10 години), без доказателства за увреждане на таргентните органи и без допълнителни рискови фактори за АСССЗ Пациенти със захарен диабет тип 1 под 40 години	LDL-C < 2,6 mmol/L Вторична цел: - non-HDL-C < 3,4 mmol/L - ApoB < 100 mg/dl
Нисък до висок риск	Здрави хора без установено АСССЗ, захарен диабет, ХБЗ	
Нисък до много висок риск	Фамилна хиперхолестеролемия под 50 години	
	Здрави хора без установено АСССЗ, захарен диабет, ХБЗ	
	Фамилна хиперхолестеролемия над 50 години	

* АСССЗ- Атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ОКС – остър коронарен синдром; МИ – миокарден инфаркт; ПНМК – преходно нарушение в мозъчното кръвообращение; ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

Настоящите ръководства препоръчват при ОКС да се започне високоинтензивна статина терапия при всички статин-наивни пациенти в първите 1-4 дни след хоспитализацията за ОКС. Целта е да се достигне редукция на LDL-C с 50% от изходното ниво и LDL-C <1,4 mmol/L. При тези с повторни инциденти в рамките на 2 години, докато са приемали максимално толерирана доза статин, трябва да се обсъди цел <1,0 mmol/L за LDL-C. При тези, които са били на ниско- или

умереноинтензивна статина терапия, дозата трябва да се повиши, освен ако не се може да се толерира. Високоинтензивна терапия се препоръчва и при пациенти с ОКС и планирана инвазивна процедура. (6) Тези препоръки се базират на рандомизираното клинично проучване Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization (SECURE PCI), в което е оценено значението на перипроцедурното натоварване с аторвастатин (2 натоварващи дози 80 mg, преди и 24 часа след

планираната перкутанна коронарна интервенция) при ОКС за поява на големи сърдечно-съдови инциденти в рамките на 30 дни. Всички пациенти приемат аторвастатин 40 mg дневно 24 часа след втората натоварваща доза. Установява се сигнификантна 28% редукция на относителния риск от големи сърдечно-съдови усложнения при пациентите с перкутанна процедура. Ползите са по-големи при пациентите с МИ със ST елевация и първична перкутанна интервенция. (35)

Заклучение

Non-HDL-C е маркер за всички атерогенни липопротеини. LDL-C е най-важният рисков фактор за атеросклеротичните ССЗ. Основният клас медикаменти, които повлияват LDL-C, са статините. Единствено за тях има силни доказателства за понижаване на сърдечно-съдовия риск. Клиничната полза от използването им се определя от абсолютната редукция на LDL-C и достигането на прицелните нива на LDL-C като първична цел и на non-HDL-C и ApoB като вторични цели. Значение имат и плеотропните ефекти на статините. Най-мощните предстватели за постигането на тези цели са аторвастатинът и розувастатинът.

Библиография:

1. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization 2008.
2. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113 (19): 2363–2372.
3. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006; 113 (24): e873–e923.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2008. *Diabetes Care* 2008; 31: S12–S54.
5. Yano M, Matsumura T, Senokuchi T, et al. Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ Res* 2007; 100 (10): 1442–1451.
6. Mach F, Baigent C, Catapano DL et al. 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) *European Heart Journal*. 2020; 41:111-188.
7. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
8. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1769-1781.
9. The West of Scotland Coronary Prevention Study, G A coronary primary prevention study of Scottish men aged 45–64 years: Trial design. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992; 45 (8): 849–860.
10. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1155-1163.
11. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of low ering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;133:1073-1080.
12. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation*. 1994 Oct; 90 (4): 1679-87.
13. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998 May 27; 279 (20): 1615-22.
14. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9364): 1149–1158.
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAG, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–2207.
16. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-415.
17. van Boven AJ, Brügemann J, de Graeff PA, May JF, Crijns HJ. The 4S study. Implications for prescribing. *Drugs*. 1996; 51 (4): 507-14.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9326): 7-22.
19. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al; TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*. 2004; 93 (2): 154-8.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285 (13): 1711-8.
21. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (25): 2358-62.
22. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al; for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-1316.
23. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1753-1764.
24. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, et al. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1294-1296.
25. Patti G, Cannon CP, Murphy SA et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011; 123: 1622-1632.
26. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0168726.
27. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2019; 17 (1): 67.
28. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28 (1): 142-7.
29. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92 (2): 152–160.
30. Нерлева М. Липидопонижаващи медикаменти (статини, езетимиб, фибрати)- механизъм на действие и клинично приложение в терапията на дислипидемията. Профилактика, диагностика, терапия. Актуални проблеми. 2018; 25-46.
31. FLJ, Mach F, Smulders YM, et al, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*. 2021; 42 (34):3227–3337.
32. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37 (29): 2315-2381.
33. Alberico L, Catapano et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart J*, 2016; 37 (39): 2999–3058.
34. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans Vet al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal*, 2020; 41 (2): 255–323.
35. Berwanger O, Santucci EV, de Barros et al; SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1331-1340.

Статиновото портфолио на КРКА става още по-всеобхватно

ATORIS®

film-coated tablets

atorvastatin

10 mg
20 mg
30 mg
40 mg



Roswera®

film-coated tablets

rosuvastatin

5 mg
10 mg
15 mg
20 mg
30 mg

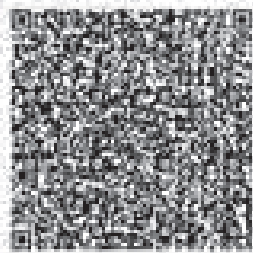


CO-ROSWERA®

film-coated tablets

rosuvastatin
+
ezetimibe

10/10 mg
20/10 mg



Сканирайте QR кода
за да се запознате
с кратките характеристики
на продуктите (ХХП)

По лекарско предписание. Подробна информация за
лекарствените продукти може да намерите на сайта на ИАП (www.bda.bg)
Демоношен телефон за лекарствена безопасност: 02 962 31 50
Дата на последно одобрение (ХХП)
Atoris 10mg, 20mg: 28.07.2020; Rosin 30mg, 40mg: 28.07.2020
Roswera: 24.02.2020; Co-Roswera: 14.07.2021

КРКА България ЕООД
София, 1700, ул. "Бизнес парк №1"
Орбита 3, етаж А, вход-изход:
info.bulgaria.krka.bg

ИПАТ № АТ0101/1 от 2020

KRKA

РЕКЛАМИРАЙТЕ В САЙТА НА МЕДИК ПРИНТ

Новините от света
на съвременната медицина

Над 5 000 уникални
посещения на ден

Безплатен абонамент за
нашите електронни издания

Актуални интервюта
с водещи специалисти



ИЗДАЙТЕ ВАШАТА КНИГА С МЕДИК ПРИНТ



Медицинско издателство „МЕДИК ПРИНТ“ е компания от професионалисти с дългогодишен опит в областта на специализираната периодика и литература в България.

„МЕДИК ПРИНТ“ е с богата традиция в издателската сфера, като съчетава професионализъм с най-новите тенденции в полиграфията.

В екипа на издателството работят специалисти – редактори, коректори, дизайнери и печатари с над 20-годишна практика. Издаваме литература, отговаряща на утвърдени книгоиздателски стандарти и съвременни естетически критерии.

Предоставяме широк набор от издателски услуги с изключително професионално качество, в кратки срокове и на конкурентни цени.

Сърдечна недостатъчност – съвременни възможности на лекарствената терапия

С. Цонев, К. Карамфилов

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, София



Сърдечната недостатъчност (СН) се превръща в пандемия на нашето време. Новите възможности за фармакотерапия на СН доведоха до включването на нови основни групи медикаменти за лечение на заболяването, а от друга страна бяха и един от аргументите за промяна на основните класификации. Триадата от ACEi/ARNI, бета-блокери и MRA се препоръчва като „крайъгълен камък“ терапия. Съвременната терапия на пациенти с HFrEF изисква комплексен подход. Включването на ARNI има доказани ползи не само като алтернатива на ACEi при стабилни пациенти, но и като терапия на първи избор.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, фракция на изтласкване, HFrEF, ACEi, ARNI, лечение

Въведение

Сърдечната недостатъчност (CH) се превръща в пандемия на нашето време. Причината е както застаряването на населението в глобален аспект, така и все по-успешното лечение на фатални в миналото сърдечно-съдови заболявания като миокарден инфаркт.

Новите възможности за фармакотерапия на CH доведоха до включването на нови основни групи медикаменти за лечение на заболяването, а от друга страна бяха и един от аргументите за промяна на основните класификации на CH.

През 2021 г. Европейското дружество по кардиология обнови дефиницията на CH. Според диапазоните на фракцията на изтласкване на лява камера (LVEF): „CH с леко намалена EF (HFmrEF)“, LVEF 41–49% са в съответствие с наскоро докладваната универсална дефиниция на сърдечна недостатъчност от HFSA, HFA-ESC и JHFS. (таблица 1).

Новите препоръки отчитат известните интра- и интероперативна променливост на ехоизмерванията на LVEF, трудностите при тълкуването на LVEF, измерени с помощта на различни образни диагностиките, и оставащите противоречия относно прецизното определяне на LVEF, за да се дефинира „нормално“, което може да варира не само от пола, но и от други фактори, каквито са възраст и етническа принадлежност.

Въпреки че посочените в дефинициите насоки са запазили номенклатурата на пациентите със CH със запазена фракция на изтласкване (HFrEF) (използвайки гранична стойност на LVEF от 50%) LVEF е непрекъсната променлива с нормално разпределение в общата популация и граничните стойности, то те са приблизителни. Въпреки това, ехокардиографията остава ключовата образна методика в диагностиката на CH. (фиг. 1).

ESC HF Guideline 2021 препоръчват измерването на натриуретичните пептиди (Class I, ниво на доказателства B), ако има възможност, като първоначални диагностични тестове при пациенти със симптоми, предполагащи CH, за да се изключи диагнозата.

Лечение на пациентите със CH и редуцирана фракция на изтласкване

При пациенти със CH и редуцирана фракция на изтласкване (HFrEF) ESC HF Guidelines 2021 препоръчват ACEi или ARNI, BB, MRA и SGLT2i като Клас I терапии, освен ако лекарствата не са противопоказани или не се понасят добре от пациентите. (таблица 2).

Ангиотензин-рецепторният неприлизинов инхибитор (ARNI) sacubitril/valsartan в предходните препоръки беше препоръчан за включване към терапията на мястото на ACEi или ангиотензин-рецепторен блокатор (ARB) при болни, които продължават да бъдат симптомни на фона на оптимална конвенционална терапия.

Тази препоръка навлиза в алгоритъма на лечение при HFrEF след публикуване на резултатите от проучването PARADIGM-HF, които доказаха понижаване на сърдечната смъртност с 20%, на общата смъртност - с 16% и на вероятността за хоспитализация по повод на CH - с 21% за групата на sacubitril/valsartan, в сравнение с ACEi (enalapril).

PARADIGM-HF бе прекратено предсрочно, поради наблюдаваните прекомерно големи ползи в групата със sacubitril/valsartan и поради липса на етичен аргумент част от болните да се оставят на терапия с ACEi/ARB, след доказано големите ползи от sacubitril/valsartan. Така sacubitril/valsartan влиза в препоръките на ESC само след едно рандомизирано проучване, което е с голяма сила в медицината, базирана на доказателствата. PARADIGM-HF доказа, че всяко намаление в изходната ФИ с 5% е свързано с увеличение на сърдечно-съдовата смърт или хоспитализацията за CH с 9%, на сърдечно-съдовата смърт - с 9%, на хоспитализациите за CH - с 9% и на общата смъртност - със 7%.

Особена сила на проучването е, че head-to-head сравнението на sacubitril/valsartan спрямо enalapril доказва превъзходството на ARNI/ARB в намалението на риска за всички крайни събития, независимо от изходната ФИ на ЛК. Триада от ACEi/ARNI, бета-блокатор и MRA се препоръчва като „крайъгълен камък“ терапия. SGLT2i се препоръчва при всички пациенти със HFrEF, вече лекувани с ACEi/ARNI, бета-блокатор и MRA.

Клиничният опит и последните проучвания показаха, че ползата от ARNI надхвърля очакванията и колкото порано бъде включен в терапевтичната схема на пациента със CH, толкова по-благоприятен ефект има както към клиничното състояние на пациента, така и към лабораторните и инструментални показатели за тежестта и хода на CH.

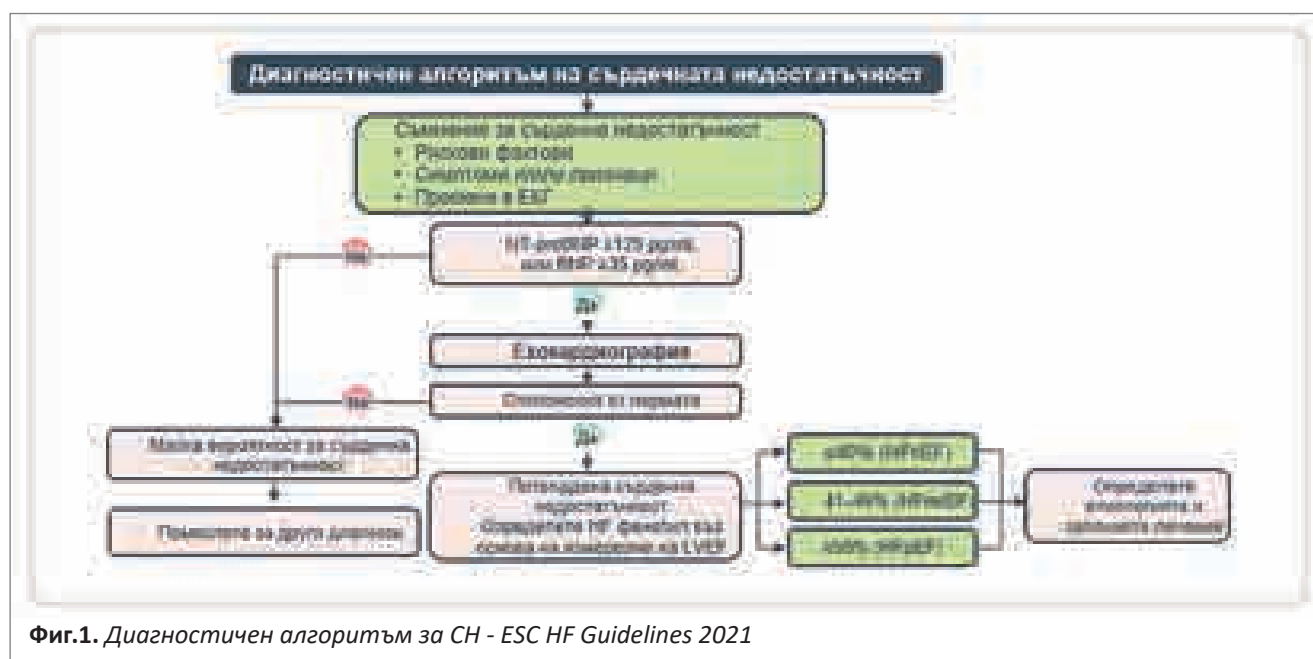
През 2021 г. ARNI влезе в препоръките като първа линия терапия за всички пациенти с HFrEF за намаляване на смъртността и риска от хоспитализация поради CH, включително и при пациенти нелекувани до момента с ACEi/ARB (i.e. *de novo* HF) и като замяна на ACEi при пациенти, които остават симптоматични.

Инициирането на ARNI още по време на болничния престой за декомпенсирана CH с HFrEF е безопасно и представлява добра терапевтична стратегия. ARB се препоръчва при симптоматични пациенти с непоносимост към ACEi/ARNI (пациентите също трябва да получат BB и MRA). Диуретиците се препоръчват при пациенти със застойна CH (Class I препоръка за HFrEF, HFmrEF и HFpEF). Фармакотерапията, основана на доказателства, трябва да се започне преди изписването и да се преоцени за по-нататъшна оптимизация (1-2 седмици след изписването):

— Инициирането на ARNI при наскоро хоспитализирани стабилни пациенти с HFrEF, вкл. и при ACEi/ARB

Таблица 1. Класификация на сърдечната недостатъчност - ESC HF Guidelines 2021

	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1.	Симптоми ± признаци	Симптоми ± признаци	Симптоми ± признаци
2.	LVEF ≤ 40 %	LVEF 41-49 % ↑	LVEF ≥ 50 %
3.			Обективни доказателства за сърдечни структурни и/или функционални аномалии в съответствие с наличието на диастолна дисфункция на ЛК/повишено налягане на пълнене на LV, включително повишени натриуретични пептиди



Фиг.1. Диагностичен алгоритъм за CH - ESC HF Guidelines 2021

Таблица 2. Фармакологични терапии показани при пациенти с HFrEF (LVEF ≤ 40 %; NYHA class II-IV)

Препоръки	Клас препоръка*	Ниво на доказателства**
ACEi се препоръчват при пациенти с HFrEF за намаляване на риска от HF хоспитализация и смърт	I	A
BB се препоръчват при пациенти със стабилна HFrEF за намаляване на риска от HF хоспитализация и смърт	I	A
MRA се препоръчват при пациенти с HFrEF за намаляване на риска от HF хоспитализация и смърт	I	A
SGLT2i се препоръчват при пациенти с HFrEF за намаляване на риска от HF хоспитализация и смърт	I	A
Sacubitril/valsartan се препоръчва като заместващ ACEi при пациенти с HFrEF за намаляване на риска от HF хоспитализация и смърт	I	B

наивни, е безопасно и може да се има предвид, за което доказателства се откриват както в PIONEER-HF, така и в TRANSITION.

- Инициирането при тези условия е безопасно и намалява последваща СС смърт или хоспитализация за HF с 42% в сравнение с enalapril (ACEi).

Като „add-on“ терапия SGLT2i, dapagliflozin или empagliflozin се препоръчват за всички пациенти с HFrEF, които вече се лекуват с ACEi/ARNI, BB и MRA за понижаване на риска от сърдечно-съдова смърт и влошаване на HF, дори и без наличие на захарен диабет.

Относно амбулаторните пациенти, насоките на ESC HF препоръчват ACEi да бъде заменен с ARNI при амбулаторни пациенти с HFrEF, които остават симптоматични, въпреки оптималното лечение. Може да се обмисли започване на ARNI при нелекувани с ACEi (т.е. *de novo*) пациенти с HFrEF. В PARADIGM-HF sacubitril/valsartan (ARNI) показва превъзходство над enalapril (ACEi) за намаляване на хоспитализациите за HF, СС смърт и смърт по всякаква причина при пациенти със HFrEF в амбулаторни условия.

Допълнителните ползи от sacubitril/valsartan включват подобрение на симптомите и QoL, намаляване на случаите на диабет, изискващ лечение с инсулин, намаляване на случаите с влошен eGFR, честота на хиперкалиемия и нужда от бримкови диуретици.

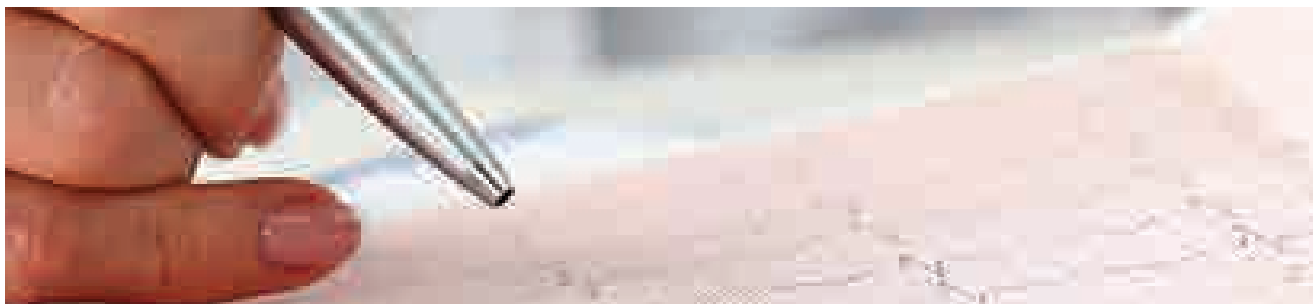
В заключение, съвременната терапия на пациенти с HFrEF изисква комплексен подход. Включването на ARNI има доказани ползи не само като алтернатива на ACEi при стабилни пациенти, но и като терапия на първи избор.

Библиография:

1. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw128, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>
2. CIBIS-II investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353:9-13, [www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(98\)11181-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(98)11181-9.pdf)
3. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293-302, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199108013250501

NEJM199108013250501

4. Granger C., McMurray J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362:772-6, [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)14284-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)14284-5/fulltext)
5. Pitt B., Zannad F., Remme W. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341:709-17, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199909023411001
6. McMurray J., Packer M., Desai A. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004, www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1409077
7. Jhund P., McMurray J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. Heart. 2016; 102(17):1342-7, <https://heart.bmj.com/content/102/17/1342.long>
8. Solomon S., Claggett B., Desai A. et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: The prospective comparison of ARNI with ACEi to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) Trial. Circ Heart Fail. 2016; 9(3):e002744, www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744
9. Изисквания на НЗОК при лечение със sacubitril/valsartan на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване в извънболничната помощ - в сила от 01 март 2017, www.nhif.bg/page/207
10. Martens P., Belien H., Dupont M. et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovasc Ther. 2018; 36(4):e12435, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1755-5922.12435>
11. Wong M., Staszewsky L., Latini R. et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2002;40(5):970-975, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510970200636?via%3Dihub
12. Tatli E., Kurum T. A controlled study of the effects of carvedilol on clinical events, left ventricular function and proinflammatory cytokines levels in patients with dilated cardiomyopathy. Can J Cardiol 2005; 21(4):344-348 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15838561
13. Chan A., Sanderson J., Wang T. et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50(7):591-596, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707017044?via%3Dihub
14. Entresto (sacubitril/valsartan) SPC, EMA 12.07.2018, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>



Dipperam®

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



Ефективният контрол
на артериалното налягане
намалжава 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 фиксираната комбинация, да се проведе индивидуално титриране на дозите на амлодипин и валсартан. • При умерено бъбречно увреждане се препоръчва следене на нивата на калий и креатинин. • Диперам е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчителна доза на валсартан е 80 mg. • При пациентите в старческа възраст е необходимо повишено внимание при поачване 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:** • Сервчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества. • Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза. • Едновременно употреба с аликосен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно 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, хиперкалиемия, стеноза на бъбречна артерия, бъбречна трансплантация, чернодробно увреждане, бъбречно увреждане, първичен хипералдостеронизъм, ангиоедем, сърдечна недостатъчност/постмиокарден инфаркт, аортна и митрална клапа 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. Съвръзани с амлодипин: не се препоръчва едновременно приложение с грейпфрут или сок от грейпфрут; изчислява се повишено внимание при едновременно приложение с СУР3А4 инхибитори, СУР3А4 индуктори, симвастатин, дантролен (инфузии). Съвръзани с валсартан: не се препоръчва едновременно употреба с литий, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий; изчислява се повишено внимание при едновременно употреба с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и нестероидни НСПВС, инхибитори на хъйетил транспортера (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксия транспортер (ритонавир), двойно блокиране на РААС с АРБ, ACE инхибитори или аликосен. За пълна информация вж. КХП. **Бременност, кърмене и фертилитет:** Бременност: употреба на амлодипин се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато заболяването 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 счетени за най-често възникващи или с най-голяма значимост, или като най-тежки: назофарингит, грип, сервчувствителност, главоболие, синкоп, ортостатична хипотония, оток, застоян оток, оток на лицето, периферни отоци, умора, зачервяване, слабост и топли вълни. Следните НЛР са били наблюдавани в проучвания с амлодипин и валсартан по отделно и в комбинация с честотата от „чести“ до „с неизвестна честота“: назофарингит, грип, понижан хемоглобин и хематокрит, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, понякога с пурпура, сервчувствителност, анорексия, хиперкалциемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперурикемия, хипокалциемия, хипонатриемия, депресия, тревожност, безсъние/нарушения на съня, промени в настроението, обриваност, нарушена координация, замаяност, постурална замаяност, дисгевзия, екстремитиден синдром, главоболие, повишен мускулен тонус, парестезии, периферна невропатия, невропатия, сомнолентност, синкоп, тремор, хипостезия, зрительно нарушение, зрители увреждане, шум в ушите, световъртеж, палпитации, тахикардия, аритмии, миокарден инфаркт, зачервяване, хипотония, ортостатична хипотония, васкулит, кашлица, диспнея, фаринголарингеална болка, ринит, стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема, промени в чревната перисталтика, запек, диария, сухота в устата, диспепсия, гастрит, хиперплазия на венците, гадене, панкреатит, повръщане, отклонения в чернодробните функционални показатели, хепатит, интрахепатална холестаза, жълтеница, апнопеция, ангиоедем, булосен дерматит, еритем, еритема мултиформе, екзантем, хиперхидроза, реакции на фоточувствителност, пруритус, пурпура, обрив, промяна в цвета на кожата, уртикария и други видове обрив, екзофолитивен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, атралгия, болка в гърба, оток на ставите, мускулни спазми, миалгия, оток на глезените, усещане за тежест, повишен кратинин в кръвта, микционни нарушения, ноктурия, полиакурия, полиурия, бъбречна недостатъчност и увреждане, импотентност, еректилна дисфункция, гинекомастия, астеня, дискомфорт, общо неразположение, умора, оток на лицето, зачервяване, топли вълни, болка в гърдите, която не е свързана със сърцето, оток, периферен оток, болка, застоян оток, повишаване на калия в кръвта, увеличаване на телесното телло, намаляване на телесното телло, 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 запознайте 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; Merril F. Elias et al. Hypertension. 2007;49:439-445; 4. Staessen J 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.; ИАП- 6048/08.02.2021; BG2102051722/05-FEB-2021

За повече информация:

Основополагащо клинично изпитване показва, че empagliflozin е първата терапия, която постига значително подобрение на резултатите при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

Пълните резултати от основополагащото клинично изпитване EMPEROR-Preserved, фаза III, показват при комбинираната първична крайна цел, че empagliflozin бележи впечатляващо намаление от 21% на относителния риск от сърдечно-съдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (CH) при възрастни със запазена фракция на изтласкване (HFrEF) в сравнение с плацебо. (1) Данните показват, че ползите са били независими от фракцията на изтласкване или диабетния статус (1) и установяват empagliflozin като първият и единствен медикамент, който оказва положително въздействие върху живота на пациентите от целия спектър на сърдечна недостатъчност. Резултатите бяха представени по време на научната сесия на конгреса на Европейското дружество по кардиология (ESC) 2021 г. (2) и публикувани в New England Journal of Medicine. (1)

Анализът на ключовите второстепенни крайни цели от изпитването показва, че също така empagliflozin намалява с 27% относителния риск от първични и последващи хоспитализации поради сърдечна недостатъчност, и значително забавя влошаването на бъбречната функция. (1) „За пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване до момента нямаше клинично доказано лечение, което ние да можем да предложим и което да може да окаже значително въздействие върху състоянието им“, заяви кардиологът проф. д-р Стефан Анкер, клиничен комплекс „Шаритѐ“, Германия, и главен изследовател на програмата EMPEROR-Preserved. „Данните от това клинично изпитване дават надежда на милиони пациенти със СН със запазена фракция на изтласкване (HFrEF) по целия свят. Постигната е първичната крайна цел за подобрение на резултатите по сходен начин при всички подгрупи пациенти, при мъже и жени, със и без диабет, и независимо от тяхната фракция на изтласкване и състоянието на бъбречната функция. Това подчертава изключителната ефикасност на empagliflozin и потенциала на неговото всеобхватно въздействие.“

Повече от 60 милиона души по света страдат от СН и приблизително половината от тях имат запазена фракция на изтласкване (HFrEF), известна също като диастолна сърдечна недостатъчност. (1,2) Въз основа на широкото разпространение, лошите резултати и липсата на клинично доказани терапии до момента, СН със запазена фракция на изтласкване (HFrEF) се счита като единствената голяма все още неразгадана област в сърдечно-съдовата медицина. (3,4) Клиничното проучване EMPEROR-Preserved включва 5 988 души със сърдечна недостатъчност. (1) От тях 4 005 имат левокамерна запазена фракция на изтласкване (LVEF) от 50 процента или повече, а 1 983 имат левокамерна запазена фракция на изтласкване (LVEF) под 50 процента. (1) Участниците в проучването са приемали на произволен принцип на терапия с empagliflozin 10 mg (n=2,997) или плацебо (n=2,991) веднъж дневно. (1) Обобщените данни за профила на безопасност са в съответствие с предишните констатации, потвърждавайки добре установения профил на безопасност на empagliflozin. (5)

„Сърдечната недостатъчност е комплексно, сериозно заболяване и водеща причина за хоспитализация“, заяви д-р Уахид Джамал, корпоративен вицепрезидент и ръководител на отдел „Кардиометаболитна медицина“ в Boehringer Ingelheim. „Рискът от смърт при хора със сърдечна недостатъчност се увеличава с всеки прием в болница, както и с намаляване на бъбречната функция. Основополага-

щото клинично проучване EMPEROR-Preserved, показва, че empagliflozin носи значителни ползи, което е изключително добра новина както за медицинската, така и за пациентската общност.“

Ползите, демонстрирани в клиничното проучване EMPEROR-Preserved, са сходни с тези в проучването EMPEROR-Reduced, при което в комбинираната си крайна цел empagliflozin сигнификантно намалява с 25% относителния риск от сърдечно-съдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, в сравнение с плацебо, при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HFrEF). (6) Заедно, тези проучвания показват ползите от empagliflozin за пациенти от целия спектър на сърдечна недостатъчност.

На този етап empagliflozin има показания за лечение на възрастни пациенти с недостатъчно добре контролиран ЗДТ2. (7-9) Също така, empagliflozin е одобрен за лечение на възрастни пациенти с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) в Европейския съюз и САЩ. (9,10) Boehringer Ingelheim планира да депозира последващо заявление за ново лекарствено приложение за empagliflozin за СН към съответните регулаторни органи през 2021 г. Продължават проучванията относно ефектите на empagliflozin върху хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и смъртност при пациенти прекарвали миокарден инфаркт с висок риск от сърдечна недостатъчност. (11) В момента, empagliflozin е изследван и сред пациенти с хронично бъбречно заболяване. (12)

Източници:

1. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;10.1056/NEJMoa2107038.
2. Anker S. EMPEROR-Preserved: effect of empagliflozin on cardiovascular death and heart failure hospitalisations in patients with heart failure with a preserved ejection fraction, with and without diabetes. Presented on 27 August 2021 at the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2021 – The Digital Experience.
3. Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(7):501.
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
5. Butler J, Fonarow G, Zile M, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: Current State and Future Directions. *JACC Heart Fail*. 2014 Apr;2(2):97–112.
6. Shah SJ, Borlaug B, Kitzman D, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2020;141:1001–26.
7. Boehringer Ingelheim. Data on file.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–24.
9. Jardiance® (empagliflozin) tablets. European Product Information, approved April 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf. Accessed: August 2021.
10. Jardiance® (empagliflozin) tablets, U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/Pls/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed: August 2021.
11. Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
12. Boehringer Ingelheim. Press release. US FDA approves Jardiance® (empagliflozin) to treat adults living with heart failure with reduced ejection fraction. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.us/press-release/us-fda-approves-jardiance-empagliflozin-treat-adults-living-heart-failure-reduced>. Accessed: August 2021.

SC-BG-01022

Затлъстяването – гледната точка на кардиолога

И. Илчев

МЦ „Филипополис“, Пловдив

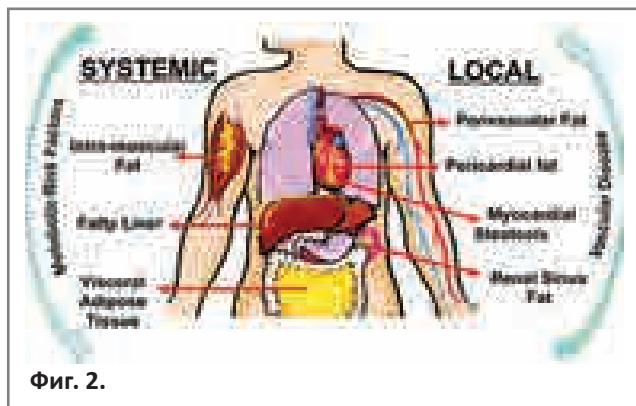
Затлъстяването е глобална, непрекъснато увеличаваща се епидемия. През 2020 г. вече има 650 млн. души с това заболяване. Затлъстяването води до развитие на сърдечно-съдовите рискови фактори – хипертония, дислипидемия, захарен диабет, сънна апнея, като и независимо от тях увеличава кардиоваскуларните заболявания и смъртността. Разпределението на мастната тъкан, т. нар. висцерално и ектопично затлъстяване, се явява независим показател за лошите събития. Основните патофизиологични промени са системно възпаление, ендотелна дисфункция, инсулинова резистентност. Лечението е медикаментозно и оперативно и надгражда промяната в начина на живот, хранителния и двигателния режим, с обещаващи резултати по отношение на коронарната болест, сърдечната недостатъчност и предсърдното мъждене.

Ключови думи: затлъстяване, висцерално, ектопично, сърдечно-съдови рискови фактори

Представата ни за затлъстяването се формира през годините от обичайни анимационни, телевизионни и литературни герои, от класически образи в изобразителното изкуство и много пъти буди умиление и снизхождение. Независимо от всяка естетическа стойност, която му придаваме, затлъстяването е полиетиологично заболяване, което се изразява с индекс на телесна маса (ИТМ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ и чрез разнообразни механизми води до увеличаване на сърдечно-съдовите заболявания и смъртността. В случай на NSTEMI при млад човек се оказва, че затлъстяването е най-важният рисков фактор, наред с тютюнопушенето. Колкото е по-голям ИТМ, толкова по-рано ще настъпи NSTEMI. Увеличаването на ИТМ с 1 единица увеличава риска от исхемичен инсулт с 4%, а хеморагичния риск – с 6%. Покачването на теглото с 10 kg увеличава риска от коронарна болест с 12%, систолното налягане – с 3 mmHg, а диастолното – с 2,3 mmHg. (1) Така че, дефинирането на затлъстяването не трябва да се изчерпва само с ИТМ, но най-вече със сърдечно-съдовите и метаболитните усложнения в организма. По-силна връзка с кардиометаболитните усложнения имат абдоминалното и висцералното затлъстяване. (2) Затова в оценката на риска включваме обиколката на талията и отношението талия-ханш като лесно измерими показатели. С образните методи КТ и ЯМР може да се отидиференцира разпределението на мазнините, предимно подкожно или висцерално, като последното по-точно корелира с риска.

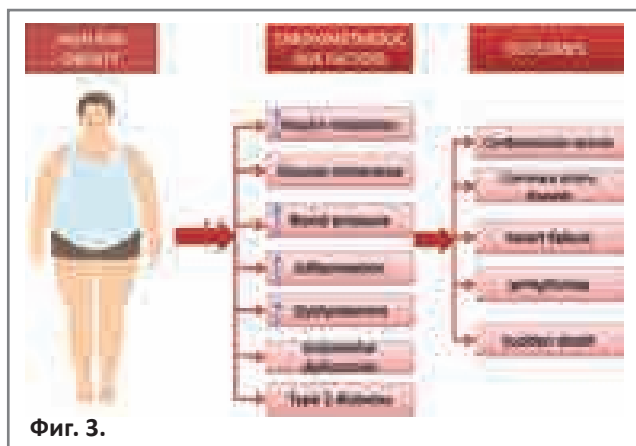


Обособява се една категория на „метаболитно здрави“ затлъстели индивиди, при които въпреки високия ИТМ и обиколката на талията висцералното разпределение на мазнините е по-малко. Висцералното затлъстяване се съпътства от чернодробна стеатоза – още една форма на разпределение на мазнините, свързана със същите рискови фактори, а именно артериална хипертония, дислипидемия и захарен диабет. Друго ектопично натрупване на мазнина е перикардната и епикардната мазнина. Перикардната мазнина е цялото количество мазнина в перикардния сак, оценено с КТ. Епикардната мазнина е висцерална мазнина между външния слой на миокарда и висцералния лист на перикарда и показва връзка с обиколката на талията, показателите за инсулинова резистентност, дислипидемията, артериалното налягане и особено със сънна апнея.



Фиг. 2.

Хранителният режим и двигателната активност намаляват висцералното и перикардното затлъстяване и съответно риска, независимо дали водят до промени в теглото. (3)



Фиг. 3.

Основни патофизиологични механизми на метаболитните и сърдечно-съдовите заболявания

Натрупването на липиди и увеличаването на мастната тъкан при липса на промяна в кръвоснабдяването води до хипоксия, активира се HIF1a, който пък е причина за инициране на фиброза и възпаление във висцералната мастна тъкан. Оксидативният стрес и възпалението, от своя страна, са причина за намалена продукция на адипонектин и увеличена секреция на лептин, резистин, проинфламаторни адипокини и цитокини, TNF α , IL-6, IL-8, свободни мастни киселини от адипоцитите. Така *местното периваскуларно възпаление се разгръща в системно*. Ако адипонектинът има протективен ефект по отношение на миокардната хипертрофия, сърдечната фиброза, атеросклерозата, то лептинът е причина за инсулиновата резистент-

ност, ендотелната дисфункция, активирането на РААС и симпатиковата нервна система. Всичките тези процеси са в основата на атеросклерозата и коронарната болест, артериалната хипертония, захарния диабет и сърдечната недостатъчност. За развитие на СН допринася и намаленият комплайънс на гръдната стена и традиционните сърдечно-съдови рискови фактори. (4) Трябва да се добави и ролята на *липотоксичността*, причинена от високите нива на свободни мастни киселини, които освен миоцитите увреждат и панкреаса (апоптоза на островчетата), черния дроб (стеатоза и фиброза), мускулите (инсулинова резистентност) и бъбреците (фиброза и бъбречна недостатъчност). Мастната тъкан оказва и *механична компресия*, напр. перифарингеалната, като допринася за обструктивната сънна апнея. Притискането на бъбреците от натрупаната мазнина в и около тях е един възможен механизъм за повишаване на артериалното налягане. Високото вътребъбречно налягане намалява тубуларния ток като най-компресибилен сегмент е бримката на Хенле в медулата. Това води до компенсаторно повишена реабсорбция на натрий и хлор във възходящото рамо и съответно по-малко NaCl достига до макула денса, увеличава се гломерулната филтрация, ренина и ангиотензин II, което потенцира Na-реабсорбцията и артериалното налягане. През последните години се отдава голямо значение и на *чревната микробиота*. При затлъстяване доминират лактобацилус, Е.коли, фекалибактериум, които са грам-негативни, богати на LPS. Обезогенната диета, бедна на фибри и целулоза, оставя бактериите без субстрат за крайните продукти на ферментацията. Ниските нива на бутират са причина за нарушаване на чревния пермеабилитет, за транслокация на бактерии и липополизахарид в циркулацията, за активиране на Toll like R4, за системно възпаление, за активиране на макрофаги и формиране на атеросклеротични плаки. Богатата на месо диета е източник на холин, L-карнитин и бетаин, метаболизиращи до ТМА (триметиламин), който в черния дроб се превръща в ТМАО (триметиламин N-оксид). Високите нива на ТМАО чрез NF-kB водят до експресия на гени с проинфламаторен ефект и съответно до оксидативен стрес. ТМАО допринася за тромбоцитна хиперактивация и тромбози. Има доказателства, че чревната дисбиоза индуцира и поддържа високи нива на кръвно налягане чрез системното възпаление, вазоактивни метаболити като серотонин, допамин, норепинефрин, индоксил сулфат и др. (5)

Патофизиология на внезапната смърт и предсърдното мъждене

Затлъстяването е най-честата неискемична причина за ВСС - всеки 5 единици увеличение на ИТМ носи 16% по-висок риск. Потенциални механизми са ЛКХ, QT-удълженият интервал, камерните екстрасистоли и автономният дисбаланс. Често срещана находка е фрагментиран QRS комплекс, сурогат за хетерогенна проводимост, който заедно с фиброзата е независим предиктор за ВСС. Още по-силна е връзката с предсърдното мъждене. Затлъстяването е отговорно за 1/5 от случаите с предсърдно мъждене. Механизмите включват левопредсърдно ремоделиране, фиброза, експресия на ендотелинови рецептори, епикардната мастна тъкан, инфилтрираща подлежащия миокард с промяна в проводимостта. (6)

Клинични насоки в анамнезата и прегледа

Затлъстяването не е скрита болест, когато се възприема само като ИТМ. Повечето пациенти се чувстват здрави. Наличието на апетит и качването на килограми винаги се е възприемало като „добър белег“. Да не забравяме и „парадокса на затлъстяването“. (9) Трудно се диагностицират усложненията, ако не ги търсим активно. Не трябва да се прави КТ, за да се определи висцерално/подкожно затлъстяване при по-голяма обиколка на талията. Достатъчно е да се изследва за инсулинова резистентност, захарен диабет, абдоминална ехография за чернодробна стеатоза. (10)



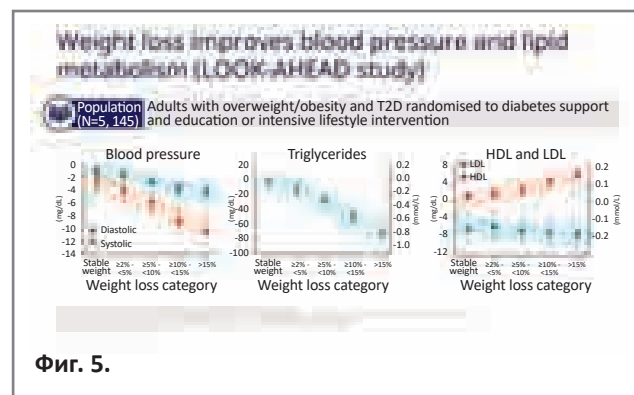
Фиг. 4.

Измерването на артериалното налягане със стандартен маншет на ниво мишница при пациент с екстремно затлъстяване е истинско предизвикателство и води до надценен резултат. Някои изследователи препоръчват това да се прави на ниво предмишница, като стойностите ще са още по-високи. (11) При разчитане на ЕКГ се има предвид, че сърцето е повдигнато от диафрагмата, разположено е по-хоризонтално в медиастинума, отдалечено от прекордиалните електроди, така че за оценка на ЛКХ се използва

Cornell score: $R\ aVL + S\ V3 > 35$ мм при мъже и > 25 мм при жени. Сърдечната честота е висока, обичайно с Q зъбци в долните отвеждания, суспектни за преживян миокарден инфаркт - още повече че стенокардните оплаквания са чести. Характерни са всички форми на обструктивна и необструктивна коронарна болест. Микроваскуларната дисфункция може да се подозира при по-млади пациенти, с малко или без традиционните сърдечно-съдови рискови фактори, по-често при жени, но дори и тогава е свързана с по-висок риск. (12) Чести са оплакванията от задъх, лесна умора и отоци, които може и да са симптоми на СН със запазена или редуцирана ФИ, като не забравяме, че нивата на BNP са в обратна връзка с ИТМ. При HFrEF по-често се среща лявокамерно концентрично ремоделиране, деснокамерна дилатация и дисфункция, както и перикардна констрикция с междукламерна зависимост, особено при повече епикардна мазнина. Коронарната болест е причина за систолна дисфункция и HFrEF. Анамнезата трябва да включва насочващи въпроси за сънна апнея и ритъмни нарушения, както и скрининг на предсърдно мъждене.

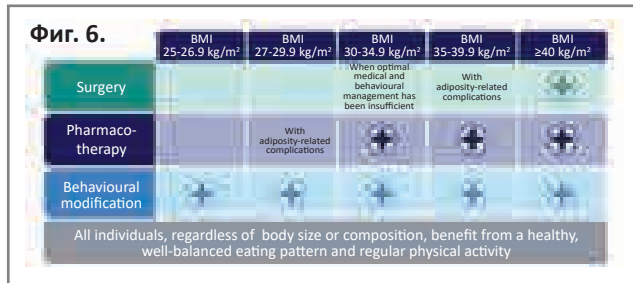
Лечение на затлъстяването

Проучването Look AHEAD показва, че при участниците, които са намалили теглото си $\geq 10\%$, има значителна редукция на сърдечно-съдовия риск. И това се свързва с промяна в кръвната захар, артериалното налягане и липидите.



Фиг. 5.

Индивиди, които постигат $\geq 10\%$ редукция на теглото си, имат 6 пъти по-малка вероятност за пристъп на предсърдно мъждене. Съвременното лечение не е просто ИТМ центрирано, а е насочено към редукция на СС риск.



Диетата не трябва само да води до енергиен дефицит, а да включва храни и напитки с антиоксидантен и противовъзпалителен ефект. Безкостилковите плодове като къпини, малини, боровинки съдържат флавоноиди, които намаляват възпалението и свободните кислородни радикали чрез редукция на NF-κB и toll-like receptor 4 (TLR4). Вишните са богати на полифеноли и витамин С и при проучвания се установява, че намаляват маркерите на възпаление и оксидативен стрес (CRP, IL-6, TNF-α). Друг компонент с антиоксидантни свойства е расвератрол - висококонцентриран в обвивката на гроздето и съответно в червеното вино. Експериментални проучвания разкриват антиканцерогенния му и антивъзпалителен ефект, способността да намаля телното, хипергликемията и хиперинсулинемията, да протектира сърцето и ендотелната функция и да удължава живота. Омега 3 полиненаситени мастни киселини и висока доза пробиотици също показват връзка с редукция на ИТМ и СС риск. (4) Промяната в стила на живот снижава ИТМ с 5-10%. Медикаментозното лечение допринася за още 5-15% редукция на ИТМ. Орлистат, липазен инхибитор, води до мастна малабсорция и съответно намалява енергийния внос. Фентермин/топирамат чрез нореpineфрин и GABA рецепторите в мозъка потиска апетита и намалява приема на храна. Налтрексон/бупропион инхибира обратното захващане на нореpineфрин и допамин и отново по централен механизъм потиска апетита. Liraglutide 3 mg, GLP1-рецепторен агонист, потиска апетита и забавя стомашното изпразване – централен и периферен механизъм, водещ до намален прием на храна и показва значителна редукция на MACE и сърдечно-съдова смърт с 22% в проучването LEADER. GLP1 RA намалява апетита и телното, има антиинфламаторен и антиатеросклеротичен ефект, увеличава инсулиновата секреция и чувствителност, диурезата и натриурезата, подобрява качеството на живот. Следващата стъпка в лечението на затлъстяването са ендоскопските интервенции и бариатричната хирургия, резултатите от които са добре обобщени в пирамидата на успеха на Мейо Клиник. (10)



Заклучение

Затлъстяването е системно проинфламаторно състояние и чрез ендотелна дисфункция, инсулинова резистентност и невроендокринна стимулация увеличава сърдечно-съдовите заболявания и смъртност. Пациентите със затлъстяване по-често страдат от метаболитен синдром, захарен диабет, АХ, ИБС, предсърдно мъждене, сънна апнея и сърдечна недостатъчност. Значително е увеличен рискът от ВСС. Затова затлъстяването не трябва да се разглежда само като ИТМ, а предимно в контекста на усложненията си. Съвременното лечение е успешно именно, защото е насочено към редукция на сърдечно-съдовия риск и включва промяна в стила на живот като задължителен и базов елемент, медикаменти като GLP1 RA и нови ендоскопски и хирургични процедури.

Библиография:

- Cardiovascular risk and obesity . C. Cercato1 and F. A. Fonseca (2019) <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0468-0>.
- Metabolically healthy obesity across the life course:epidemiology, determinants, and implications, Catherine M. Phillips, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1391 (2017) 85–100 C 2016 New York Academy of Sciences.
- Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease, Kathryn A. Britton and Caroline S. Fox Circulation. 2011; 124: e837–e841.
- Mechanisms, Pathophysiology and Management of Obesity. Steven B. Heymsfield, M.D., and Thomas A. Wadden, Ph.D. N Engl J Med 2017; 376: 254-66.
- Molecular Mechanisms of Obesity-Linked Cardiac Dysfunction:An Update on Current Knowledge. Cells 2021, 10, 629. <https://doi.org/10.3390/cells10030629>.
- Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD) Gopi Battineni,Getu Gamo Sagaro,etc Int. J.Mol. Sci. 2021, 22, 4798, <https://doi.org/10.3390/ijms22094798>.
- Obesity and Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e984–e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973
- Managing Obesity: Scaling the Pyramid to Success Maria L. Collazo-Clavell, MD DOI:<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.04.011>.
- Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS,2019, <https://doi.org/10.2147/VHRM.S168946>.
- Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment, Aman Sharma . etc, Future Journal of Pharmaceutical Sciences volume 6, Article number: 130 (2020).
- Accuracy of non-invasive blood pressure measurements in obese patients Abigail Arnold, Amanda Mc Naughton Published Online:11 Jan 2018, <https://doi.org/10.12968/bjon.2018.27.1.35>.
- Prevalence and characteristics of coronary microvascular dysfunction among chest pain patients in the emergency department . Basmah Safdar 1, Gail D'Onofrio Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020 Feb; 9 (1): 5-13. doi: 10.1177/2048872618764418.

Холестеролът – приятел или враг? Имат ли място статините в острата фаза на възпалението

С. Ангелова¹, С. Огнянов²

¹Национална асоциация за профилактика на белодробните болести (НАПББ) – председател

²Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Целта на настоящата работа е да представи острата фаза на възпалението при COVID-19, ролята на холестерола и наситените мастни киселини като градивен материал и мястото на статините в него. Въпреки че високият прием на холестерол в храната се счита за рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), последните данни показват, че той не повишава значително нивата на липопротеинов холестерол с ниска плътност (LDL) в кръвообращението. Посочена е ролята на холестерола като неделима част от клетъчната мембрана и мембраните на органелите в клетката, за усвояването на жизненоважни витамини А, Д, Е, К и ролята му във функциониране на имунната система.

Разгледана е и ролята на холестерола в острата фаза на инфекцията със SARS-Cov-2 като естествен антиоксидант, потискащ действието на свободните радикали във възпалителния процес и терапевтичното му действие в организма.

В заключение, при острата фаза на възпалителния процес са необходими големи количества холестерол, наситени мастни киселини и други липиди като градивен материал за клетките. Атеросклерозата не се причинява от мазнините и холестерола в храната, а от хроничното, неконтролируемо възпаление, поддържано от вредните агенти от околната среда. На този фон статините имат място в острата фаза на възпалението, но с афинитет към ниските дози (5-10 mg rosuvastatin) и строго индивидуално за всеки пациент, имайки предвид наследствена предразположеност, придружаващи заболявания, прием на определени медикаменти, тютюнопушене, наднормено тегло, обездвижване, прекомерна употреба на алкохол и др. и след подробен липиден профил.

Ключови думи: холестерол, наситени мастни киселини, остра фаза на възпалителен процес

Холестеролът е стерол, синтезиран от животински клетки, и е компонент на диетата, като присъства в храната от животински произход. Известно е, че само 15% от него постъпва с храната, 85% се синтезира в организма. (1)

Въпреки че високият прием на холестерол в храната се счита за рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), последните данни показват, че той не повишава значително нивата на липопротеинов холестерол с ниска плътност (LDL) в кръвообращението. (1) Данните от гръцко национално проучване на храненето и здравето (HNNHS) потвърждават констатациите на други проучвания, че яйцата, които са основен източник на холестерол в храната, не увеличават риска от дислипидемия. Проучването заключава, че яйцата могат да се консумират като част от здравословна диета с високо

съдържание на фибри и ниско съдържание на наситени мазнини, без прекомерен прием на енергия, от всички индивиди. Интересното е, че резултатите от HNNHS всъщност показват, че рискът от дислипидемия може дори да намалее при умерена консумация на яйца – под пет на седмица, вероятно поради общо балансирана диета. (2) Нивата на холестерола се регулират в организма от ефективни механизми за поддържане на определени нива. При прием на по-големи количества холестерол с храната организмът произвежда по-малко количество. (3,4) Проучванията констатираха дневни ритми на синтеза на холестерол и жлъчни киселини, но е необходимо по-добро разбиране на ролята на циркадната система в хомеостазата на холестерола за разработването на целенасочени интервенции за подобряване на метаболитното здраве. По данни от литературата

са установени дневните ритми на маркерите за синтез и абсорбция на холестерол и маркерите за синтез на жлъчна киселина, които показват, че синтезът на холестерол и синтезът на жлъчните киселини имат дневен ритъм, въпреки че не са открити доказателства за дневен ритъм на усвояване на холестерола при високостандартизирани условия. Необходима е допълнителна работа за по-нататъшно изследване на влиянието на външните фактори върху дневните ритми, регулиращи хомеостазата на холестерола. (5)

Човешкият организъм не може да съществува без холестерол, защото той е неделима част от клетъчната мембрана и мембраните на органелите в клетката. Наситените мазнини и холестеролът поддържат здравината и плътността на клетъчната стена. (3) Различните видове клетки се нуждаят от различни количества холестерол в зависимост от функциите и предназначението си. Комуникацията между клетките се осъществява от протеините в клетъчната стена, които са фиксирани с помощта на холестерола. (6,7) Особено богат на холестерол е човешкият мозък – 25% от неестерифицирания холестерол в организма се намират в плазмените мембрани на глиалните клетки и невроните и специализираните мембрани на миелина. При загуба на миелин се развива множествена склероза. Човешката памет се дължи на връзката между мозъчните клетки (синапси), които зависят от холестерола, който се синтезира под формата на алолипопротеин Е. При нарушен баланс на метаболизма на холестерола в мозъка чрез повишаване нивото на 24S-хидроксихолестерол се развиват невродегенеративни заболявания. (8-10)

Холестеролът е една от най-важните съставки на жлъчката, чрез която се усвояват жизненоважни витамини А, Д, Е, К. (11) Той е основна градивна съставка на витамин Д. Основният ендегенен, синтетичен източник на витамин Д за хората, е епидермисът. Витамин Д₃ се произвежда в кожата чрез UVB-медирана, фотолитична, неензимна реакция, която превръща 7-дехидрохолестерола в превитамин Д₃. При възрастните хора производството на витамин Д отслабва, което налага допълнително прием на витамин Д₃. (12)

Холестеролът е прекурсор и на антистресовите хормони, което обяснява покачване на нивото му по време на стрес. При стрес в кръвта се отделя голямо количество свободни радикали. Холестеролът изпълнява ролята и на естествен антиоксидант. (13) Изключително важен е за правилното функциониране на имунната система. Експериментите с животински модели и клинични проучвания посочват връзката между

имунните клетки и холестерола в борбата с инфекциите и последващото възстановяване. (14) Известно е, че α -токсинът *S. aureus* играе важна роля в патогенезата на стафилококови заболявания. Токсините, отделени от *Staphylococcus aureus*, не действат в присъствието на холестерол. α -токсинът е основният цитотоксичен агент, освободен от *S. aureus*. Това е първият бактериален екзотоксин, идентифициран като образуващ пори. Скорошни съобщения посочват ADAM 10 като вероятния протеинозен клетъчен рецептор за токсина, който е необходим за цитотоксичността, медирана от α -токсин, когато токсинът присъства в ниски концентрации. Високите концентрации водят до абсорбиране на токсина неспецифично в липидния двуслой. Доказано е, че групираният фосфохолинови главни групи и мембранни участъци, богати на холестерол, служат като високоафинитетно свързващо място за α -токсин и осигуряват условия за инактивиране на токсина в сглобяването на комплекса α -токсин – ADAM10 в богати на холестерол/сфинголипиди кавеолярни салове. Нарушаването на фокалната адхезия от комплекса α -токсин – ADAM10 осигурява механизъм, чрез който токсинът може да наруши клетъчните бариери, за да причини инвазивно заболяване и да улесни проникването на суперантиген чрез непроницаеми стратифицирани клетъчни слоеве. (15-17)

Холестеролът, мазнините, стероидите, мастноразтворимите витамини и др. се пренасят в кръвта от липопротеини. Те са с различна плътност: висока, ниска и много ниска. Първите имат способността да се връщат в черния дроб, където се преработват и изхвърлят от организма. Това са т.нар. „добри“ HDL липопротеини, които не позволяват на холестерола да се натрупва по съдовите стени. Липопротеините с ниска плътност се транспортират от черния дроб до органите, които го използват. Ако те не се отстранят от кръвта, се отлагат по артериалните стени, поради което са известни като „лош“ LDL холестерол. (6) Някои автори квалифицират „лошия холестерол“ като добър и лош. По-нови научни данни показват, че фракцията LDL(B) холестерол и HDL3 корелират с атеросклероза на каротидните артерии, HDL2 холестерол и LDLA са градивен, здравословен холестерол. Известен е атерогенният липопротеинов феномен: малък, плътен LDLB, намалени стойности на HDL и повишени триглицериди. (18)

Каква е ролята на холестерола в острата фаза на инфекцията? При попадане в кръвта на токсични вещества, микроорганизми, неразградени хранителни вещества и др. се уврежда ендотелът. Здравият ендотел не поз-



волява да се прикрепват вредни частици върху него. Увреденият ендотел сигнализира белите кръвни клетки чрез отделени хемокини (хистамин, простагландини, левкотриени, кинини, комплументи и др.), които се придвижват към увредената зона, поглъщат агента и се превръщат в пенести клетки. Стимулира се и синтезът на протеини (като фибрин), ограничаващи увредената зона, за да не се разпространява инфекцията. Непрекъснато се придвижват нови бели кръвни клетки с цел унищожаване на агента. (19) Възпалението предизвиква остра фазова реакция (APR), което води до множество промени в липидния и липопротеиновия метаболизъм. За по-бързо стихване на възпалителния процес хемокините сигнализират черния дроб, който усилено произвежда холестерол, транспортиран чрез „свалката“ LDL до увредения участък. (20,21)

Защо са необходими холестерол и мазнините при възпалителна реакция? Всеки оздравителен процес включва раждане, развитие и функциониране на много клетки, в чиято структура участват холестерол и наситени мастни киселини. Всяка фиброзна тъкан, която се формира в оздравителния процес в организма, съдържа висок процент холестерол. Холестеролът действа и като антиоксидант и потиска действието на свободните радикали. (22,23) Той има терапевтично действие за ор-

ганизма, затова при възпаление стойностите му са завишени. (14) При недоимък на антиоксиданти една част от холестерола търпи промени и става непълноценна по време на възпалителния процес, отлага се в сърцевината на плаката, която съдържа мека, ронлива смес, съдържаща увреден холестерол, окислени липопротеини и други окисидирани липиди. (25) Компенсаторно черният дроб синтезира липопротеин с висока плътност (HDL), който връща увредения холестерол в черния дроб. Възпалителният и оздравителният процес са в хармонично партньорство. Двигател на оздравителния процес са гладкомускулните клетки в стената на кръвоносните съдове. Те проникват дълбоко в стената на съда и правят плаката здраво закрепена. Стимулира се колагенообразуването, оформя се „колагенова шапка“. Като крайна фаза на оздравителния процес е калцирането на плаката. (26)

За съжаление, в съвременния свят редица фактори (тютюнопушене, мръсен въздух, вредни храни, синтетични химикали в козметиката и препаратите за почистване, хранителни дефицити, дисбактериоза и др.) нарушават баланса, като удължават времето на възпалителния процес при атеросклерозата. (24) Това води до нарастване на плаката, активиране на ензима колагеназа, разграждане на колагена, възможност за руптура, при която се отделят

химични вещества (тромбоксан 2, тромбин, серотонин) и други медиатори на вазоконстрикцията, което може да предизвика продължителен спазъм в артериалната стена, кръвта се коагулира, образува се тромб, кръвоносният съд се запушва и се развива драматичната картина на мозъчен инсулт и инфаркт на миокарда. (25) Разкъсването на плаката и последващата тромбоза са най-тежките последици от атеросклерозата. Те причиняват 76% от смъртността от инфаркт на миокарда. (27)

Разглеждайки значението на холестерола за човешкия организъм и ролята му в острата фаза на възпалителната реакция, си задаваме въпроса: имат ли място статините в този процес? Отговорът е „да“, но с афинитет към ниските дози (5-10 mg rosuvastatin) и строго индивидуално за всеки пациент, имайки предвид наследствена предразположеност, придружаващи заболявания, прием на определени медикаменти, тютюнопушене, наднормено тегло, обездвижване, прекомерна употреба на алкохол и др., и след подробен липиден профил. Базирайки се на гореизложеното, може да се направят следните изводи:

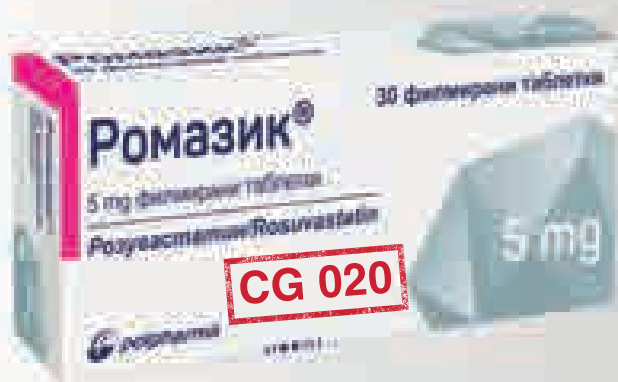
- При острата фаза на възпалителния процес са необходими големи количества холестерол, наситени мастни киселини и други липиди като градивен материал за клетките.
- Високите стойности на холестерола в кръвта са показател за наличие на възпалителен процес, за който трябва да се потърси причината.
- Атеросклерозата не се причинява от мазнините и холестерола в храната, а от хроничното, неконтролируемо възпаление, поддържано от вредните агенти от околната среда.
- Човешкият организъм е снабден с отлични механизми за предотвратяване формирането и отстраняването на атеросклеротичните плаки, стига да му дадем възможност. За съжаление, съвременният начин на живот не ни го позволява!

Библиография:

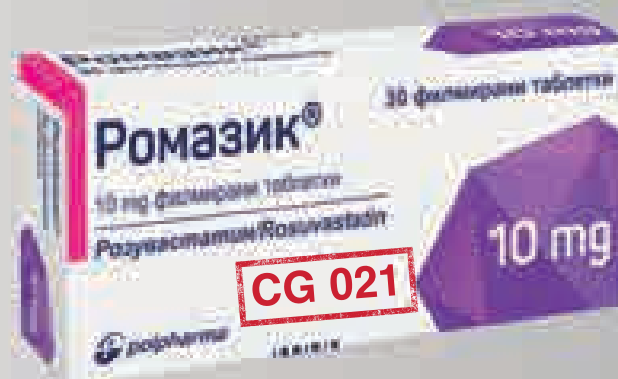
1. Zampelas A., Magriplis E. New knowledge about the functions of cholesterol: friend or foe ?, 2019, 11 (7): 1645-1650.
2. Magriplis E., Mitsopoulou A., Karageorgou D., Bakogianni I., Dimakopoulos I., Micha R., Michas G., Chourdakis M., Chrousos G., Roma E., et al. Frequency and amount of egg intake not related to dyslipidemia: Greek National Nutrition and Health Survey (HNNHS) Nutrients, 2019, 11, 1105, doi: 10.3390 / nu11051105.
3. Enig, Mary G, PhD, Know Your Fats: The Complete Primer for Understanding the Nutrition of Fats, Oils and Cholesterol..Bethesda Press, Silver Spring, MD, 2000.
4. Taubers G. Nutrition: The soft science of dietary fat, Science magazine, 2001, 292, 2536-2545.
5. Schroor M., Sennels H., Fahrenkrug J., Jorgensen H., Plat J., Mensink R. Daily variations in markers of cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and bile acid synthesis: a systematic review and study of Dipebjerg's Bispebjerg Variations Nutrients. 2019; 11: 1439-1451.
6. Nelson DL and Cox MM. Lebninger Principles of Biochemistry, 4th edition, 2004.
7. Alberts B. et al, Molecular Biology of the Cell, 4th edition, NY: Garland Science, 2002
8. Dietschy JM, Turley SD, Cholesterol metabolism in the brain. Curr. Opin Lipidol, 2001, 12, 105-112.
9. Mahley RW. Central nervous system lipoproteins: ApoE and regulation of cholesterol metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016; 36:1305-1315.
10. Martin MG, Pfrieger F, Dotti CG. Cholesterol in brain disease: sometimes determinant and frequently implicated. EMBO Rep. 2014; 15: 1036-1052.
11. Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology. U.S Saunderson Elsevier, 2011.
12. Adams JS, Hewison M 2008 Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4: 80-90.
13. Mahley RW. Central nervous system lipoproteins: ApoE and regulation of cholesterol metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016; 36: 1305-1315.
14. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis, QJM: An International Journal of Medicine, Volume 96, Issue 12, December 2003, 927-934,
15. Bhakdi S и J. Tranum-Jensen, „ Alpha toxin from Staphylococcus aureus “, Microbiological Reviews , 1991, vol. 55, не. 4, стр. 733-751.
16. Valeva A, Hellmann N, Walev I, et al. Evidence that clustered phosphocholine head groups serve as sites for binding and assembly of an oligomeric protein pore. Journal of Biological Chemistry. 2006; 281 (36): 26014-26021.
17. Brosnahan AJ, Mantz MJ, Squier CA, Peterson ML, Schlievert PM. Cytolysins augment superantigen penetration of stratified mucosa. Journal of Immunology. 2009; 182 (4): 2364-2373.
18. Rizzo M, Bernays K., Size of Low Density Lipoproteins and Cardiovascular Risk Assessment, QJM: International Journal of Medicine, Volume 99, Issue 1, January 2006, 1-14.
19. Mocaffarian D. Trans fatty acids-effects on systmic inflammation and endothelial function, Atheroscler. Suppl., 2006, may, 7 (2), 29-32.
20. Khovidhunkit W., Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. 2004. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences for the host. J. Lipid Res, 45: 1169-1196.
21. Alan R., Laurent Y., Cholesterol, inflammation and innate immunity, Nature Reviews Immunology , volume 15, 2015, 104-116.
22. Leese HJ. Wath does an embryo need? Hum Fertil (Camb), 20039 nov., 6 (4), 180-5, Review.
23. Iribarren C. et al. Cohort study of serum total cholesterol and in hospital incidence of infectious disease, Epidemiology and Infection, 1998, 121, 335-347.
24. Mozaffarian D, Katan MB et al. Trans fatty acid and cardiovascular disease N. England Med, Apr., 2013, (369), 3549-3558, 1601-1613.
25. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture , Journal of Internal Medicine, 2014, https://doi.org/10.1111/joim.12296
26. Gibson FC, Yamoto H., Takahashi Y., Innate immune signalling and porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis. J Dent. Res, febr. 1, 2006 85(2) 106-121
27. Campbell-McBrain N. Heart health goes through the mouth, 2017, 40-68.

5&10 mg ROMAZIC®

НИСКА ДОЗА МОЩЕН СТАТИН
ЗА ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ВРЕМЕ !!!



Доплащане от пациента:
около 4 лв.



Доплащане от пациента:
около 7 лв.

ПРИ КОИ ПАЦИЕНТИ ДА ИЗПОЛЗВАМЕ 5-10 MG ROMAZIC?



**ЗА ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА
ПРОФИЛАКТИКА**
на миокарден инфаркт и мозъчен инсулт



ПРИ ХБЗ
(GFR: 59-15 и <15 ml/min/1.73 m²)
започнете с 5 mg, ако не стигне,
увеличете макс. до 10 mg



КАТО ПОДДЪРЖАЩА ДОЗА
при достигане на таргетните нива
на LDL и вместо спиране на статин



ПРИ СТАТИНОВА НЕТОЛЕРАНТНОСТ
(мускулни симптоми + СРК <4xULN):
5-10 mg през ден до 2 пъти седмично



ВМЕСТО 10 (20) mg ATORVASTATIN,
ЗАЩОТО Е ПО-ЕФИКАСЕН –
има по-благоприятни ефекти
върху липидния профил



ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ (>65 г.)
5-10 mg, ако има значимо бъбречно
увреждане и/или риск от лекарствени
взаимодействия

КХП Romazic 5 mg, 10 mg, 20 mg - 49439-41/27.01.2020, Лекарствен продукт по лекарско предписание

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk – European Heart Journal (2019) 00, 1-78 doi:10.1093/eurheartj/ehz455, 2. Teramoto T., Review of efficacy of rosuvastatin 5 mg, Int J Clin Pract. 2005 Jan;59(1):92-101., 3. Clearfield et al., Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia – PULSAR study, Trials. 2006; 7: 35, doi: 10.1186/1745-6215-7-35, 4. Доц. Симова Я., Приложение на ниски дози Rosuvastatin за първична профилактика, сп. Кръво D, бр. 1 [23], Пролет, Година XI, 2014, 5. Доц. Симова Я., доц. Димитров Н., Ефективност и безопасност на Romazic за повлияване на дислипидемията на фона на аортна атероматоза, Cardio D брой 4 [30], Зима, Година XII, 2015, 6. Daskalopoulou, S. et al., Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study, Eur Heart J 2008 29:2083-2091, 7. Jones PH et al., Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial), Am J Cardiol 2003; 92: 152–160, 8. Harper CR et al. JACC 2008, again, om K/DOQI clinical practice guidelines, 9. Rafael Bitzer et. al. American Diabetes Association. Dia Care. 2013; 36:5325-530.
Притежател на разрешението за употреба: Pharmaceutical Works POLPHARMA SA, 19 Pelplinska Street 83-200, Starogard Gdanski, Полша.
За повече информация: "З. Ф. Полфарма" – клон България, бул. „Симеоново шосе“ 85 „З“,
офис-център Мазноля, вход Б, етаж 3, офис 3, София 1700, България, тел. 02/4400843,
office.bg@polpharma.com, www.polpharma.com

Започна кампанията „Действай бързо! Инсултът не чака!“ за повишаване информираността за симптоматиката при инсулт

Национална информационна кампания за повишаване информираността за симптоматиката при инсулт стартира на 08 септември 2021 г. Кампанията под надслов **„Действай бързо! Инсултът не чака!“** се организира от Българското дружество по неврология, съвместно с фармацевтична компания Boehringer Ingelheim България, с цел да се информира широката общественост как да разпознава първите симптоми на инсулта и какви стъпки да се предприемат, ако ги забележим. Инициативата цели и да провокира действие, тъй като при бърза и навременна реакция може да предотврати последваща инвалидизация и други усложнения за пострадалия.

Инсултът е спешен неврологичен инцидент, който може да засегне определен участък, а понякога и целия мозък, затова е важно да се действа възможно най-скоро при разпознаване на симптомите.

„Доказано е, че за 1 секунда загиват 32 000 мозъчни клетки, т.е. за 1 минута приблизително 1,9 млн. клетки губят функциите си, а в края на първия час около 120 млн. мозъчни клетки са в състояние на смъртна опасност или са в недостатъчно функционално състояние в околната на мозъчния инфаркт област. Но те все още могат да бъдат възстановени напълно, ако се започне навременно, адекватно и правилно лечение. Това определя понятието „терапевтичен прозорец“ от 0 до 4,5 часа от началото на симптомите на инсулта.“, заяви акад. проф. д-р Иван Миланов, председател на Българското дружество по неврология.

„Ако симптомите на инсулта бъдат открити и ако лечението започне навреме, процесът на „умиране“ на мозъчна тъкан е обратим и болният може да бъде спасен и може да намалее вероятността за допълнителни усложнения и тежки последствия за засегнатия пациент. Това може да се случи посредством доброто познаване на симптоматиката при инсулт. Обществеността трябва да е наясно, че при инсулт опасността за пациента произтича от закъснялото постъпване в специализирано звено за лечение на инсулти. Затова мотото на настоящата информационна кампания е „Действай бързо! Инсултът не чака!““, допълни акад. Миланов

Основен елемент на инициативата е информационно видео, което показва симптоматиката при инсулт. То се основава на приетия в световен мащаб подход F.A.S.T., който БДН адаптира на български език – **„БЪРЗО“** е лесен начин за запомняне на стъпките за разпознаване на симптоматиката при инсулт и действията, които да бъдат предприети:

Бързо разпознай симптомите с помощта на лесен тест.

Ъгли на устата – Може ли болният да се усмихне? Има ли изкривяване на устните ъгли?

Ръце – Може ли болният да вдигне двете си ръце едновременно и да ги задържи?



Затруднения в речта – Може ли болният да повтори просто изречение? Има ли разбъркване на думите?

Обади се на тел. 112, ако забележиш тези симптоми или транспортирай болния до най-близката болница за лечение на инсулти!

Видеото е достъпно във Фейсбук и впоследствие на уебстраниците на болнични звена с отделение за лечение на инсулт. Ивет Лалова, Ицо Хазарта, Владо Пенев и д-р Неделя Щонова, както и блогърите Мама Нинджа и Татко Калоян също подкрепят инициативата като споделят информация на личните канали в социалните мрежи. Кампанията е подкрепена и от Националната пациентска организация.

Мозъчните инсулти са сред най-разпространените заболявания в развитите страни. По данни на Европейската организация за инсулти (ESO) България се нарежда на едно от първите места по смъртност от инсулти в Европа, които са и третата най-честа причина за смърт у нас. Всяка година у нас над 50 000 души (1) се разболяват от мозъчен инсулт.

„Над 150 000 българи имат повече от един от основните рискови фактори за инсулт: високо кръвно налягане, захарен диабет, висок холестерол, стеснения на мозъчните кръвоносни съдове, пушене, злоупотреба с алкохол, наднормено тегло, стрес, сърдечно-съдови, ендокринни и други хронични заболявания, водещи от своя страна до некачествено кръвоснабдяване на мозъка и риск от мозъчен инсулт.“, каза акад. Миланов.

При бързото разпознаване на симптомите и отвеждане на пострадалия в болница за лечение на инсулти, по преценка на невролога и след серия от изследвания, може да се приложи лечение, което да сведе до минимум риска от инвалидизация. То се прилага до 4.5 часа от началото на симптомите. През 2020 г. лечението се прилага на пациенти с инсулт в общо 42 болници. (1)

Източници:

1. По данни на НЗОК, октомври 2020 г.

MPR-BG-100067

Лечението с интравенозна тромболиза при исхемичен мозъчен инсулт е златен стандарт в съвременната неврология

Спешната тромболитична терапия с alteplase, rt-PA е единствената одобрена до момента терапевтична възможност за пациенти с остър исхемичен инсулт. Навременната тромболиза е от основно значение за лечението на пациентите с остър исхемичен инсулт. Прилагането на alteplase в разширените времеви прозорец до 4.5 часа за лечение на остър исхемичен инсулт е одобрен във всички държави от Европейския съюз. По данни на НЗОК за 2020 г., болниците в нашата страна, които приемат пациенти с инсулт са 134, в 49 от които е приложено лечение на поне един пациент. Болниците, в които активно се прилага този метод са 26.

Alteplase е рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (rt-PA), генетично-модифицирана версия на естествено срещания тъканен плазминогенен активатор, чиято биологична функция е да лизира тромби, които се образуват обичайно в кръвотока. Alteplase е първоначално одобрен през 1987 г. във водещите страни по света с показание остър инфаркт на миокарда, последвано от одобрения за приложение при (остър) белодробен емболизъм и остър исхемичен инсулт (регистрираните показания могат да варират в зависимост от държавата).

Тромболитична терапия – исторически аспекти

Първоначално rt-PA Actilyse® (alteplase) беше въведен в клиничната практика през 1987 г. за лечение на миокардни инфаркти. Седем години по-късно, през 1994 г., продуктът получи разрешение за употреба при остър масивен белодробен тромбоемболизъм. През 1996 г. американският регулаторен орган FDA (Food and Drug Administration) одобри употребата на Actilyse® при лечението на остър исхемичен мозъчен инсулт в САЩ. След провеждането на още две рандомизирани контролирани проучвания и метаанализ на всички съответни данни Европейският съюз в крайна сметка реши през септември 2002 г. да възприеме, че продуктът е показан при лечение на исхемичен мозъчен инсулт, но само в случаите, които покриват определени критерии.

Роля на клиничните проучвания SITS-MOST и ECASS III след лицензиране на rt-PA при остър исхемичен инсулт

Първоначалната еуфория от намирането на средство за лечение на исхемичен мозъчен инсулт постепенно се замени от умерен скептицизъм. Рискът от потенциални усложнения налага редица ограничения като противопоказания. Проучванията NINDS, ECASSI, ECASSII, ECASSIII показват, че пълно функционално възстановяване се очаква при един от всеки пет лекувани с интравенозна тромболиза (ИВТ), ако е приложена до третия час от началото на симптомите, и на един от всеки 15 лекувани до 4 ½ часа от началото на симптомите.

В края на 2008 г. Boehringer Ingelheim получава одобрение за разширен времеви прозорец до 4.5 часа за лечение с alteplase при остър исхемичен инсулт в Европейския Съюз. (1) Одобрението се базира на резултатите от проучването ECASSIII (European Cooperative Acute Stroke Study), публикувани в New England Journal of Medicine през септември 2008 г. (2,3) ECASSIII, което е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, за пръв път демонстрира, че тромболитиката с alteplase може да увеличи благоприятния изход само с минимална или никаква инвалидност след остър исхемичен

инсулт, когато лечението е започнало във времеви терапевтичен прозорец от 3 до 4.5 часа след началото на симптомите. Проучването включва 821 пациенти в 15 европейски държави, подбрани от екип изследователи, воден от проф. Вернер Хаке от Университета в Хайделберг, Германия.

Мозъчносъдовите заболявания заемат основно място сред социалнозначимите болести, поради високата заболяемост, смъртност и тежка инвалидизация на преживелите мозъчен инсулт. Инсултът е втора причина за смъртност в световен мащаб, втора причина за деменция, най-честата причина за епилепсия в напреднала възраст и много честа причина за депресия. Венозната тромболиза е доказан златен стандарт в лечението на острия исхемичен инсулт и до момента в света това е основният метод на лечение. Тесният терапевтичен прозорец, неразпознаването на симптомите на инсулта от населението и ненавременното отвеждане на болния в център за лечение, са причините за недостатъчното и ефективно прилагане. Инсултът е заболяване с висок процент смъртност и инвалидизация в България. Последващо лечение на болен с инсулт е сред най-скъпоструващите на обществото и семействата. Прогнозите са относителната тежест на инсултите за обществото да нараства, защото населението застарява, а инсултите се увеличават с възрастта. (4)

Тежестта на мозъчносъдовите заболявания и броят на пациентите с инсулт в света налагат нуждата от интегриран и координиран подход в прилагането на новите стандарти в лечението на заболяването, както и сътрудничество между различните организации и дружества. Това налага създаването у нас на Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания. Националният консенсус обхваща пътя, който изминава болния с мозъчносъдово заболяване, от началото на заболяването до болничното заведение и след болничния период. Националният консенсус е създаден с цел намаляване глобалната тежест на инсултите чрез профилактика, лечение и дългосрочни грижи за пациентите чрез насърчаване на най-добрите стандарти в клиничната практика и повишаване на информираността на населението и здравните специалисти относно мозъчния инсулт. В него са включени всички съвременни диагностични, профилактични, терапевтични и рехабилитационни мероприятия, които се базират на дългогодишния опит в страната, на националните и международни консенсуси. Особено място заема разглеждането на интервенционалната неврология като иновативна област в съвременната медицина, позволяваща лечение на неврологичните заболявания, чрез минимално инвазивни техники.

Източници:

1. Страни от ЕС, които участват в процедурата за взаимно признаване: Германия, Швеция, Дания, Ирландия, Великобритания, Белгия, Люксембург, Франция, Австрия, Португалия, Испания, Италия, Гърция. В България разширяването на времеви прозорец до 4,5 часа е одобрено по национална процедура от 06. 04. 2011г.
2. Hacke W et al for the ECASS investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 h after acute ischemic stroke. N Engl J Med; 2008; 359: 1303-09
3. Patrick Lyden. Thrombolytic Therapy for Acute Stroke — Not a Moment to Lose. N Engl J Med; 2008; 359: 1393-95
4. Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания - по инициатива на Българското дружество по неврология - под редакцията на акад. проф. д-р Ив. Миланов и проф. д-р П. Стаменова, гр. София, 2020 г.

SC-BG-01027



Панцеф®

cefixime



Индикации

- ✓ **Остри инфекции на горните дихателни пътища** (фарингит и тонзилит)
- ✓ **Остър и изострен хроничен синусит**
- ✓ **Остри инфекции на долните дихателни пътища** (остър бронхит и изострен хроничен бронхит, придобита в обществото пневмония (като превключване след първоначално лечение с парентерален антибиотик)
- ✓ **Инфекции на пикочните пътища**
- ✓ **Неусложнена гонорея** (цервикална/уретрална)

По лекарско предписание



мощен
безопасен
доказан

Foxero[®]

cefepodoxime

филмирани таблетки от 100 и 200 mg
прах за перорална суспензия 40 mg/5ml, 100 ml



ALKALOID

Свръхактивен пикочен мехур при мъже – особености в лечението

И. Пенков, А. Тимев

Клиника по урология, УМБАЛ „Александровска“, София



Свръхактивният пикочен мехур (СПМ) е общественостанович здравословен проблем, свързан с честа необходимост от уриниране до степен на трайно негативно повлияване на качеството на живот. (1) Макар да не е животозастрашаващо, състоянието често хронифицира. Лечението на СПМ е комплексно, особено при мъжката популация, където симптомите се припокриват с патологията на простатната жлеза.

Ключови думи: свръхактивен пикочен мехур, симптоми на долни пикочни пътища, мирабегрон

Свръхактивният пикочен мехур (СПМ) е състояние, дефиниращо се като наличие на неотложни позиви за уриниране, обичайно придружени с повишена честота на уринирането и никтурия, с или без изпускане на урина, при отсъствие на инфекция на пикочните пътища. Смята се, че в общия случай лице, страдащо от свръхактивен пикочен мехур, уринира средно по 12 пъти на денонощие. (2) СПМ се проявява с инконтиненция при над 40% от пациентите. (3)

Причината за възникване на свръхактивен пикочен мехур все още не е напълно изяснена. Риските фактори включват наднормено тегло, злоупотреба с кофеин, лош контрол на придружаващ захарен

диабет, липса на достатъчна физическа активност. Невротрансмитерна система контролира баланса на двете основни функции (съхранение и елиминиране) на долния уринарен тракт. Симптомите на СПМ често се асоциират със свръхактивната функция на детрузорния мускул – уродинамична диагноза, демонстрираща неволевите контракции по време на фаза на изпълване на пикочния мехур. В 90% от случаите тя е идиопатична, без изяснена етиология. Хетерогенността на симптомите и недостатъчното им докладване от страна на пациентите затрудняват формирането на точни статистически данни относно честотата и разпространението на СПМ. Счита се, че състоянието засяга между 7 и 27% от мъжката популация

и 9-43% от жените, както и че честотата се повишава с възрастта.

Диагнозата на СПМ се поставя предимно анамнестично, отчитайки признаците и симптомите на лицето. За улеснение на пациента и лекуващия клиницист са разработени въпросници както за оценка на оплакванията от страна на долни пикочни пътища (IPSS), така и специфично насочени към СПМ, ежедневното уриниране и оценката на качеството на живот. Микробиологично изследване на урина е препоръчително с оглед изключване на възпаление като подлежаща причина за оплакванията. Провеждането на допълнителни образни и лабораторни изследвания е с оглед диференциална диагноза, включваща патологични процеси в пикочния мехур (тумор, интерситиален цистит), състояния и заболявания на простатната жлеза (ДПХ, карцином), уринарни инфекции, стиктура на уретрата, гинекологична патология при жени, полиурия при захарен диабет и др. Уродинамична диагностика е уместна в случаи на неуспех от консервативно и медикаментозно лечение на СПМ.

Симптомите, които формират състоянието свръхактивен пикочен мехур, са:

- неотложност на позивите – внезапно, непреодолимо желание за отделяне на урина, което е трудно да се отложи;
- повишена честота на уринирането – необходимост от уриниране над 8 пъти в рамките на 24 часа;
- никтурия – симптом, при който пациентът се оплаква от нарушаване на съня поради епизоди на уриниране (над 2 пъти за нощ); (4)
- urge-инконтиненция – неволно отделяне на урина при възникване на спешен позив.

Лечението на СПМ включва поведенческа терапия и прилагане на перорални лекарствени средства. Съществува подход за трениране и възстановяване на увереността на пациента в контрола на пикочния мехур чрез постепенно удължаване на интервала между отделните микции, увеличаване на капацитета на пикочния мехур, намаляване на епизодите на инконтиненция. Модификациите в начина на живот са свързани с избягване на тютюнопушенето, намален прием на кофеин, редукция на стреса, оптимизиране на ежедневния прием на течности и хранителната диета, корекция на BMI, упражнението за трениране на мускулатурата на тазовото дъно.

Фармакологична терапия при СПМ

Антихолинергични медикаменти

Антимускариновите препарати (солифенацин, троспиум хлорид, оксибутинин и др.) са класическо средство

на избор при симптоми на свръхактивен пикочен мехур. Те действат чрез инхибиране на неволевите контракции на детрузора, увеличават обема на пикочния мехур, при който се появява първата спонтанна детрузорна контракция по време на фазата на изпълване, както и капацитета на органа. Въпреки че се разработени селективни по отношение на пикочния мехур медикаменти, при антимускарините се наблюдават атропино-подобни странични ефекти – сухота в устата и/или очите, гастроинтестинални симптоми (най-често констипация), тахикардия, парализа на акомодацията. Контраиндикациите за използване на въпросната фармакологична група включват уринарна ретенция, тясногълна глаукома, миастения гравис, чернодробна увреда. При хронични състояния като СПМ продължителността и придържането към терапията са решаващи с оглед постигането на терапевтични резултати. Въпреки това редица систематични анализи показват преустановяване на лечението с антимускарини в първите 30 дни при 43 до 83% от пациентите. (5)

β3-адренергични агонисти

През 2012 г. mirabegron получава официално одобрение от FDA за лечение на СПМ. (6) Медикаментът представлява мощен селективен активатор на β3 рецептори в пикочния мехур, водещ до релаксация на гладката мускулатура на детрузора по време на фазата на съхранение от цикъла на запълване на пикочния мехур. Използването на медикамента води до увеличаване на капацитета на органа, облекчаване на чувството за неотложност и повишената честота на уриниране. Доказано е, че мирабегрон има сравнително благоприятен профил на нежелани ефекти и по-добра поносимост спрямо антимускарините. Асоциираните странични ефекти обикновено са леко изразени, най-често включват артериална хипертония и назофарингит.

Разглеждайки детайлно понятието за СПМ, се забелязва припокриване със симптомите на съхранение от страна на долните пикочни пътища (СДПП). Очевидно е, че при мъжката популация доброкачествената простатна хиперплазия и СПМ могат да съществуват едновременно при един и същ пациент. При лечението на доброкачествената простатна хиперплазия посредством стандартна α-адренергична блокада или 5α-редуктазен инхибитор може да се наблюдават персистиращи симптоми на съхранение на урина. Рандомизираното, двойно-сляпо, мултицентрично проучване PLUS (7), обхващащо 676 мъже на възраст ≥ 65 години, получаващи терапия с тамсулозин за

подлежаща ДПХ, демонстрира, че добавянето на мирабегрон към лечението намалява средния брой на дневните епизоди на уриниране с приблизително 20% спрямо плацебо. При съответната лекарствена комбинация се съобщава и за клинично значимо увеличение на средното количество отделена урина по време на микция, както и подобрение в индекса, отразяващ честота и неотложност на позивите (TUFS). Според двойно-сляпото, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване MATCH (8) добавянето на мирабегрон към тамсулозин при мъже със симптоми на долните пикочни пътища и СПМ показва превъзходство спрямо плацебо по отношение на намаляване на честотата на уриниране, редуциране на IPSS скората на пациентите, както и клинично значимо подобрение на качеството на живот. В хода на въпросното изследване не са установени сериозни опасения относно задържане на урина или сърдечно-съдови инциденти. Обобщено резултатите подчертават ползата на добавъчната терапия с mirabegron при мъже със СПМ и СДПП, свързани с ДПХ.

В изолирани, правилно подбрани случаи на СПМ се извършват минимално инвазивни хирургични процедури. Сакралната невромодулация е метод, приложим при пациенти, неповлияващи се от консервативна терапия. Системата за невросакрална модулация включва подкожно имплантируем невростимулатор и водещ електрод. Механизмът на действие е свързан с директно повлияване на активността на сакралния плексус с цел подобряване на невралната комуникация между

пикочния мехур и главния мозък, както и постигане на дългосрочен контрол над симптомите на СПМ.

Библиография:

1. American Urological Association (2014). „Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline
2. Consumer Reports Health Best Buy Drugs (June 2010). „Evaluating Prescription Drugs to Treat: Overactive Bladder – Comparing Effectiveness, Safety, and Price“. Archived from the original on September 21, 2013.
3. Gibbs, Ronald S. (2008). Danforth's obstetrics and gynecology (10 ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 890–891.
4. Tikkinen KA, Johnson TM, Tammela TL, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, Auvinen A (March 2010). „Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland“. European Urology. 57 (3): 488–96.
5. Sexton CC, Nott SM, Maroulis C, et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. Int J Clin Pract. 2011; 65 (5): 567–585.
6. Sacco E, Bientinesi R. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. Ther Adv Urol. 2012 Dec; 4 (6): 315–24.
7. Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT, Staskin D, Chapple C, Foley S, Cambronero Santos J, Kristy RM, Choudhury N, Hairston J, Schermer CR. Efficacy and Safety of Mirabegron versus Placebo Add-On Therapy in Men with Overactive Bladder Symptoms Receiving Tamsulosin for Underlying Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Phase 4 Study (PLUS). J Urol. 2020 Jun; 203 (6): 1163–1171.
8. Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O, Jong JJ, Katou D, Sumarsono B, Uno S, Yamaguchi O. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). Eur Urol Focus. 2020 Jul 15; 6 (4):729–737.



Повече пациенти със СПМ* остават на лечение с BETMIGA™, отколкото с антиму斯卡рини¹

Нейната 17-та разходка с коело от гeня, в който започна BETMIGA



Betmiga™
mirabegron

Лечение, което биха продължили да приемате
лечението, което продължава да работи[#]

¹Chapple CR, Nazir J, Hakim Z et al. Eur Urol 2017; 72:389-99

Betmiga таблетки с удължено освобождаване,
съдържащи 25 mg или 50 mg мирабегрон

Терапевтични показания: Симптоматично лечение на неотложност,
повишена честота на уриниране и/или инконтиненция при
неотложност, които може да настъпят при възрастни пациенти
със синдром на свръхактивен пикочен мехур (СПМ).

Притежател на разрешението за употреба: Astellas Pharma Europe
B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Нидерландия. Номер на
разрешението за употреба EU/1/12/809/001 – 018. Дата на последно
одобрение на КХП: 02/04/2019. По лекарско предписание.

Преди да предпишете това лекарство, моля, запознайте се с
пълната Кратка характеристика на продукта, която съдържа цялата
информация за лекарствения продукт. За пълна информация: Астелас
Фарма ЕООД, 1784 София, Бул. „Цариградско шосе“ № 90, Офис сграда
Капитал форт, етаж 11, тел.: 028625372 Подробна информация за този
лекарствен продукт е предоставена в пълната кратка характеристика
на продукта на уебсайта на Европейска агенция по лекарствата:

<https://www.ema.europa.eu/en> и е достъпна при
сканиране на QR кода или на: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/
betmiga-epar-product-information_bg.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betmiga-epar-product-information_bg.pdf)

За допълнителна информация
относно лекарствените продукти
на Астелас, моля изпратете
запитване на адрес: medinfo.hbr@astellas.com



BET_2019_0050_HBR

Нежеланите лекарствени реакции трябва да се докладват.
Съобщавайте за нежелани лекарствени реакции на Astellas
чрез email до: pharmacovigilance_bg@astellas.com, по факс на
+359 (0)2 862 53 77, или се свържете с офиса на Astellas локално.
От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка
подозирана нежелана реакция чрез национална система за
съобщаване, Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян
Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

* СПМ - свръхактивен пикочен мехур

Тадалафил – една таблетка за еректилна дисфункция и доброкачествена хиперплазия на простатната жлеза

Г. Деримачковски

Отделение по урология, МБАЛ „Света София“, София

Еректилната дисфункция (ЕД) се определя като персистираща невъзможност за постигане или задържане на ерекция, която да е достатъчна за задоволителен полов контакт. Счита се, че около 5-20% от мъжете в световен мащаб страдат от ЕД в някакъв етап от живота си. По отношение на своята патогенеза ЕД може да се дължи на съдови, неврогенни, анатомични, хормонални, медикаментозни, както и на психогенни причини.

В терапевтичен план на първо място се прилага лечение и контрол на етиологичните фактори и промени в начина на живот. Основната група медикаменти, които се използват за лечение на ЕД са 5-фосфодиестеразните инхибитори (PDE5 инхибитори): силденафил, варденафил и тадалафил.

Тадалафил има висока степен на ефективност при сравнително добър профил на безопасност. Ефективността му не се влияе от прием на мазна храна, като резорбцията и максималната му плазмена концентрация остават непроменени. Тадалафил има плазмен полуживот от 17,5 часа, което позволява действие до 36 часа – „уикенд хапче“. В дозировка от 5 мг дневно той значително подобрява симптомите от долните пикочни пътища (СДПП), причинени от доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) при мъже над 50 години.

Ключови думи: еректилна дисфункция, 5-фосфодиестеразни инхибитори, тадалафил

Според EAU (Европейската асоциация по урология) еректилната дисфункция (ЕД) е невъзможност да се постигне или задържи достатъчна ерекция за осъществяване на задоволителен полов контакт. В патогенетичния ѝ механизъм се включват съдови, неврогенни, хормонални, медикаментозни, психогенни и други причини. Рискови фактори за заболяването са: захарният диабет, артериалната хипертония, метаболитният синдром, липсата на физическа активност, тютюнопушенето, затлъстяването и др. (1-3)

Епидемиология

Честотата на заболяването според някои проучвания, каквото е Massachusetts Male Aging Study (MMAS) (4), е до 52% при мъже между 40-70-годишна възраст в различна степен, както следва: минимална степен – при 17,2%, средна степен – при 25,6%, и тежка степен – при 9,6%.

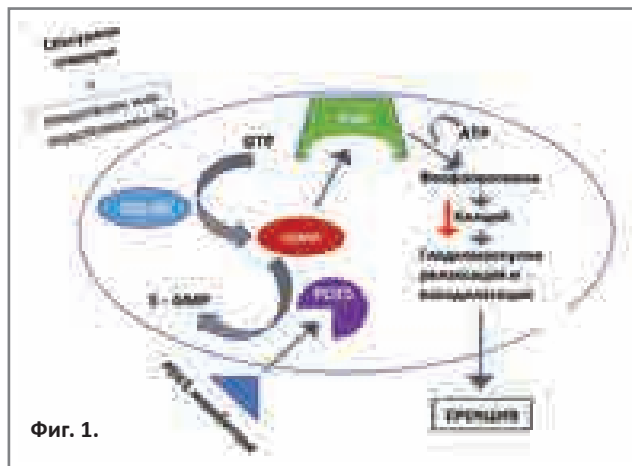
Според други епидемиологични проучвания еректилната дисфункция при мъжете над 50 години доста по-често се проявява заедно със симптомите на долните пикочни пътища и доброкачествената простатна хиперплазия. (5)

Физиология на ерекцията

След сексуална стимулация от нервните окончания на парасимпатиковата част на вегетативната нервна система и от ендотелиума на пенилните артерии и кавернозни тела се отделя азотен оксид (NO). Той предизвиква релаксация на гладкомускулните клетки на кавернозните тела в пениса, настъпва дилатация на същите и увеличен приток на кръв в пениса, а с това и пенилна ерекция.

Подробният механизъм и физиологията на пенилната ерекция са показани на фиг. 1.

Диагнозата ЕД се поставя в урологичен кабинет след подробно снета анамнеза от пациента. За по-точно установяване на тежестта на заболяването се използват и стандартизирани въпросници, какъвто е Международният индекс за еректилна функция (International Index of Erectile Function – IIEF). След подробно снета анамнеза са необходими физикален преглед и допълнителни лабораторни изследвания, последвани от инструментални изследвания (ехография с доплер диагностика, тест за ригидност и други).



Фиг. 1.

Патофизиология на еректилната дисфункция:

1. Нарушена инервация;
2. Нарушена циркулация.

Според Европейската асоциация по урология причините за ЕД могат да бъдат органични, психогенни или смесени.

Етиологични и патогенетични фактори, които могат да причинят ЕД:

1. Нарушена инервация:
 - дегенеративни заболявания;
 - исхемични мозъчни заболявания;
 - травми на гръбначния стълб;
 - полиневропатия (диабетна, алкохолна).
2. Съдови причини, нарушаващи циркулацията на пениса:
 - артериална хипертония;
 - захарен диабет;
 - тютюнопушене;
 - метаболитен синдром с наднормено тегло.

3. Болест на Peyronie и други заболявания на пениса.
4. Ендокринни заболявания с промяна на хормоналния статус.
5. Психогенни причини (хроничен стрес, Burnout синдром).
6. Прием на медикаменти (антиандрогенни, LHRH, химиотерапевтици).
7. Травматични увреждания, включително и ятрогенни (травми, радикална простатектомия, фрактура на пениса).
8. Лъчетерапия (малък таз).

Лечение на ЕД

Етиологичната терапия при пациенти с ЕД включва терапия на артериалната хипертония, на захарния диабет, на полиневропатията, лечение и контрол на психични състояния, довели до ЕД, лечение на ендокринни заболявания и метаболитен синдром, на травмите и посттравматичната ЕД, промяна на начина на живот със спиране на тютюнопушенето, намаляване на телесното тегло и стресовите фактори. Европейската асоциация по урология (EUA) предлага три линии на терапия при пациенти с ЕД. Първа линия на лечение включва медикаментозна терапия, вакуум помпи и локална

терапия с простагландини; втора терапевтична линия използва интракавернозно инжектиране на простагландини; третата – поставяне на пенис протеза.

Медикаментозна терапия за ЕД

Както вече споменахме, според EUA медикаментозната терапия е първа линия на лечение при пациенти с ЕД. Основната група лекарства са 5-фосфодиестеразните инхибитори (PDE-5i). Тази група медикаменти блокира 5-фосфодиестеразата. Блокирането ѝ увеличава концентрацията на цикличния гуанозинмонофосфат (cGMP), като възпрепятства превръщането на цикличния гуанозинмонофосфат в 5-гуанозинмонофосфат. Високата концентрация на цикличен гуанозинмонофосфат води до намаляване на интрацитоплазмената концентрация на калциеви йони, а оттам – до мускулна релаксация и вазодилатация, съответно до ерекция (фиг.1).

На таблиците са показани основните представители на тази терапевтична група, показанията, предимствата и разликите помежду им.

Таблица 1. Фармакокинетика на различните видове PDE5i, според Европейската асоциация по урология

Показатели	Sildenafil, 100 mg	Tadalafil, 20 mg	Vardenafil, 20 mg	Avanafil, 200mg
C _{max}	560 µg/L	378 µg/L	18,7 µg/L	5.2 µg/L
T _{max} (median)	0,8-1 часа	2 часа	0,9 часа	0,5-0,75 часа
T _{1/2}	2,6-3,7 часа	17,5 часа	3,9 часа	6-17 часа
Свързване с протеини	96%	94%	94%	99%
Бионаличност	41%	NA	15%	8-10%

C_{max} – максимална плазмена концентрация; T_{max} – време за максимална плазмена концентрация; T_{1/2} – плазмен полуживот

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции при прием на PDE5i, според Европейската асоциация по урология

Нежелани реакции	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil
Главоболие	12,8%	14,5%	16%	9,3%
Зачервяване	10,4%	4,1%	12%	3,7%
Гадене	4,6%	12,3%	4%	много рядко
Запушване на носа	1,1%	4,3%	10%	1,9%
Замаяност	1,2%	2,3%	2%	0,6%
Зрителни нарушения	1,9%		<2%	0 %
Болки в гърба		6,5%		<2%
Мускулни болки		5,7%		<2%

Таблица 3. Характеристики на различните видове PDE5i

	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
Дози	25, 50 и 100 mg	5, 10, 20 mg дневна доза: 5 mg (при нужда 10 mg)	5, 10 и 20 mg
Начало на действието (след прием)	30-60 мин. *, 1 ч. преди сексуална активност (СА)	30 мин. **, поне 30 мин. преди СА	30 мин., 25 до 60 мин. преди СА
Взаимодействие с храна	Ефективността се редуцира след обилна или мазна храна поради забавена резорбция	Не се влияе от храна	Ефективността се редуцира след обилна или мазна храна поради забавена резорбция
Продължителност на действието	До 12 часа	До 36 часа	До 12 часа
Лечение на СДПП		Да***	

*Ефектът може да настъпи на 120-ата минута след приема; **Тадалафил показва значителни ефекти от 16-та минута до 36-ти час след прием; ***Тадалафил подобрява симптомите на долните пикочни пътища при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия; СДПП – симптоми от страна на долните пикочни пътища

Противопоказания за започване и прилагане на PDE-5 инхибитори са пациенти след миокарден инфаркт, с аритмия, хипотония под 90/50, хипертония 170/100, сърдечна недостатъчност и мозъчен инсулт.

Лекарствените взаимодействия, които налагат изключване на терапията с PDE5i, са прием на нитрати, антихипертензивни и алфа-блокери за лечение на ДПХ. Всички тези групи медикаменти, заедно с PDE5i, биха могли да предизвикат артериална хипотония и колапс.

Въпреки че патофизиологията на ЕД и СДПП не е напълно изяснена, има четири описани в литературата хипотези, които обясняват общите им патофизиологични механизми (McVary, 2005; Pohnholzer and Madersbacher, 2007; Kohler and McVary, 2009; Gacci *et al.* 2011).

Първата хипотеза е, че е нарушена активността на нитро-оксид синтазата (NOS) в ендотелиума в малкия таз, включително в простатата, пикочния мехур и пениса. Според втората хипотеза повишената активност на Rho-киназата резултира в намаляване на гладкомускулната релаксация, следователно – в повишено съпротивление на изхода на пикочния мехур и нарушена ерекция. Третата хипотеза се базира на автономната хиперактивност с простатно уголемяване и ЕД. И четвъртата хипотеза акцентира върху атеросклеротичните промени и исхемията в малкия таз.

Къде се позиционира тадалафил като избор на лечение на СДПП при пациенти над 50 години с ДПХ е показано на фиг. 2.



McVary и колектив (McVary *et al.* 2007) публикуват резултати от двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с тадалафил 5, 10 и 20 мг при пациенти със СДПП и ЕД. При групите с тадалафил е демонстрирано значително подобрене на симптомите по IPSS, съответно подобрене по стандартизирания въпросник за ЕД IIEF, в сравнение с плацебо групата. Проучването не установява промяна в максималния уринен дебит (Qmax) и остатъчната урина (PVR) (10).

Изводи

1. Еректилната дисфункция е заболяване с полиетиологична генеза и множество патофизиологични нарушения, което засяга в по-голям процент мъже над 45-50-годишна възраст.
2. Основната група лекарства, които се използват за ЕД и са първа линия за лечение, според Европейската асоциация по урология, са PDE-5 инхибиторите.
3. Тадалафил има висока степен на ефективност при сравнително добър профил на безопасност.
4. Ефективността на тадалафил не се влияе от прием на мазна храна, като резорбцията и максималната му плазмена концентрация остават непроменени.
5. Тадалафил има плазмен полуживот от 17,5 часа, което позволява действие до 36 часа – „уикенд хапче“.
6. Тадалафил в дозировка от 5 мг дневно значително подобрява симптомите от долните пикочни пътища (СДПП), причинени от доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) при мъже над 50 години.

Библиография:

1. Besiroglu, H., *et al.* The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* 2015 12 (6):1309.
2. Buvat, J., *et al.* Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 2010. 7: 1627.
3. Jackson, G., *et al.* Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med*, 2010. 7: 1608.
4. Feldman, H.A., *et al.* Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994. 151: 54.
5. Seftel, A.D., *et al.* Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract*, 2013. 67: 32.
6. McVary, K. (2005) Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 47: 838–845.
7. Pohnholzer, A. and Madersbacher, S. (2007) Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment. *Int J Impot Res* 19: 544–550.
8. Kohler, T. and McVary, K. (2009) The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol* 55: 38–48.
9. Gacci, M., Eardley, I., Giuliano, F., Hatzichristou, D., Kaplan, S., Maggi, M. *et al.* (2011) Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 60: 809–825.
10. McVary, K., Roehrborn, C., Kaminetsky, J., Auerbach, S., Wachs, B., Young, J. *et al.* (2007b) Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 177: 1401–1407.

TADILECTO®

Филмирани таблетки
5mg, 10mg, 20mg

tadalafil

Бъди
винаги
готов!

Име на лекарствения продукт: Тадилекто 5 mg, 10mg, 20 mg филмирани таблетки.

Терапевтични показания: Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже.

5 mg: Лечение на признаците и симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата при възрастни мъже.

Дозировка и начин на приложение: При доброкачествена хиперплазия на простатата при възрастни мъже, препоръчителната доза е 5 mg приемана приблизително по едно и също време всеки ден, със или без храна. При еректилна дисфункция при възрастни мъже, препоръчителната доза е 10 mg, приета преди очакваната сексуална активност, със или без храна. Тадалафил 10 mg и 20 mg е предназначен за употреба преди очаквана сексуална активност и не се препоръчва за продължителна ежедневна употреба.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Тадалафил не трябва да се прилага на мъже със сърдечни заболявания, при които сексуалната активност не е препоръчителна. Тадалафил е противопоказан при пациенти със загуба на зрението на едното око, в резултат на не-артериална антериорна исхемична очна невропатия (NAION).

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: Преди да се започне каквото и да е лечение на еректилна дисфункция, лекарите трябва да преценят сърдечносъдовия статус на техните пациенти, тъй като има известна степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Пациентите, които са имали ерекция, продължила 4 часа или повече, трябва да потърсят незабавно лекарска помощ. Тадалафил трябва да се използва с внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса или при пациенти със заболявания, които могат да създадат предразположение към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия). Тадилекто не е показан за употреба при жени.

Ефекти на тадалафил върху други лекарствени продукти: Нитрати: потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Едновременното прилагане на доксазозин (4 и 8 mg дневно) и тадалафил (дневна доза от 5 mg и 20 mg като еднократна доза) засилва антихипертензивния ефект на този алфа-блокатор в значима степен. Едновременната употреба на риоцигуат с PDE5 инхибитори, включително тадалафил, е противопоказана. Тадалафил трябва да се прилага внимателно едновременно с инхибитори на 5-алфа редуктазата (5-ARIs).

Нежелани лекарствени реакции: Главоболие, зачервяване, назална конгестия, болка в гърба, миалгия, болка в крайник, диспепсия.

Дата на последна одобрена КХП: януари 2021г.

Начин на отпускане: По лекарско предписание
24-часов телефон за лекарствена безопасност: 02 96234 50

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



www.vinagigotov.com



Партньорът, на който
може да се доверите.

Нов поглед към инфекциите на пикочните пътища

С. Рангелов

Отделение по урология и андрология, МБАЛ „ВИТА“, София

Понятието инфекции на пикочните пътища (ИПП) се разбира като присъствие на някои микроорганизми в пикочните пътища, които обикновено са стерилни. Традиционно ИПП се разделят в зависимост от местоположението на инфекциозния и възпалителен процес – в пикочния мехур (цистит), бъбреците (пиелонефрит) или само в урината (бактериурия), както и от наличието или отсъствието на клинични прояви (симптоматични и безсимптомни ИПП). Най-важните причинители на неусложнените ИПП остават *Escherichia coli*, открита в приблизително 80% от случаите, и *Staphylococcus saprophyticus*, която причинява развитието на още 15%. Много по-малко неусложнени ИПП причиняват *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Proteus spp.*, както и *Enterococci*. Що се отнася до сложните ИПП, причината за тяхното развитие често са бактерии, които са изключително редки при неусложнени форми – като *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, както и стрептококи от група В. Преди да се пристъпи към лечение на ИПП, е необходимо да се спрем на въпроса за резистентността на патогенните микроорганизми към антибактериалните лекарства. Според препоръките на Европейската асоциация по урология (EAU) и Американското общество по инфекциозни болести (IDSA) котримоксазолът е първият избор при лечението на неусложнен остър цистит, но в региони, където резистентността към него надвишава 15-20% (включително България), лечението трябва да започне с лекарства от групата на флуорохинолоните.

Ключови думи: инфекции на пикочните пътища, диагностика, лечение

Въпреки успехите, постигнати през последните години в диагностиката и лечението, инфекциите на пикочните пътища (ИПП) продължават да бъдат една от най-важните теми на съвременната урология и медицината като цяло.

За да разберем този проблем, достатъчно е да се запознаем с епидемиологията на ИПП. Според данните, получени в САЩ, ИПП ежегодно водят до 7 милиона посещения при лекари и повече от 1 милион спешни повиквания. Тази група заболявания е лидер сред вътреболничните инфекции, като представлява около 40% от общия им брой. Предвид тези показатели не е изненадващо, че повече от 2 милиарда долара се изразходват в Съединените щати годишно за лечение на ИПП. Разпространението на ИПП в България е около 1000 случая на 100 000 население годишно.

Понятието ИПП се разбира като присъствие на някои микроорганизми в пикочните пътища, които обикновено са стерилни. Традиционно ИПП се разделят в зависимост от местоположението на инфекциозния и възпалителен процес – в пикочния мехур (цистит), бъбреците (пиелонефрит) или само в урината (бактериурия), както и от наличието или отсъствието на кли-

нични прояви (симптоматични и безсимптомни ИПП). При някои пациенти с развитие на ИПП с нормални пикочни пътища заболяването се счита за неусложнено, докато ако пациентът има функционални или структурни аномалии, ИПП се считат за усложнени (вродени малформации, заболявания на пикочно-половата система, камъни, поставени по някаква причина катетри или стентове и др.). Под асимптоматична бактериурия се разбира откриването на високо съдържание на бактерии в урината при липса на каквито и да било клинични признаци на заболяването. Диагнозата на повтарящи се ИПП се установява в случай на развитие на 3 или повече епизода в рамките на 12 месеца. Връщайки се към епидемиологията на ИПП, първо трябва да се отбележи, че тази група заболявания засяга значително по-често жените (приблизително два пъти) (1), а при деца под 6-годишна възраст това съотношение на половете е още по-голямо – 3:1. (6) Преди да навърши 24 години, една от три жени има поне един епизод на ИПП, а по време на живота 40 до 50% от цялото женско население срещат този проблем. Рискът от ИПП се повишава при пациенти, които често сменят сексуални партньори; при тези, които използват

гелове или вагинални диафрагми за контрацепция, както и при бременни жени.

Епидемиологичните проучвания разкриха и редица други популации, изложени на риск от развитие на ИПП, включително възрастни хора, пациенти с увреждания на гръбначния мозък, захарен диабет, множествена склероза или СПИН, както и хора с вродени малформации на пикочно-половата система. Във всички тези групи има нарушения в притока на урина, увреждане на имунната система или комбинация от тези фактори, които са ключови в патогенезата на развитието на сложен ИПП и които ще бъдат разгледани по-долу.

Най-важните причинители на неусложнените ИПП остават *Escherichia coli*, открита в приблизително 80% от случаите, и *Staphylococcus saprophyticus*, която причинява развитието на още 15%. Много по-малко неусложнени ИПП причиняват *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Proteus spp.*, както и *Enterococci*. Що се отнася до сложните ИПП, причината за тяхното развитие често са бактерии, които са изключително редки при неусложнени форми – *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, както и стрептококи от група В. Освен това, при усложнени ИПП често се откриват смесени инфекции.

В патогенезата на ИПП ключова роля играе взаимодействието на фактори, свързани с пациента и патогена. Първата група включва гореспоменатите нарушения на оттока на урина, причинени от вродени аномалии, камъни, доброкачествена простатна хиперплазия, уретрални стриктури, неврологични заболявания и др., както и увреждане на имунната система, което се случва например при болни със СПИН, пациенти след трансплантация и други групи. От голямо значение за развитието на сложен ИПП са чужди тела, разположени в пикочните пътища, катетри и стентове, които са колонизирани от патогенни микроорганизми, допринасящи за развитието на инфекциозен и възпалителен процес. Наследствената склонност към развитието на повтарящи се ИПП, показана в няколко проучвания, може да се обясни със структурните особености на уротела, но този въпрос не е проучен напълно.

Сред най-добре проучените фактори, свързани с патогенните причинители, са адхезионните молекули на *E. coli*. Повечето от тези бактерии имат вирусни адхезивни органели, наречени фимбрии, антиген F или пили. Показано е, че адхезионната молекула FimH, разположена в краищата на фимбриите, директно взаимодейства с уротелните рецептори и това допринася за нейното колонизиране с последващо развитие на ИПП. (20) Съществуват и други бактерии, които имат

различни и ненапълно разбрани механизми на адхезия към уротела. Важен фактор в патогенезата на инфекциите, причинени от *Proteus mirabilis*, е способността на уропатогенните щамове на последния да произвеждат уреазен ензим, който разгражда уреята до амониак и въглероден диоксид и води до алкализирание на урината. Последното не само помага за поддържане на инфекциозния процес, но често води до образуването на струвитни камъни.

Трябва да се отбележи, че бактериалните агенти са значително по-важни за развитието на неусложнени ИПП, докато при сложни форми на заболяването на преден план излизат фактори, свързани с пациента.

Диагнозата на ИПП се основава на клиничната картина и анамнеза. Ако има характерна клинична картина на остър неусложнен цистит при жени (дизурия, засилено уриниране, спешно уриниране), по-нататъшното изследване се счита за неподходящо и лечението може да започне незабавно. В същото време при мъжете, както и при наличие на симптоми, показващи усложнен ход или възможност за наличие на други заболявания, е необходимо допълнително изследване. Във всички случаи на ИПП при жените трябва да се установи наличието на вагинален секрет, тъй като този симптом много рядко се среща с цистит и е характерен за вагинит.

Най-важните клинични признаци на остър пиелонефрит са висока температура, слабост и болка в лумбалната област. Често пациентите отбелязват и наличието на дизурични явления, индиректно показващи възходящия характер на разпространението на инфекциозния агент. Важно е да се определи последователността на появата на симптомите във времето, тъй като в случаите, когато първата проява на болестта е била болка, има голяма вероятност от наличие на потенциално опасен и изискващ спешна намеса обструктивен пиелонефрит.

Във всички случаи, с изключение на клинично типични епизоди на остър неусложнен цистит при жените, е необходимо да се извърши общ тест за урина, както и урокултура на урината с изследване на чувствителността на идентифицираните микроорганизми към антибактериални лекарства. При пациенти със съмнение за обструктивен пиелонефрит, както и при липса на ефект от предписаната терапия, е необходимо ултразвуково изследване. Ултразвуковото сканиране е показано за всички мъже с клинични признаци на ИПП.

Преди да се пристъпи към лечение на ИПП, е необходимо да се спрем на въпроса за резистентността на

патогенните микроорганизми към антибактериалните лекарства. Като се има предвид, че лечението на ИПП почти във всички случаи с неусложнен цистит започва емпирично, антибиотичната терапия има несъмнено изключително емпиричен характер. През последните две десетилетия в цял свят се забелязва значително увеличение на броя на ИПП с резистентни патогенни щамове. Традиционно резистентността се счита за висока и показва необходимостта да се откаже употребата на лекарство, ако броят на патогените, резистентни към неговото действие, надвишава 15-20%. Според проучвания подобно ниво на резистентност в Северна Америка и Европа е постигнато в случаи на ампицилин и котримоксазол, които дълго време се считаха за първата линия на лечение на ИПП. В същото време резистентността към флуорохинолони и нитрофурантоин продължава да е сравнително ниска.

Продължителността на лечението се определя от формата на заболяването. При неусложнен цистит е достатъчен тридневен курс, докато при пиелонефрит и усложнена ИПП продължителността на антибиотичната терапия трябва да бъде най-малко 7-14 дни, а при тежки форми на заболяването трябва да се започне с парентерално приложение на лекарства.

Според препоръките на Европейската асоциация по урология (EAU) и Американското общество по инфекциозни болести (IDSA) котримоксазолът е първият избор при лечението на неусложнен остър цистит, но в региони, където резистентността към него надвишава 15-20% (включително България), лечението трябва да започне с лекарства от групата на флуорохинолоните. Алтернативни лекарства, ефективността на които е по-ниска от горните, са нитрофурантоин и фосфомицин. Лечението на острия пиелонефрит с лека до умерена тежест също трябва да започне с орални флуорохинолони, а за по-тежък ход на заболяването е необходима парентерална терапия (комбинация от аминокликозиди и пеницилини или флуорохинолони), последвана от перорални флуорохинолони.

Флуорохинолоните в момента са по-голямата част от случаите на избор при лечението на ИПП. Механизмът на действие на лекарствата от тази група е свързан с инхибиране на ензима ДНК гираза (топоизомераза II), което нарушава процеса на копиране на ДНК и води до смъртта на бактериите. Повечето съвременни лекарства от групата на флуорохинолоните имат широк спектър от антибактериални ефекти спрямо повечето грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми, както и хламидия, микоплазма и уреоплазма.

При лечението на ИПП най-широко се използват норфлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин. Също така според тази индикация ломефлоксацин, гатифлоксацин, еноксацин и офлоксацин са одобрени за употреба. Когато ципрофлоксацин, гатифлоксацин и левофлоксацин се използват при тежък пиелонефрит, лечението може да започне с парентералната форма, последвана от перорално приложение.

Повечето от нежеланите реакции, които са резултат от приемането на лекарства от групата на флуорохинолоните, са леки и включват разстройства на стомашно-чревния тракт, както и много по-рядко срещани лезии на кожата и централната нервна система. Когато спре приемът на лекарствата, страничните ефекти обикновено изчезват. Норфлоксацин заслужава специално внимание, тъй като беше първото лекарство от групата на флуорохинолоните, появили се на пазара през 1984 г. Въпреки дългия период на употреба той продължава да бъде много популярен както за профилактиката, така и при лечението на ИПП.

Норфлоксацин е високоефективен срещу грам-отрицателни микроорганизми, които са причина за развитието на огромната част от случаите на ИПП. Още първите проучвания на този медикамент показаха, че той превъзхожда ефективността на много антибиотици (например цефадроксил), традиционно използвани в лечението на ИПП. Норфлоксацин се използва широко и в случаите на продължително лечение на ИПП, което е свързано с неговата добра поносимост. В САЩ това лекарство се препоръчва за независима употреба от жени със симптоми на остър цистит, което показва безопасността на лекарството.

Както бе споменато по-горе, традиционните лекарства за лечение на ИПП (котримоксазол, амоксицилин, нитрофурантоин, цефалексин) вече са загубили водещото си положение спрямо флуорохинолоните, но в някои случаи те все още могат да се използват. В светлината на повишената резистентност към котримоксазол трябва да се отбележи, че нитрофурантоинът продължава да бъде високоефективен при лечението на остър цистит (когато се използва, продължителността на лечението трябва да бъде най-малко 7 дни).

Чувствителността на патогенните щамове при ИПП към комбинацията на амоксицилин с клавуланова киселина също е висока, обаче такива лекарства са сравнително скъпи. И накрая, удобно свойство на фосфомицин е възможността за единична доза, но ефективността на това лекарство е по-ниска от тази на флуорохинолоните и традиционните средства.

Тежестта на заболяването се установява въз основа на клинични и лабораторни данни. Като беше посочено по-рано, продължителността на лечението на острия пиелонефрит в повечето случаи е най-малко 7-14 дни. Трябва също така да се подчертае още веднъж, че при наличието на обструкция и нарушен отток на урината от бъбрека първата и най-важна стъпка в лечението на остър пиелонефрит е елиминирането на обструкцията, постигнато чрез нефростомия или поставяне на уретерален стент.

При лечението на бременни жени се дава предпочитание на b-лактамните препарати (амоксацилин с клавуланова киселина или цефалексин за остър цистит и цефтриаксон за остър пиелонефрит). В случаи на непоносимост към лекарства от тази група е възможно да се предпишат нитрофурантоин, фосфомицин или котримоксазол. Трябва да се отбележи, че последният е противопоказан през първия триместър на бременността.

Значителен интерес е фокусиран върху проблема с повтарящи се ИПП при жени, който се наблюдава при 20% от пациентите, които някога са страдали от остър цистит. В 90% от случаите повтарящите се ИПП се дължат на реинфекция и в 10% те са истински рецидив. Този проблем има силно изразено отрицателно въздействие върху качеството на живот на пациентите и води до значителни разходи за лечение.

Основният фокус при лечението на пациенти с повтарящи се ИПП е предотвратяването на рецидив. В първия етап е необходимо да се елиминират възможните рискови фактори, обсъдени по-горе, особено контрацепцията с използване на гелове и вагинални диафрагми. Изследвана е и възможността за прилагане на натурални продукти, предимно сок от червена боровинка. Въпреки факта, че според едно от проучванията сред пациентите, приемащи сок от червена боровинка, има леко намаление на честотата на рецидивите, според повечето експерти понастоящем подобна профилактика не може да се счита за научно обоснована. Следващата стъпка е назначаването на превантивна антибактериална терапия. Най-често се използва продължителна терапия с ниски дози лекарства и посткоитална профилактична терапия. Последната е необходима, ако има ясна връзка между развитието на епизоди с ИПП и сексуалната активност на болните. Продължителността на терапията обикновено е от 6 до 12 месеца, но в някои случаи може да бъде удължена до 2-5 години. По време на профилактичния прием на лекарства честотата на епизодите с ИПП намалява с

90-95%, но до 50% от жените съобщават за повторни епизоди през първите 3 месеца след прекратяването на това лечение.

Обещаваща посока е използването на имунизация при пациенти с рецидивиращ ИПП. Като ваксина е възможно да се използват мъртви патогени или техните елементи, предимно адхезивни молекули, които се прилагат орално и вагинално. Няколко проучвания показват, че подобна ваксинация може да намали честотата на УТИ епизоди, но ефектът ѝ все още е по-нисък от антибактериалната профилактика, следователно трябва да се отбележи, че въпреки постигнатите успехи този метод продължава да се изучава.

Проблемът с ИПП при възрастни хора (хора на възраст над 65 години) във връзка с редица характеристики, свързани с клиничния курс, диагнозата и лечението, заслужава специално внимание.

Като цяло ИПП са втората най-често срещана форма на инфекциозно заболяване в тази група, отстъпвайки само на респираторните инфекции. Рискът от развитие на ИПП се увеличава при възрастните хора, които са с голям брой съпътстващи заболявания, както и при жените с катетри и уринарна инконтиненция. В етиологичната структура на ИПП при възрастните хора *E. coli* играе много по-малка роля (<50%) в сравнение с по-младата популация; в същото време грам-положителните патогени, предимно ентерококи, са много по-чести. В много случаи има смесена инфекция. Очевидно е, че при възрастните хора е много по-вероятно да се появят усложняващи фактори, а именно заболявания, които водят до нарушен дебит на урината, поради което се явяват значително по-голям брой ИПП.

Изключително важна характеристика на диагнозата ИПП при възрастни хора е, че откриването на пиурия и бактериурия не е достатъчно за установяване на диагноза. Много от тях съобщават за нарушения на уринирането, причинени от неинфекциозни фактори (например доброкачествена хиперплазия на простатата) и затова във всички случаи, особено при наличие на атипични прояви (делириум, болка), преди да се установи диагноза ИПП, е необходимо да се изключи наличието на потенциално по-сериозни заболявания (предимно неврологични и кардиологични).

Лечението на ИПП при възрастни хора е по-дълго, отколкото при по-млади пациенти и трябва да бъде поне 10 дни при жените и 14 дни при мъжете. Най-предпочитаните лекарства са флуорохинолоните, чието предназначение е особено оправдано при мъжете поради доброто проникване в тъканта на простатата. Същест-

вено обстоятелство е, че при пациенти в напреднала възраст безсимптомната бактериурия не е показание за лечение.

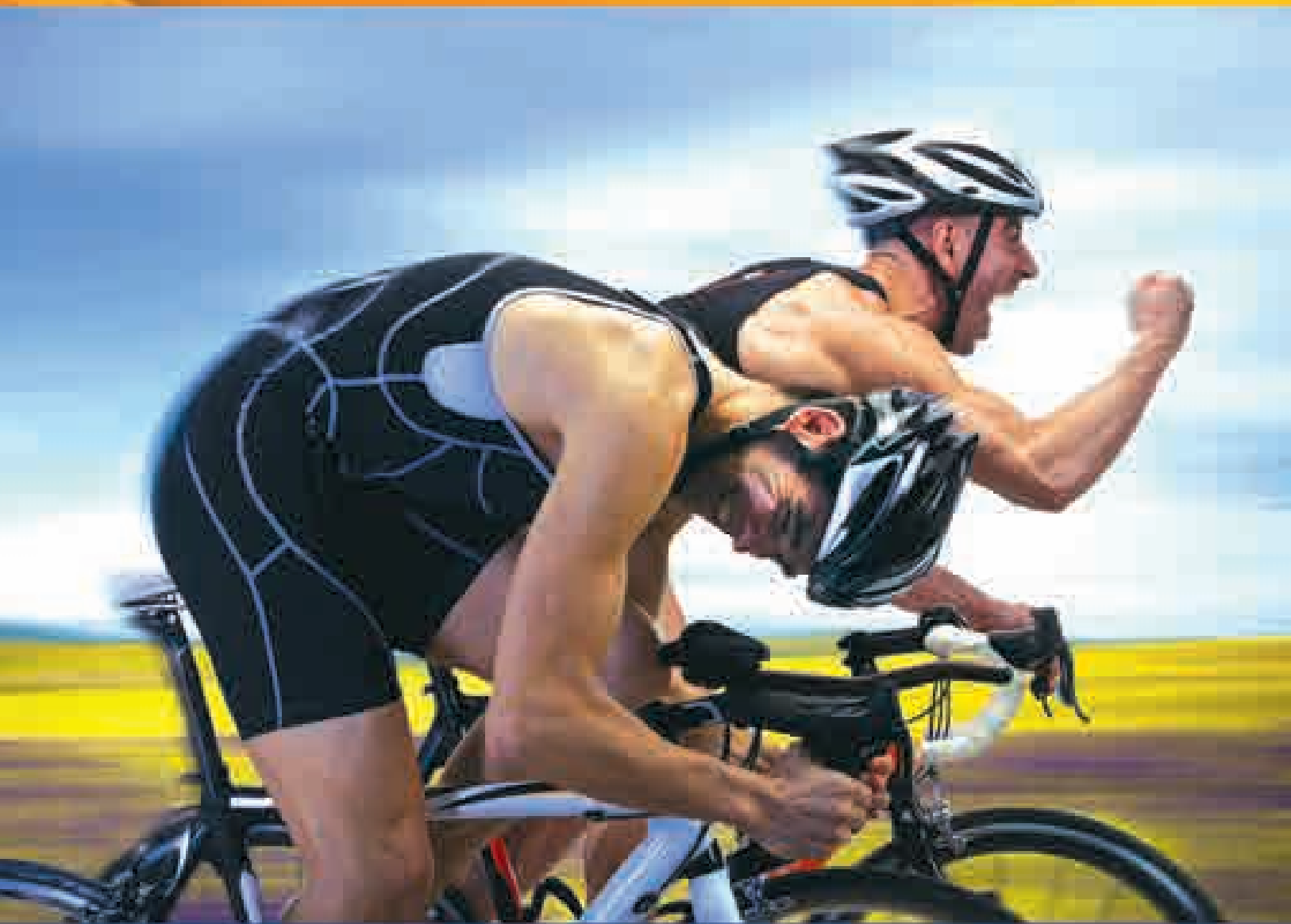
Въпреки значителните усилия, насочени към изучаване на етиологията, патогенезата, диагностиката, профилактиката и лечението на ИПП, тази група заболявания продължава да бъде изключително належащ проблем. Макар спектърът на патогените да е относително постоянен, в световен мащаб се наблюдава увеличаване на резистентността към традиционните лекарства за лечение на ИПП. В тази връзка препаратите от групата на флуорохинолоните, сред които норфлоксацин, излязоха на преден план при лечението на ИПП. Въпреки продължителната употреба, те остават важни както за лечението, така и за превенцията.

Библиография:

- Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. *Vital Health Stat* 13. 1999; 143: 1–39.
- Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 113 (1A): 15–45.
- Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 1999; 11: 247–251.
- Gonzalez CM, Schaeffer AJ. Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new, and what works. *World J Urol*. 1999; 17: 372–382.
- Winberg J, Bergström T, Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution: recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int Suppl*. 1975; 3 (suppl): S101–S106.
- Foxman B, Barlow R, d'Arcy H, et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*. 2000; 10: 509–515.
- Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 1–12.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts DL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000; 182: 1177–1182.
- Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection. I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health*. 1985; 75: 1308–1313.
- Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol*. 1996; 144: 512–520.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 113 (1A): 55–135.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1328–1334.
- Hooton TM. Practice guidelines for urinary tract infections in the era of managed care. *Int J Antimicrob Agents*. 1999; 11: 241–245.
- Munoz P, Llancaqueo A, Rodríguez-Creixems M, et al. Group B streptococcus bacteremia in nonpregnant adults. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 213–216.
- Smith PW, Seip CW, Schaefer SC, Bell–Dixon C. Microbiologic survey of long-term care facilities. *Am J Infect Control*. 2000; 28: 8–13.
- Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002; 168: 2351–2358.
- Пытель Ю.А., Золотарев И.И.. Неотложная урология. М.: Медицина, 1985.
- Schaeffer AJ, Rajan N, Cao Q, et al. Host pathogenesis in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17: 245–251.
- Guyer D. M., Gunther N. W., 4th and Mobley, H. L.: Secreted proteins and other features specific to uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2001; 183 (suppl.): S32–S35.
- Saint S, Scholes D, Fihn SD, Farrell RG, Stamm WE. The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women. *Am J Med*. 1999; 106: 636–641.
- Komaroff AL, Pass TM, McCue JD, Cohen AB, Hendricks TM, Friedland G. Management strategies for urinary and vaginal infections. *Arch Intern Med*. 1978; 138: 1069–1073.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis*. 1999; 29: 745–758.
- Wright SW, Wrenn KD, Haynes ML. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary coliform isolates. *J Gen Intern Med*. 1999; 14: 606–609.
- Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 89–94.
- Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и соавт. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II. *Урология* 2004; №2: 13–17.
- Gobernado M, Valdes L, Alos JL, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioterap*. 2007; 20: 68–76.
- Naber K. G., Bergman, B., Bishop, M. C., et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol*. 2001; 40: 576–588.
- Nickel JK. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 – modern management. *J Urol*. 2005; 173: 27–32.
- Bertino J, Fish D. The safety profile of fluoroquinolones. *Clin Ther*. 2000; 22: 798–817.
- Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46: 223–228.
- Miano L, Goldoni S, Tubaro A, et al. Review of norfloxacin lower urinary tract infections. *Eur Urol*. 1990; 17(suppl 1): 13–18.
- Sandberg T, Englund G, Lincoln K, Nilsson LG. Randomised double-blind study of norfloxacin and cefadroxil in the treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9: 317–323.
- Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999; 161: 207–211.
- Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11: 551–581.
- Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin trometamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*. 1997; 53: 637–656.
- Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician*. 2000; 61: 713–721.
- Nicolle LE. Urinary tract infections: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med*. 2002; 113(1A): 35S–44S.
- Kontiohari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322: 1571.
- Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, Xing Y, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol*. 1997; 157: 2049–2052.
- Roberts JA, Kaack MB, Langermann S. FIMCH vaccine against a pyelonephritic *E. coli*. *J Urol*. 2001; 165 (suppl.): 6 (abstract 27)
- Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryger JW, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis*. 2001; 183 (suppl.): S81–S83.
- Ruben FL, Dearwater ST, Norden CW. Clinical infections in the noninstitutionalized geriatric age group: methods utilized and incidence of infections. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 145–157.
- Nicolle LE. Urinary infections in the elderly: symptomatic or asymptomatic? *Int J Antimicrob Agents*. 1999; 11: 265–268.
- Hamilton-Miller JMT. Issues in urinary tract infections in the elderly. *World J Urol*. 1999; 17: 396–401.
- Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, Fingold S. Pyuria among chronically incontinent but otherwise asymptomatic nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 44: 420–423.
- Tzias V, Dantas AS, Petrikos G, et al. Three-day antibiotic therapy in bacteriuria of old age. *J Antimicrob Chemother*. 1990; 26: 705–711.
- Loeb M, Simor AE, Landry L, et al. Antibiotic use in Ontario facilities that provide chronic care. *J Gen Intern Med*. 2001; 16: 376–383.

Vivex

Levofloxacin 500 mg



Сигурен залог за успех

При лечение на бактериални инфекции

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Кратка характеристика на продукта: BG/MA/MP-55065-6/25.06.2021.
За пълна информация: Stada Bulgaria, София, 1407, ул. „Атанас Дуков“ 29, Рейнбоу плаза, ет.4, тел/факс 02/962 46 26

STADA

Съвременни аспекти на терапевтично поведение при доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ)

С. Рангелов

Отделение по урология и андрология, МБАЛ „ВИТА“, София

Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) е едно от най-често срещаните медицински заболявания, засягащо възрастното мъжко население. Симптомите могат да включват често уриниране, проблеми в началото на уринирането, слаба струя, невъзможност за уриниране. Диагнозата на ДПХ се базира на анамнезата, симптомите на долните пикочни пътища, дигитален ректален преглед. Степента на СДПП не е задължително да съответства на размера на простатата. Увеличена простатна жлеза при ректално изследване, която е симетрична и гладка, подкрепя диагнозата ДПХ. Ако обаче простатната жлеза се чувства асиметрична, твърда или нодуларна, това поражда загриженост за рак на простатата. И доброкачествената простатна хиперплазия, и ракът на простатата са способни да повишат нивата на PSA в кръвта, поради което повишаването на PSA не е в състояние добре да отидиференцира тези две състояния. Както медикаментозното, така и хирургичното поведение биха помогнали на пациентите за подобряване на качеството на живот и намаляване на тежестта на заболяването. Задълбоченото познаване на доброкачествената хиперплазия на простатата и различните терапевтични възможности е важна предпоставка за справяне със сложните клинични вариации на заболяването в медицинската практика.

Ключови думи: СДПП – симптоми на долните пикочни пътища, IPSS – Международен простатен симптоматичен индекс, TURP – трансуретрална резекция на простатната жлеза, TUVF – трансуретрална електровапоризация на простатата, TUMT – трансуретрална микровълнова терапия, ДПХ – доброкачествена простатна хиперплазия, PSA – простатно-специфичен антиген

Определение

Доброкачествената хиперплазия на простатата (ДПХ) е полиетиологично заболяване, възникващо в резултат на пролиферацията на периуретралната жлезиста тъкан на простатната жлеза, която води до обструкция на долните пикочни пътища и нарушава качеството на уриниране.

Етиология и патогенеза

Етиологията на болестта остава слабо разбрана. Морфологичната диагностика на ДПХ предполага наличието на стромална и епителна хиперплазия. В същото време в простатата се образува малък възел (или възли), който расте и постепенно притиска уретрата. В резултат на такава компресия се създават условия за нарушаване на процеса на уриниране. ДПХ има доброкачествен растеж, т.е. не метастазира. Клинично се проявява чрез различни уринарни смущения, свързани с нарушено преминаване на урината към долните пикочни пътища и влошаване на функцията на пикочния мехур – непрекъснато събуждане на пациентите през нощта, за да изпразват пикочния мехур; изтъняване струята на урината; чувство на непълно изпразване на пикочния мехур след уриниране; повишено уриниране през деня; ниско обемно уриниране. Често горните симптоми се свързват с трудности в началото на акта на уриниране, те са по-изразени сутрин и пациентите се напрягат, за да могат да осъществят акта. Всички тези симптоми като правило се обединяват под общото наименование „симптоми на долните пикочни пътища“ (СДПП). При липса на адекватно ле-

чение, особено в крайните стадии на заболяването, рискът от остра задръжка на урината и бъбречна недостатъчност, както и развитието на такива усложнения на ДПХ като дивертикули и камъни в пикочния мехур, хронични възпалителни заболявания на долните пикочни пътища, рязко се повишава.

Симптоми на долните пикочни пътища се срещат не само с доброкачествено уголемяване на простатната жлеза, но могат да присъстват и при:

- инфекция на пикочната система;
- хематурия;
- неврогенни нарушения на уринирането;
- рак на пикочния мехур;
- стриктура на уретрата;
- рак на простатата.

Една от основните причини за симптомите при ДХП е уголемяването на размера на простатната жлеза. Уголемяването на простатната жлеза е неоспоримо доказателство за наличието на болестта и най-честата проява на нейното развитие. При мъже с обем на простатата над 50 cm³ рискът от развитие на умерени или тежки симптоми на долните пикочни пътища се увеличава 5 пъти и 3 пъти нараства рискът от тежка обструкция на пикочния мехур, което съответства на намаляване на максималната скорост на потока на урината Q_{max} <10 ml/s. Тези факти показват тясна връзка между симптомите на долните пикочни пътища, инфравезикуларната обструкция и обема на простатната жлеза. В съответствие със съвременните идеи за класифициране симптомите при ДХП с нарушения

на уринирането се разделят на три категории:

- ✓ Симптоми във фаза на задълбочаване на оплакванията:
 - увеличаване честотата на уриниране;
 - наличие на императивни позиви;
 - нощна полакиурия;
 - инконтиненция.
- ✓ Симптоми във фаза на изпразване на пикочния мехур:
 - вяла струя на урината;
 - струя спрей или разпръскваща се струя;
 - прекъсване на струята;
 - забавено начало на уринирането;
 - необходимост от напън в началото на уринирането;
 - капково завършване на процеса на микцията.
- ✓ Постмикционни симптоми:
 - постмикционно прокапване;
 - чувство за непълно изпразване на пикочния мехур.

Това условно разделяне на симптомите на долните пикочни пътища помага на лекаря по време на първоначалния преглед да идентифицира преобладаващите от тях. СДПП са разнообразни и неспецифични, освен това лекарите, специалисти от различни специалности, и домашните лекари ги интерпретират по различен начин. Въвеждането на широк спектър от елементи на изкуствения интелект (персоналните компютърни системи, по-специално експертни системи и номограми) прави диагностиката много по-лесна.

Епидемиология

Средната възраст на появата на симптомите при ДПХ е 60 години, въпреки че в САЩ те се откриват при 40% от мъжете на възраст 50-59 години. 30% от мъжете на възраст над 65 години имат развита клинична картина на заболяването. При мъжете, чиито бащи страдат от ДПХ, честотата е по-висока. При мъже на възраст под 30 години хистологичните признаци на заболяването не са открити. С възрастта честотата на откриване на ДПХ нараства, достигайки пик през деветото десетилетие от живота (90%). Палпируемостта уголемяване на простатата се открива в 20% от случаите при мъже на 60 години и в 43% от случаите при мъже до 80 години. Въпреки това увеличената простата невинаги се комбинира с клинични прояви. Симптомите на долните пикочни пътища при 60% от мъжете до 60-годишна възраст се проявяват във всяка степен. При изследване на мъжете у нас симптомите на долните пикочни пътища (от умерени до значими прояви) са открити при 13% от пациентите на възраст 40-49 години, а при пациенти над 70-годишна възраст – в 28% от случаите. В Канада симптомите на долните пикочни пътища (от силни до умерени прояви) са открити при 23% от пациентите. В Шотландия и Холандия честотата на симптомите се увеличава от 14% на 40-годишна възраст до 43% на 60-годишна възраст. Разпространението на умерени до тежки симптоми варира от 14% във Франция до 30% в Холандия. С всяко следващо десетилетие от живота броят на мъжете със СДПП се удвоява. В Германия приблизително 30% от мъжете между 50 и 80 години имат прояви на тези симптоми.

Кодиране по МКБ 10: N40 – простатна хиперплазия

В клиничната практика сега се смята, че нормалният обем на простатата е до 25-30 cm, обемът на простатата от 30 до 40 cm се нарича малък, средният е от 40 до 80 cm, повече от 80 cm е

голям, над 250 cm е гигантски.

Симптомите на увреденото уриниране се класифицират според степента, въз основа на стойностите и общия резултат от въпросника „Международен индекс на симптомите при заболявания на простатата“ (IPSS).

- незначителни – 0-7 точки;
- умерени – 8-19 точки;
- изразени – 20-35 точки.

Диагностика

Диагностицирането на ДПХ се основава на оплакванията на пациентите, данни от физикалния преглед, лабораторни и инструментални методи на изследване.

Оплаквания на пациентите

Препоръчително е да се идентифицират и анализират оплакванията на пациентите, като се използва въпросникът IPSS. Въпросникът има висока специфичност (79%) и чувствителност (83%). Трябва да се отбележи, че няма корелация между интензивността на оплакванията на пациентите, обективната тежест на нарушенията на уринирането и размера на простатната жлеза. Препоръчително е да се идентифицират и анализират оплакванията на пациентите чрез „Дневник на качеството и честотата на регистрация на уриниране“. Той се попълва от пациента в рамките на 3 дни и включва информация за времето на всяко уриниране, обема на отделената урина, обема и характеристиките на консумираните течности, наличието на спешно, неотложно уриниране, епизоди на инконтиненция на урината и необходимостта от прекъсване на съня за изпразване на пикочния мехур. Дневникът е лесен за попълване, не изисква материални разходи и осигурява на лекаря най-пълната клинична картина на заболяването, което позволява да се изяснят оплакванията на пациента, например да се направи разграничение между никтурия и нощна полакиурия.

Физикален преглед

Препоръчва се на всички пациенти да се извършва пръстово ректално туширане на простатната жлеза. С този метод се определят приблизителният ѝ размер, консистенция и чувствителност към палпация, подвижността на ректалната лигавица над жлезата и тонусът на ректалния сфинктер. Наличието на асиметрия на простатната жлеза, области на уплътняване, зони на хрущялна консистенция е повод за допълнително изследване, чиято цел е да се изключи рак на простатата. Нарушеният тонус на ректалния сфинктер може да покаже неврологична етиология на уринарните нарушения. Трябва да се има предвид, че размерът на простатната жлеза с пръстово ректално туширане невинаги корелира с оплакванията на пациента.

Лабораторни изследвания при ДПХ

Необходимо е на всички пациенти да се направи общ анализ на урината. Този анализ позволява да предвидим или да отхвърлим евентуално развитие на заболяване на бъбреците, пикочния мехур и уретрата. Препоръчва се за всички пациенти да се определя концентрацията на креатинина в серума. Нивото на креатинина се определя за изясняване на общото функционално състояние на бъбреците и изключване на бъбречна недостатъчност. Установено е, че в 15-30% от случаите се среща азотемията при ДПХ.

Препоръчва се на мъжете над 50-годишна възраст (в случай на фамилен рак на простатата – 45 години), с тяхно съгласие, да се извършва преглед за ранно развитие на рак на простатната жлеза. За целта се изследва общата серумна PSA концентрация. В тази връзка, PSA стандартите бяха обект на дискусия за урологичната общност през последните няколко години. Днес трябва да изоставим общоприетата норма от 4 ng/ml и да използваме условна граница от 2,5 ng/ml, която ни позволява да открием рак на простатата с 25% вероятност. Очевидно няма стойност на PSA, за която е гарантиран ракът на простатата. Постепенно намалявайки числовата стойност на нормата на PSA, ние бихме осигурили увеличаване на откриването на рак на простатата, но обратната страна на този процес би била значително увеличение на броя на „отрицателните биопсии“. По-долу е дадена таблица на вероятността за откриване на рак на простатата в зависимост от нивото на PSA, от която е очевидно, че назначаването на 2,5 ng/ml е условната граница на нормата.

Ниво на PSA	Риск от откриване на рак на простатата	Риск от откриване на рак на простатата с оценка на Gleason ≥ 7
0.0-0.5	6.6%	0.8%
0.6-1.0	10.1%	1.0%
1.1-2.0	17.0%	2.0%
2.1-3.0	23.9%	4.6%
3.1-4.0	26.9%	6.7%

Не трябва да забравяме, че за правилното определяне на степента на PSA е от голямо значение не само възрастта на пациента, но и обемът на простатната жлеза. Колкото по-големи са обемът на простатата и възрастта, толкова по-висока може да бъде условната граница на „нормата“ за конкретния пациент. Чувствителността при определяне на общия PSA при рак на простатата е 70%, докато специфичността на този показател варира от 65 до 70%. Има концепция за възрастова норма на PSA. Например при пациент с ДПХ с обем 40 cm³ нивата на PSA могат да бъдат по-малко от 1,6 ng/ml на 50-годишна възраст, по-малко от 2,0 ng/ml на 60-годишна възраст и над 2,3 ng/ml при 70-годишна възраст. Също така ако обемът на простатата е повече от 30 cm³, PSA с вероятност от 78% ще бъде по-висок от 1,5 ng/ml. Ако прогнозната продължителност на живота е по-малка от 10-15 години, тогава целесъобразността на PSA е изключително ниска, тъй като вероятността от смърт от рак на простатата при тези пациенти не е голяма. Статистически проучванията на PIVOT и ERSPEC показват, че в такива случаи получаването на информация за нивото на PSA не оказва значително влияние върху оцеляването на пациента.

Инструментални методи на изследване при ДПХ

На всички пациенти с нарушения на акта на уриниране и при съмнение за ДПХ следва да се извършва трансректален ултразвук на простатата. Ултразвукът на простатата позволява да се определят размерът и формата на простатната жлеза, да се идентифицират нейната структура, наличието на фиброза, калцификати, хипо- и хиперехогенни области.

Уместно е на всички пациенти с нарушения в уринирането и при съмнение за ДПХ да се извършва и урофлоуметрия. Уроф-

лоуметрията е задължителен метод за изследване, тъй като само тя позволява да се обективират оплакванията на пациента относно „мудния поток на урината“. Когато обемът на уриниране е повече от 125 ml (минимален валиден обем), максималният дебит на урина за мъж трябва да надвишава 15 ml/s. Средният дебит на урината и формата на кривата на uroflow също подлежат на тълкуване. Прекомерното натоварване при пиене преди извършване на урофлоуметрия може да намали информативното ѝ съдържание. Правилно е да се извърши изследване с естественото запълване на пикочния мехур и „обичайното“ желание на пациента да уринира.

Препоръчва се за всички пациенти с нарушения в уринирането и при съмнение за наличие на ДПХ да се извършва ултразвуково изследване на пикочните пътища, за да се определи количеството на остатъчната урина. Определянето му също е задължителен диагностичен тест. Условната горна граница на нормата е 40 ml. Стандартната техника за измерване е ултразвуково сканиране след обичайното уриниране на пациента.

Целесъобразно е да се извърши комплексно уродинамично изследване: цистометрия, изследвания на съотношението налягане/дебит, тазова електромиография при наличие на индикации за всеки отделен пациент с уринарни нарушения и съмнение за ДПХ. Цялостното уродинамично проучване не е рутинен метод за изследване на пациенти със съмнение за ДПХ.

При мъже над 50 години симптомите на долните пикочни пътища обикновено се свързват с ДПХ. В специални случаи, например при наличие на съпътстващи неврологични заболявания, при пациенти с увреждания на гръбначния стълб и таза, при пациенти по-млади от 50 и над 80 години, е препоръчително да се проведе цялостен уродинамичен преглед (цистометрия, изследване на тазовото дъно). Уродинамичното проучване ни позволява да разграничим причините за нарушенията на пикочния мехур – свиване или нарушен контрактилитет, и сложни неврогенни нарушения на уринирането като дисинергия на сфинктерната функция на детрузора, хиперактивност и хипоактивност на детрузора и др.

Показания за сложни уродинамични изследвания:

- ✓ пациент по-млад от 50 години;
- ✓ обем на урината при урофлоуметрия под 150 ml;
- ✓ обем на остатъчната урина 300 ml или повече;
- ✓ максимален дебит на урина от 15 ml/s или повече с оплаквания от наличието на СДПП;
- ✓ подозирана неврогенна дисфункция на пикочния мехур;
- ✓ състояние след хирургично лечение (включително не-ефективно).

От всички уродинамични изследвания съотношението налягане/дебит има най-голяма диагностична стойност. Методът на изследване включва измерване на налягането на детрузора по време на максимален дебит на урината (с урофлоуметрия). Пациентите с високо налягане на детрузора и нисък дебит на урина постигат по-добри оперативни резултати от лечението в сравнение с пациенти с ниско интравезикално налягане и нисък дебит на урина, тъй като първите имат доказана интравезикална обструкция, докато при вторите причина за СДПП е нарушение на контрактилитета на пикочния мехур. Препоръч-

ва се на пациенти с нарушения в уринирането и при съмнение за ДПХ да извършват преглед и екскреторна урография само когато е посочено. Последните не се считат за задължителни изследвания при пациенти с ДПХ и се извършват според следните показания: инфекция на пикочните пътища, уролитиаза, оперативни интервенции върху пикочните пътища, подозрение на тумор, хематурия.

Важно инструментално изследване при съмнение за развитие на ДПХ е уретроцистоскопията, която се извършва само при наличие на хематурия. Не се препоръчва на пациенти с нарушения на уринирането и ДПХ да се извършват рутинно КТ и ЯМР. Тези изследвания се предписват само в диагностично трудни случаи, за да се изключи рак на пикочния мехур.

Нехирургично лечение

Поведенческата терапия трябва да бъде включена в алгоритъма за лечение на всички пациенти с ДПХ/СДПП, които се очаква да преминат към нехирургично лечение. На пациента се препоръчват:

- ✓ намаляване приема на течности 3 часа преди лягане;
- ✓ непременно изпразване на пикочния мехур преди лягане;
- ✓ 3 часа преди лягане да не се приемат храни и течности, които имат диуретичен ефект (чай, кафе, плодове, алкохол, млечни продукти);
- ✓ да се избягва употребата на диуретици, антихолинестерзни лекарства вечер.

Поведенческата терапия се провежда при пациенти с леки симптоми като основен метод на лечение или като допълнителен елемент към лекарствената терапия. Съветът е за промяна в начина на живот преди започване на терапия или заедно с първичната терапия и контролни тестове при уролог на всеки 6-12 месеца. Тактиката на очакваното наблюдение за ДПХ е повишаване на нивото на информираност на пациента, динамично наблюдение и препоръки за промени в начина на живот (поведенческа терапия). Важно е да се включат упражнения за трениране на мускулите на урогениталната мускулатура (упражнения на Кегел, медицинска гимнастика) в алгоритъма за лечение на пациенти с СДПП или свръхактивен пикочен мехур.

Медикаментозно лечение

Като се има предвид прогресиращия характер на заболяването, лекарствената терапия за СДПП трябва да се провежда дълго време (понякога през целия живот на пациента). В зависимост от това дали преобладават симптомите на изпразване или симптомите на натрупване, лекарствената терапия може значително да варира.

Медикаменти от групата на алфа-адреноблокери

Пациентите с нарушени симптоми на фазата на изпразване при ДПХ и при липса на задържане на урина трябва да започнат лекарствена терапия с алфа-блокери. Алфа-блокери като лекарства от „първа линия“ се предписват при пациенти с умерени до тежки симптоми на долните пикочни пътища. Международните данни показват висока ефикасност на тези лекарства, състояща се от 30-40% намаление на IPSS резултата и увеличаване на максималния дебит на урината с около 20-25%. Те могат да намалят тежестта както на симптомите на фазата на натрупване, така и на изпразването от пикочния мехур,

но са по-ефективни при пациенти с малък обем на простатата. Тази група е представена от 5 лекарства, ефективността на които е сходна, когато се прилагат в дозите, дадени по-долу. Различават се по своя профил на безопасност – вероятността от странични ефекти, най-честата от които е намаляване на кръвното налягане. Ефективността им при назначаването на адекватни за титриране лекарства максимални дозировки е идентична. В дългосрочни проучвания те не са доказали способността да предотвратяват прогресията на ДПХ, не намаляват вероятността от остро задържане на урина, не влияят върху обема на простатата и не предотвратяват постепенното увеличаване на простатната жлеза.

Тамсулозин се прилага в доза 0,4 mg/ден. Препаратите на базата на тамсулозин са най-популярни в България и по света, а сред другите α -блокери имат благоприятен профил на безопасност и лекота на приложение (не изискват подбор на дозата, приемат се 1 път на ден). Алфузозин се прилага в доза 10 mg/ден и също така има високо ниво на безопасност. Силодозин се използва в доза от 8 mg веднъж дневно. (46) Това е най-новият алфа-блокер, който има най-високата селективност за $\alpha 1A$ -простатни адренорецептори в сравнение с $\alpha 1B$ -съдови гладкомускулни адренергични рецептори и селективност за рецептори на подтипа на $\alpha 1A$ в сравнение с подтипове $\alpha 1B$ и $\alpha 1D$. При назначаването на лекарството трябва да се вземе предвид фактът, че по време на лечение със силодозин повече от 20% от пациентите имат нарушения в еякулацията. Ефектът е преходен, изчезва скоро след прекратяване на приема на лекарството и много рядко причинява отказ от лечение при пациенти със СДПП, които се развиват на фона на ДПХ. Теразозин е α -блокер, на фона на който може да се регистрира известно понижение на кръвното налягане. Дозата на лекарството се увеличава постепенно от 1 до 10 mg/ден и се приема предимно преди лягане. Доксазозин също се отнася до лекарства, които се нуждаят от титриране на дозата. В началото се предписва 1 mg/ден, като дозата постепенно се увеличава до 8 mg/ден. С назначаването му също трябва да следят нивата на кръвното налягане.

Медикаменти от групата на 5 α -редуктазните инхибитори
Препоръчва се антагонисти на мускариновите рецептори да се предписват на пациенти с умерена до тежка симптоматика на долните пикочни пътища, с преобладаващи симптоми на ретенционни нарушения на пикочния мехур.

При употребата на тези медикаменти има положителна тенденция по отношение на никтурията, честотата на уриниране през деня и тежестта на спешността. Отбеляза се и леко понижение в IPSS резултата. Основният принцип на тяхното действие е блокирането на проводимостта по протежение на влакната на парасимпатиковата нервна система. Използването на лекарства от тази фармакотерапевтична група изисква ултразвуково наблюдение на количеството на остатъчната урина. Антагонисти на мускаринови рецептори, или с други думи „лекарства с антихолинергична активност“, могат да влязат в съображение като терапия от първа линия при пациенти с тежки нарушения на уринирането във фазата на натрупване при липса или минимална тежест на нарушенията в изпразващата фаза. Тази група лекарства включва солифенацин, толтеродин и фезотеродин, предписвани в стандартни терапев-

тични дози. Друга официална индикация за тяхната употреба е запазването на СДПП след месец продължителна терапия с алфа-адренорецепторни блокери в активна терапевтична доза. Блокерите на мускариновите рецептори повече от 20 години са лекарствата на избор при терапията на свръхактивен пикочен мехур. Опитът в лечението на пациенти с ДПХ с тези лекарства е малък. Предписването на антимускаринови лекарства при пациенти с тежка инфравезикална обструкция и голямо количество остатъчна урина не е показано. При спазването на тези принципи вероятността от развитие на остро задържане на урина на фона на антимускариновата терапия не надвишава 1 случай на 10 000 рецепти.

Медикаменти от групата на инхибиторите на фосфодиестераза от тип 5 (iFDE5)

Инхибиторите на фосфодиестераза тип 5 (iFDE5) може да се предписват на пациенти с умерени до умерено тежки СДПП във фазите на изпразване и на ретенционни нарушения в пикочния мехур както с, така и без еректилна дисфункция. Инхибиторите на фосфодиестераза тип 5 (iFDE5) се използват успешно през последните години не само при лечението на еректилна дисфункция, но и при пациенти със СДПП. Лекарствата от тази фармакологична група влияят положително чрез повишаване на вътреклетъчната циклична концентрация на гуанозин монофосфат, като намалява тонусът на гладката мускулатура на детрузора, простатната жлеза и уретрата. Друг доказан механизъм на тяхното въздействие върху тазовите органи е подобряването на притока на кръв в тази област. Те помагат и за намаляване на активността на хроничните възпалителни процеси в простатата и пикочния мехур. Единственото лекарство от тази група, официално одобрено за употреба за лечение на СДПП при пациенти с ДПХ, е тадалафил, прилаган ежедневно в доза 5 mg/ден. Това води до 22-37% спад в IPSS резултата поради намаляване на тежестта и на двете групи симптоми – фазите на изпразване и на ретенционни нарушения в пикочния мехур. В същото време в повечето проучвания не са регистрирани значителни промени в максималния дебит на урината. Тадалафил може да се прилага като монотерапия и в комбинация с α -блокери. Сигурна комбинация е едновременно му приложение с тамсулозин или силодозин. Стандартното противопоказание за приложението на iFDE5 поради високия риск от хипотония е тяхната комбинация с нитрати. Няма информация за ефекта на iFDE5 върху обема на простатата и риска от прогресия на заболяването.

Медикаменти на основата на растителни екстракти

Според настоящата гледна точка растителните екстракти не трябва да се използват при лечението на нарушения в уринирането при пациенти с ДПХ поради тяхната изключителна хетерогенност и липсата на доказателствена база за ефективността им. Въпреки липсата на доказана ефикасност на билковите лекарства в международните клинични проучвания, фитотерапията за ДПХ остава популярна в България. Сложният механизъм на действие на билковите лекарства е трудно да се проучи подробно, тъй като последните се състоят от различни растителни компоненти. Предвид факта, че повечето от тези лекарства в световен мащаб принадлежат към класа „хранителни добавки“, тяхното сравнително проучване не е проведено. Фитопрепаратите на базата на екстракт от *Serenoa repens*,

Pigeum africanum, *Hypoxis rooperi*, *Urtica dioica* и няколко други растения са често срещани в България. Въпреки относителната им наличност предписването на препарати на базата на растителни екстракти на пациенти с ДПХ/СДПП не е препоръчително като основна терапевтична схема.

Вазопресинови аналози

Препоръчват се вазопресинови аналози да се предписват на пациенти със СДПП за симптоматично лечение на първична нощна еунореза с нормална концентрационна способност на бъбреците. *Desmopressin* е синтетичен аналог на антидиуретичния хормон, който позволява значително да се увеличи реабсорбцията в каналчетата на бъбреците и да се намали количеството на урината. Лекарството е ефективен метод за борба с еунорезис ноктурна, ако причината му е полиурия през нощта. *Дезмопресинът* няма ефект върху всички останали СДПП. Трябва да се използва с повишено внимание, като се контролира нивото на натрий в серума след 3 дни, седмица, месец след началото на употребата му и след това на всеки 3-6 месеца с постоянен прием. Това лекарство е по-добре да се предписва след консултация и под наблюдението на терапевт.

За пълното разбиране на патогенезата на СДПП е от особен интерес да се обясни значението на мускулите на пикочния мехур (детрузор) в процеса на формиране на симптоми на нарушение в процеса на уринирането. Доказано е, че спонтанните контракции на детрузора водят до появата на чести, а понякога и неложителни позиви за уриниране. Комбинацията от симптоми на нарушение във фазата на натрупване се обединява от концепцията за „свръхактивен пикочен мехур“. Високата вероятност за наличие на свръхактивен пикочен мехур при пациенти с ДПХ определя ефективността на комбинираната употреба на алфа-блокери и средства с антимускаринова активност. Първият клас лекарства ефективно елиминира симптомите на инфравезикална обструкция, докато вторият е способен да намали значително тежестта на акумулативните (прибавените) разстройства.

Хирургично лечение

Същността на всяка хирургическа интервенция при ДПХ е елиминирането на механичната обструкция на нивото на простатната уретра. Операцията на ДПХ е една от най-честите хирургични интервенции при възрастни мъже. Средно 30% от мъжете в хода на живота си претърпяват някакъв вид хирургия за това заболяване. От всички пациенти, чиято първа проява на заболяването е остро задържане на урина, 60% претърпяват хирургично лечение в рамките на първата година, а 80% за следващите 7 години.

Показания за хирургично лечение на ДПХ са тежка интравезикална обструкция, неефективност на предшестваща лекарствена терапия, тежки симптоми, наличие на усложнения при ДПХ (камъни в пикочния мехур), интермитентна хематурия, големи количества остатъчна урина (хронична задръжка на урина), рецидивираща задръжка на урина. Относително показание за операция е наличието на среден лоб, което, както е известно, значително намалява вероятността от успех на лекарствената терапия.

Увеличената простата, дори много изразена, непридружена от тежки симптоми, не е индикация за операция, но в същото време е един от факторите в прогресирането на болестта.

Най-популярните видове операции при пациенти с ДПХ са монополярна или биполярна трансуретрална резекция на простатата (TURP), монополярна трансуретрална вапоризация на простатата (TUVP), лазерна енуклеация на простатата с холмиум лазер (HoLEP) и класическа супрапубична аденомектомия. Трябва да се отбележи, че в особено тежки случаи на декомпенсирана ДПХ с тежко хронично задържане на урина, тежка ХБН и други състояния е възможно да се проведе двуетапно лечение. Първият етап е супрапубично дрениране на урината (цистостомия), което впоследствие позволява на пациента да се предпише специфична терапия за възстановяване на контрактилитета на пикочния мехур и елиминиране на клиничните прояви на ХБН. По-късно се извършва „отложена операция“ за премахване на аденоматозните възли по един от изброените по-горе методи. Скрининговата система за заболявания на простатата значително намали броя на пациентите, нуждаещи се от двуетапно лечение. TURP на простатната жлеза се препоръчва за пациенти с индикации за операция и обем на простатата от 30 до 80 cm³. В отделни клиники с богат опит в извършването на интервенцията горната граница на обема на простатата, която подлежи на TURP, може да се увеличи до 120 cm³. Методът е ефективен при 80% от пациентите. Резултатът от тази операция е увеличаване на максималния дебит на урина със 163%, намаляване на IPSS резултата със 70% и QoL резултата с 69%. Количеството остатъчна урина се намалява със 77%. Данните от проучванията за ефективността на метода TURP са с продължителност над 20 години на оперирани пациенти. Никой друг метод няма такава убедителна доказателствена база. TURP на простатната жлеза дълги години се считаше за златен стандарт при хирургичното лечение на ДПХ.

В зависимост от обема на отстранената тъкан на простатата трябва да се разграничат следните видове TURP:

- псевдо-TURP – отстранява се само малка част от хиперпластичната тъкан (10-20% от обема, не повече от 10-15 g), главно от областта на шийката на пикочния мехур или част от средната част на ДПХ (създаване на „канал“);
- частичен TURP – премахнати 30-80%, в зависимост от обема на резекция частичният TUR се разделя на палиативен TUR и Subtotal TUR;
- Total TOUR (трансуретрална простатектомия) – почти 90-100% от обема на хиперпластичната тъкан се отстраняват, което съответства на отворена операция.

Радикалното прилагане на TURP определя риска от необходимостта от повторна намеса. Средно този риск е 1-2% годишно. Използвайки проучвания на студии с повече от 20 000 пациенти, беше показано, че повторната операция (повторна TURP, уретротомия или резекция на шийката на пикочния мехур) изисква проследяване на пациентите след 1, 5 и 8 години. Смъртността след тази операция е 0,1%. Най-честите усложнения са кървене (2,9%), тампонада на пикочния мехур (4,9%), инфекциозни усложнения (4,1%), еректилна дисфункция (6,5%), ретроградна еякулация (65,4%), стриктура на уретрата (5-7%), склероза на шийката на пикочния мехур (2-4%), инконтиненция на урината (1-2%), TUR синдром (0,8%).

Биполярна TUR на простатата се препоръчва за пациенти с индикации за операция и обем на простатата от 30 до 80 cm³.

Показанията за извършване на биполярна TURP съвпадат с тези за стандартна TURP. Разликата между „стандартна“ и „биполярна“ TURP е, че биполярната операция се извършва във физиологичен разтвор и енергията не преминава през тялото на пациента, разпространявайки се между двата полюса на контура (истинска биполярна резекция) или контура и шафта на резектоскопа (псевдо-биполярна резекция). При биполярна резекция има по-изразен коагуляционен ефект и по-добра безопасност при пациенти с повишено кървене и/или използване на пейсмейкъри. Биполярната трансуретрална резекция на простатата е една от модификациите на традиционната трансуретрална резекция, използваща биполярна плазмо-кинетична технология. Техниката на хирургическа интервенция е идентична с монополярната трансуретрална резекция на простатата. Отделни публикации за сравнение на непосредствените и дългосрочните резултати от операцията не разкриват статистически значима разлика между биполярната и монополярната версия на TURP.

Открита аденомектомия (трансвезикуларна, супрапубична, перинеална) е показана за пациенти с индикации за операция и обем на простатата 80-100 cm³ или повече. Тази хирургична интервенция е най-травматична и е свързана с висок риск от усложнения. Тежестта на СДПП след операция намалява с 63-86% (IPSS резултат от 12,5-23,3), QoL резултатът намалява с 60-87%, максималният дебит на урина се увеличава с 375% (+ 16,5-20,2 мл/с), а обемът на остатъчната урина се намалява с 86-98%. Ефектът от операцията е постоянен, рецидиви се отчитат много рядко и са най-вече „фалшиви“ (поради растежа на остатъчната аденоматозна тъкан, която не е отстранена по време на първата операция). Тази операция е описана преди повече от 100 години и все още е актуална при пациенти с голям обем на простатната жлеза. Високата ефективност на аденомектомията е доказана в множество изследвания както в България, така и в чужбина. Трябва да се отбележи, че в преобладаващата част от страните най-голяма популярност има супрапубичният достъп, описан от Милин през 1946 г. Смъртността след тази операция е по-малка от 1%, кръвопреливането е 7-14%, вероятността от инконтиненция на урина е до 10%. Склероза на шийката на пикочния мехур и уретралната стриктура се регистрират при 6% от пациентите.

Трансуретралната инкizia на простатата се препоръчва за пациенти с обем на простатата по-малък от 30 cm³ без среден лоб, при които има наличие на умерени и тежки симптоми на уринарно разстройство. Предпоставка за извършване на тази операция е липсата на „среден дял“. Ефективността на интервенцията е 78-83%, а честотата на усложненията е значително по-ниска в сравнение с TURP: ретроградна еякулация се случва в не повече от 25% от случаите.

Съвременните лазерни технологии: холмиум-лазерна енуклеация (HoLEP), лазерна резекция на аденом на простатата, изпаряване на аденоматозна тъкан с помощта на лазер със зелена светлина (532 nm) или диоден лазер, енуклеация с помощта на титиум лазер, са уместни при пациенти със средно и високо изразени СДПП и ако има индикации за операция. Техниката за извършване на тези операции има свои собствени характеристики и изисква специално

обучение. Дългосрочните резултати от 5- и 7-годишни проучвания показват резултати, сравними с TURP и открита аденомектомия, но те са придружени от значително по-малко следоперативни усложнения. Това твърдение е валидно и по отношение на честотата на повторните операции, риска и естеството на усложненията.

Препоръчва се *трансуретрална иглена аблация* на простатната жлеза при пациенти с обременен терапевтичен статус и противопоказания за по-големи интервенции. Тя е по-малко ефективна оперативна техника от TURP, но не изисква хоспитализация на пациента и обща анестезия по време на интервенцията. Честотата на усложненията (инконтиненция на урината и еректилна дисфункция) след аблация с иглата е изключително ниска. Постооперативното задържане на урина се наблюдава в 13,3-41,6% от случаите и продължава 1-3 дни, в рамките на една седмица; 90-95% от пациентите не се нуждаят от катетър. Оценката на IPSS намалява с 50%, а максималният дебит на урина се увеличава със 70% до края на първата година след операцията.

Трансуретралната микровълнова термотерапия е приложима при пациенти с тежък терапевтичен статус и противопоказания за по-обширни интервенции. Физическата основа на метода е коагулационна некроза на тъканта на простатата, която се нагрява до 45°C чрез антена, поставена в простатния отдел на уретрата. Продължителната катетеризация е необходима в 25% от случаите. Тази минимално инвазивна техника по ефективност е сравнима с TURP по отношение на нейния симптоматичен ефект, характеризира се с по-малка заболяемост и по-слабо изразена положителна динамика по отношение на скоростта на изтичането на урината. Необходимостта от повторно лечение след TUMT е по-висока, отколкото след TURP.

Простатните стентове се препоръчват за употреба при пациенти, които не могат да проведат по-разширено хирургично лечение поради наличието на обременен соматичен или психичен статус. Те могат да бъдат постоянни и временни. Поставят се ендоскопски в простатната част на уретрата и по този начин разширяват нейния лумен. Метаанализ на резултатите от тяхната употреба предполага, че при 16% от пациентите ефективността на употребата на стентове може да се счита за незадоволителна през първите 12 месеца след инсталирането. Основната причина е произволната миграция на стента (37%) и рецидивите на запушване на пикочния мехур (14%). През първите 5 години след инсталирането стентовете са неэффективни при приблизително 1/3 от пациентите.

Постооперативно поведение при болни с ДПХ

Пациентите, които са претърпели операция по повод ДПХ, се нуждаят от следоперативно наблюдение и лечение. Това включва следоперативни мерки за нормализиране на функцията на пикочния мехур, ректума и сексуалната функция, както и употребата на лекарства, на физиотерапия и санаторно-курортни методи на лечение. Обемът на рехабилитационните мерки зависи от тежестта на нарушенията след операцията и се определя във всеки конкретен случай от лекуващия лекар. Необходимостта от следоперативно наблюдение се дължи на факта, че след повечето операции

на простатната жлеза повърхността на раната има контакт с урина, следователно лечебният процес на съществуващата следоперативната рана може да отнеме до 2,5-3 месеца за пълното възстановяване на пациентите. През това време качеството на уринирането постепенно ще се подобрява. През този период мониторингът за активността на възможен възпалителен процес в зоната на простатата трябва да се извършва въз основа на кръвен тест, тъй като изследването на урината може да е малко информативно.

Въпреки ясно дефинираните критерии за подбор на подлежащите на хирургично лечение на ДПХ някои пациенти остават недоволни от резултатите от операцията. Според различни автори техният брой достига 25%, като основният проблем за претърпелите операция са дълготрайните раздразнения и усещане за дискомфорт при уриниране. Патогенезата на тези разстройства е многообразна, но детрузорно-сфинктерната дисинергия на фона на хронична уринарна инфекция, съпътстващ хроничен простатит и свръхактивен пикочен мехур, както и инволютивните промени на долните пикочни пътища при възрастни хора и др., се считат за първични причини. Изолираната антибактериална, противовъзпалителна терапия при тази категория пациенти невинаги дава добър резултат и изисква допълнително лечение. При случаи на изразени нарушения на уринирането, които са резистентни към продължителната лекарствена терапия в следоперативния период, са показани цистоскопията, която изяснява структурното състояние на долните пикочни пътища, и сложното уродинамично изследване с цел откриване на хиперактивност на детрузора и необходимостта от корекция на терапията

Превенция

Необходимо е активно диспансерно наблюдение на пациентите при уролог на различни интервали (1 път на 6-12 месеца) в съответствие с избрания метод на лечение. Превенцията включва следните изследвания: ултразвук на пикочните органи с определяне на остатъчния обем на урината, урофлоуметрия и попълване на дневника за честотата на уриниране. За да се следи динамиката на симптомите при ДПХ, се препоръчва да се използва скалата на международния индекс IPSS и качеството на живот поради нарушение на уринирането. За навременно откриване на рак на простатата следва да се извършва дигитален ректален преглед и да се проследяват нивата на PSA в серума на всеки 12 месеца за всички мъже над 50 години (при фамилно обусловен рак на простатата). Определянето на PSA при пациенти с продължителност на живота под 10-15 години има умерена прогностична стойност и не оказва съществено влияние върху продължителността на живота им. За да се контролират наличието на инфекция на пикочните пътища и бъбречната функция, се препоръчва да се прави общ анализ на урината и да се следи серумната концентрация на креатинина веднъж годишно. За навременно откриване на страничните ефекти от лекарствената терапия е важно лекарите уролози да се интересуват при всяко посещение на пациентите им как те понасят предписаните медикаменти.

Библиографията е на разположение у автора.

ПОСТАВЕТЕ СИ ВИСОКИ ЦЕЛИ ЗА ДЪЛГОСРОЧНОТО ЗДРАВЕ НА СТАВИТЕ¹⁻⁴

- ◆ ELOCTA® е първият FVIII с удължен полуживот (EHL), при който е доказано непрекъснато подобрение на здравето на ставите²
- ◆ ELOCTA® се подкрепя от дългосрочни клинични данни от период с продължителност до 6 години, които показват, че:^{3,5}
 - ELOCTA® може да доведе до отзвучаване на симптомите в таргетните стави и така да помогне на пациентите да живеят без влиянието на хемофилията¹⁻³
 - ELOCTA® предлага дългосрочна защита срещу кървене^{3,4}
- ◆ Помага на пациентите да продължат напред с дългосрочна защита на ставите¹⁻⁴

Референции:

1. Oldenburg J, et al. EHAD 2019 Poster P158. 2. Oldenburg J, et al. Haemophilia 2018;24(1):77–84. 3. Nolan B, et al. Haemophilia 2020;26(3):494-502. 4. Nolan B, et al. Haemophilia 2020;26(3):494-502. Supplementary Material. 5. ELOCTA KXП 11/01/2021

Информация за предписване

ELOCTA 250 IU, ELOCTA 500 IU, ELOCTA 1000 IU, ELOCTA 1500 IU, ELOCTA 2000 IU и ELOCTA 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съкратена информация за предписване. Моля, консултирайте се с Кратката характеристика на продукта (КХП) преди предписване. **Състав:** Активното вещество е ефморостосод алфа (рекомбинантен коагуляционен фактор VIII, Fc фузионен протеин). Всеки флакон ELOCTA съдържа номинално количество от 250, 500, 1000, 1500, 2000 или 3000 IU (международни единици) ефморостосод алфа. Останалите съставки са захароза, натриев хлорид, хистидин, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, натриев хидроксид и солна киселина. **Показания:** Назначава се във всички възрастови групи за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия тип А (вроден дефицит на фактор VIII). **Дозировка и начин на приложение:** Лечение при нужда: Изчисляването на необходимата доза рекомбинантен фактор VIII Fc се основава на емпиричното откритие, че 1 международна единица (IU) фактор VIII на kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата доза се определя чрез използването на следната формула: Необходими единици = телесно тегло (kg) x желаното повишение на фактор VIII (%) / (IU/dl) x 0.5 (IU/kg за IU/dl). Моля, консултирайте се с КХП за по-подробна информация, включително Таблица 1: Указания за дозиране на ELOCTA за лечение на епизоди на кървене и при операции. **Профилактика:** За дългосрочна профилактика препоръчителната доза е 50 IU/kg на всеки 3 до 5 дни. Дозата може да се коригира въз основа на отговора на пациента в диапазон от 25 до 65 IU/kg. При някои случаи, особено при по-млади пациенти, могат да бъдат необходими по-кратки интервали на прилагане или по-високи дози. **Мониторинг на терапията:** Моля, консултирайте се с КХП за по-подробна информация за мониториране на лечението. **Старческа възраст:** Ограничен опит при пациенти на възраст ≥ 65-годишна. **Педиатрична популация:** За деца под 12-годишна възраст може да са необходими по-често прилагане или по-високи дози. **Юноши:** За юноши на 12-годишна възраст и повече препоръките за дозиране са същите като при възрастни. Моля, консултирайте се с КХП за инструкции при разтваряне. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. **Предпазни мерки и предупреждения:** Възможни са алергични тип реакции на свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците на реакции на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да преустановят употребата на лекарствения продукт и да се свържат със своя лекар. В случай на анафилактичен шок, трябва да се спазват настоящите медицински стандарти за лечение на шок. Всички пациенти, лекувани с продукти, съдържащи човешки коагуляционен фактор VIII, трябва да бъдат внимателно мониторирани за развитие на инхибитори. Ако е необходим централен венозен катетър (ЦВК), трябва да се има предвид рискът от усложнения, свързани с ЦВК, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра. За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват. Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца. ELOCTA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон. Това трябва да се има предвид от пациенти на диета с контролиран прием на натрий. **Взаимодействия:** Няма съобщения за взаимодействия на продуктите, съдържащи човешки коагуляционен фактор VIII (рДНК), с други лекарствени продукти. С ELOCTA не са провеждани проучвания за взаимодействията. **Нежелани лекарствени реакции:** Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и смънене на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, неспокойствие, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипене) са наблюдавани рядко, но в някои случаи те могат да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ELOCTA. Консултирайте се с КХП за по-подробна информация относно нежеланите лекарствени реакции. **Режим на предписване:** Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание. **Номер на разрешението за употреба:** EU/1/15/1046/001 – 007. **Вид опаковка:** 1 флакон (стъкло) с прах плюс материали за разтваряне и инфузия. **Притежател на разрешението за употреба:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Швеция. **Номер на документа:** REF-9266. **Дата на изготвяне:** юни 2021 г.

Нежеланите лекарствени реакции следва да се докладват пред компетентната институция или пред Swedish Orphan Biovitrum AB на имейл: drugsafety@sobi.com

Всички търговски марки на трети страни са собственост на съответните собственици. Sobi и ELOCTA са търговски марки на Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Стокхолм, Швеция
www.sobi.com

Судиш Орфан Бивитрум - Клон България,
гр. София, п.к. 1606, бул. "ген. Тотлебен" 30-32



Работен код: PP-12362
Дата на изготвяне: август 2021
ИАЛ-40081/19.08.2021

ТИ МОЖЕШ  **ELOCTA®**
efmorostocod alfa (recombinant human
coagulation factor VIII, Fc fusion protein)

Анемия при хронични заболявания при деца и възрастни

С. Мишкарлова-Петрова¹, Я. Петров²

¹Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

²Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Анемията при хронични заболявания (АХЗ) и желязодефицитната анемия (ЖДА) са двата най-често срещани вида анемия в световен мащаб, които се характеризират с хипоферемия. Към момента използването на рутинните лабораторни тестове за диференциране на АХЗ и АХЗ със съпътстващ желязен дефицит в клиничната практика е трудно. През последните години различни клинични проучвания показваха ползите от изследването на някои пептидни хормони (хепцидин) и използването на математически модели (sFTR/ferritin), които улесняват клиницистите в правилната диагностика и лечение на педиатричните и възрастните пациенти.

Ключови думи: анемия, хронични заболявания, желязодефицитна анемия, диагностика, лечение

Анемията при хронични заболявания (АХЗ) е придобито състояние, при което се наблюдава лека до умерено тежка нормоцитна нормохромна анемия в резултат на остра или хронична инфекция, възпаление или неопластично заболяване. От епидемиологична гледна точка АХЗ и е втората най-честа форма на анемия при деца и възрастни след желязодефицитната анемия и се диагностицира при 42% от всички пациенти в общата световна популация. (1) Патогенезата на АХЗ е комплексна, многофакторна и е свързана с подлежащо хронично заболяване. Основна роля играе предизвиканият имуномодулиран отговор, който индуцира експресия на цитокини с последващо нарушение в желязния баланс.

Анемията при хронични заболявания се развива по три основни механизма: (2)

1. Нарушена пролиферация на еритроидните прекурсори чрез:
 - намалена или нарушена продукция на еритропоетин (ЕРО). Формирането на реактивни оксидативни молекули (ROS – reactive oxygen species), медирано от цитокините, води до промяна в афинитета на индуцираните от ЕРО транскрипционни фактори и до увреждане на ЕРО-произвеждащите клетки;
 - инхибиторен ефект на възпалителните цитокини върху костния мозък. Увеличеното производство на IL-1, TNF-alpha, IL-6 и IFN-ламбда потиска растежа на еритроидните прекурсори.
2. Съснена преживяемост на еритроцитите. Причинява се от повишената концентрация на възпалителни цитокини, а не на еритроиден дефект. IL-1,

IFN-ламбда и TNF-alpha директно увреждат еритроидните прекурсори и подпомагат еритрофагоцитозата предимно чрез селективна хемолиза на неоцитите.

3. Ограничение на желязото за хемопоезата и секвестрацията му в макрофагите.

Ниските нива на серумно желязо (хипоферемия) при АХЗ се наблюдават при адекватни или повишени желязни запаси поради нарушена мобилизация и повишено натрупване на желязо в макрофагите. Еритроидните прекурсори нямат достъп до желязо и поради тази причина еритропоезата протича в условия на функционален желязен дефицит.

Хепцидинът е ключов регулатор на системната желязна хомеостаза. Представлява пептиден хормон, който основно се синтезира в черния дроб и регулира базалната системна хомеостаза на желязото. Хепцидинът се свързва с феропортина и причинява интернализация и разрушаване на феропортина, което води до инхибиране на абсорбцията на желязо и до освобождаване на рециклираното желязо от тъканните депа в макрофагите. (3) Този ефект се задълбочава допълнително при възпалителни състояния чрез стимулиране на производството на хепцидин от повишената продукция на интерлевкини, предимно IL-6. Само за часове концентрацията му нараства и индуцира хипоферемия, която е важен защитен механизъм за ограничаване на бактериалния растеж. Някои автори определят хепцидина като острофазов протеин тип II, какъвто е феритинът. Хроничното хепцидин-медирано ограничаване на желязото стои в основата на патогенезата на АХЗ.

Клиничната картина е замаскирана от симптомите на основното заболяване. За развитието на анемичен

синдром при хроничните случаи са необходими от 1 до 2 месеца. При остри случаи функционален железен дефицит може да настъпи в рамките на часове. Обикновено хемоглобинът е между 70 и 110 г/л, анемията първоначално е нормохромна и нормоцитна, MCV и MCH са в норма, а ретикулоцитите са намалени. Постепенно анемията се задълбочава, микроцитна и хипохромна, като стойностите на MCV рядко падат под 70 fl. Серумното желязо, тоталният желязо-свързващ капацитет (ТЖСК), трансфериновата сатурация и нивата на трансферин са намалени. Нивата на феритин не са точен показател при пациенти с АХЗ поради честата комбинация с железен дефицит. Намалените запаси на

желязо при придружаващо възпаление може да дадат интермедиерни феритинови нива, тъй като феритинът е острофазов протеин и възпалителните цитокини повишават неговия синтез. При хемоглобин под 90 г/л и MCV под 80 fl трябва да се изключи железен дефицит. Диагнозата железен дефицит се счита за потвърдена при феритин под 20 ng/ml дори и при съпътстващ възпалителен процес. (4) Изследването на разтворимия трансферинов рецептор (sTfR) помага за диференцирането на пациенти само с АХЗ (нормални или високи стойности на феритин и ниски нива на sTfR) и пациенти със съчетание на АХЗ и железен дефицит (ниски нива на феритин и високи нива на sTfR) (таблица 1).

Таблица 1. Основни лабораторни показатели на жлезения метаболизъм и някои маркери при АХЗ, желязодефицитна анемия (ЖДА), при комбинация от двете и при латентен железен дефицит

Показател	АХЗ	ЖДА	АХЗ и ЖДА	Латентен железен дефицит
Желязо	↓	↓	↓	↓
Хемоглобин	↓	↓	↓	N
Трансферин	↓ / N	↑	↓	N / ↑
Трансфериново насищане	↓	↓	↓	↓
Феритин	N / ↑	↓	↓ / N	↓
sTR	N	↑	N / ↑	N / ↑
sTR/log феритин	↓ (<1)	↑ (>2)	↑ (>2)	↑
Възпалителни цитокини	↑	N	↑	N
Хепцидин	↑	↓	N / ↓	↓
GDF15	↑	N	↑	N

В своето проучване Shin D. et al. анализират 367 възрастни пациенти с анемия (ЖДА – 157, АХЗ – 210 и 80 здрави контроли), за да определят най-точните лабораторни маркери, чрез които е възможно диференцирането на ЖДА при пациенти с АХЗ и при пациенти с чист железен дефицит. (5) Пациентите с ЖДА (с или без АХЗ) са идентифицирани посредством следните лабораторни показатели: 1) серумни нива на феритин < 15 ng/ml за мъжете и < 10 ng/ml за жените; 2) серумни нива на феритина < 100 ng/ml и трансферинова сатурация < 15%, завишени стойности на sTfR или ниски стойности на хепцидин; 3) серумен феритин < 200 ng/ml (със завишени стойности на CRP) и микроцитна хипохромна анемия, отговаряща на терапия с железен препарат. Отговорът към лечението се дефинира с покачване поне с 10% на MCV и MCHC в рамките на 3 седмици от лечението с желязо. Резултатите от проведения анализ показват, че най-висока диагностична достоверност притежава индексът sTfR/ferritin (чувствителност 95,5% и специфичност 98,6%), чрез който е възможно най-точно отдиференциране на пациентите с ЖДА и тези с АХЗ. Стойности на sTfR/ferritin под 1 има при АХЗ, а над 2 – при комбинация на АХЗ и желязодефицитна

анемия. В клиничната практика отдавна е известно, че феритинът е позитивен острофазов реактант, а серумното желязо и тоталният желязо-свързващ капацитет са негативни острофазови реактанти. По тази причина изследването на sTfR е най-меродавно, тъй като sTfR не се влияе в такава степен от възпалителните процеси. В проучването на Mahajan G. et al. са анализирани 90 пациенти от педиатричната популация на възраст между 5 и 18 години. Участниците са разпределени в три подкатегории – пациенти с чист железен дефицит, с чиста АХЗ и с АХЗ и придружаваща ЖДА. (6) В проучването се анализират различни параметри, свързани с железен дефицит и анемичен синдром при хронично заболяване (CRP, IL-6, Hb, MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, хепцидин, sTfR, феритин). Резултатите показват, че при пациентите с чиста АХЗ стойностите на хепцидина са значително по-високи в сравнение с тези, при които е налице ЖДА. Също така пациентите с чиста АХЗ имат нормални нива на sTfR (<3 µg/mL), докато тези с АХЗ и придружаваща ЖДА имат високи нива на sTfR (≥3 µg/mL) и значително намалена серумната концентрация на хепцидин. Хепцидиновите нива са в позитивна корелация с нивата на IL-6 при пациентите с чиста АХЗ.

Nemeth et al. са доказали, че хроничната стимулация на оста IL-6 – хепцидин от възпалителните процеси е отговорна за ограничаването на желязото за нуждите на еритропоезата. (7)

Поради тази причина изследването на хепцидин е добър индикатор за ЖДА при деца с АХЗ. Изследването на хепцидин може да доведе до персонализиране на терапиите с желязни препарати и да предотврати хипертретирание на пациентите.

Лечението на подлежащото заболяване води до подобряване и в някои случаи – корекция на анемичния синдром. Трансфузията на еритроцити е показана при умерена до тежка анемия (хемоглобин под 80 г/л) и наличие на симптоматика и е абсолютно задължителна при заплашваща живота анемия (хемоглобин под 65 г/л) и хеморагични усложнения. При пациентите с хронични бъбречни заболявания не се препоръчва продължителна трансфузионна терапия поради рисковете от посттрансфузионна хемосидероза и сенсibiliзиране към HLA антигени преди евентуално провеждане на бъбречна трансплантация. Заместителна терапия с парентерални желязни препарати би могла да се прилага при клинично значима анемия и желязен дефицит след оценка на ползите и рисковете от този вид лечение. Високата доза парентерално желязо е мощен стимул за хепцидинова продукция. Блокирането на желязото в ретикулоендотелната система е еволюционна защитна стратегия да се инхибира растежът на патогените, като се повишава рискът от инфекция и формиране на високотоксични хидроксилни радикали. Използването на желязни препарати е оправдано при пациенти с възпалителни чревни заболявания и при АХЗ, свързана с истински желязен дефицит. Използването на ЕРО може да се обсъди, когато лечението на подлежащото заболяване не подобрява анемичния синдром и серумното ниво на ЕРО не е повишено. При пациенти с хронично бъбречно заболяване лечението с ЕРО и darbopoetin е златен стандарт. В последните години във фаза на напреднали клинични проучвания се използват медикаменти – антагонисти на хепцидина. Основни групи хепцидинови антагонисти са: (8-10)

- инхибитори на хепцидиновата синтеза: еритроферон – супресира хепцидина, като повишава абсорбцията на желязото и мобилизацията му от депата; тоцилизумаб – IL-6 инхибитор; хепарин – инхибира хепцидиновата транскрипция;
- неутрализиращи хепцидина пептиди: антикалини (PRS – 080); антихепцидинови антитела – човешкото антитяло 12B9m;
- интерфериращи свързването на хепцидина към феропортина: антиферопортинови моноклонални антитела, тиолови модификатори;

- хелатори: прилагат се с цел индуциране на ендогенна продукция на ЕРО;
- пентоксифилин – действа противовъзпалително и може да супресира продукцията на TNF-alpha и IFN-lambda. Има благоприятен ефект при хронично бъбречно заболяване и анемия, която е резистентна на ЕРО.

Библиография:

1. Nicholas J. Kassebaum, Rashmi Jasrasaria, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123(5): 615-624.
2. Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *ASH Edu book* 2015; 14-18.
3. Theurl M, Nairz M, Schroll A, et al. Hepcidin as a predictive factor and therapeutic target in erythropoiesis-stimulating agent treatment for anemia of chronic disease in rats. *Haematologica* 2014; 99: 1516.
4. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*, 2013; 161: 639.
5. Shin DH, Kim HS, Park MJ, Suh IB, Shin KS. Utility of Access Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index in Diagnosing Iron Deficiency Anemia. *Ann Clin Lab Sci*. 2015 Summer; 45 (4): 396-402. PMID: 26275690.
6. Mahajan G, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Hepcidin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *Blood Res*. 2017; 52 (3): 212-217. doi:10.5045/br.2017.52.3.212.
7. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004 May; 113 (9): 1271-6. doi: 10.1172/JCI20945. PMID: 15124018; PMCID: PMC398432.
8. Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation.
9. Scrijvers D, Roila F; Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO recommendations for Ann Oncol. 2009; Suppl 4: 159-61.
10. Mark J. Koury and Melissa Rhodes. How to approach chronic anemia. *ASH Edu book* 2012; 183-190.



Ролята на gilteritinib при пациенти с остра миелоидна левкемия и наличие на FLT3 мутация

Е. Алексов¹, Б. Спасов²

¹Второ отделение към Клиника по хематология, Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София

²Клиника по хематология, Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София

Въпреки напредъка в разбирането на молекулярната биология за острата миелоидна левкемия (ОМЛ), през последните четири десетилетия лечението не се е променило съществено и резултатът остава неблагоприятен за голяма част от пациентите. Настоящите клинични възможности се променят бързо, с появяващи се нови терапевтични агенти, базирани на идентифицирани молекулярно-генетични мутации при отделните пациенти. FLT3 мутацията играе ключова роля в пролиферацията и диференциацията на миелоидните клетки. Gilteritinib е нов селективен FLT3 инхибитор, демонстриращ клинично превъзходство спрямо стандартните химиотерапевтични режими и благоприятен профил на безопасност при пациенти с R/R FLT3 (+) ОМЛ.

Ключови думи: ОМЛ, FLT3, gilteritinib

Остра миелоидна левкемия

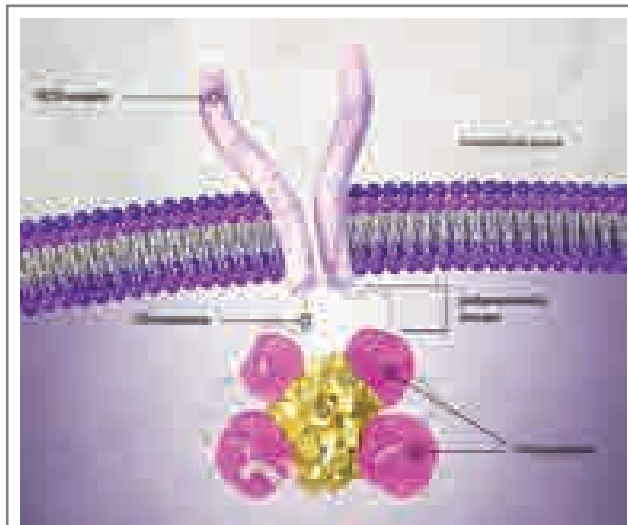
Клинично разграничена за първи път като отделно заболяване от Ebstein през 1889 г. (1), острата миелоидна левкемия (ОМЛ) представлява хетерогенно генетично заболяване, детерминирано от натрупване на генетични изменения в хемопоетичните стволови клетки. (2) Средната възраст при диагностицирането е около 70 години, а 5-годишната преживяемост е едва 40% за пациенти на възраст 18-60 години и само 10% за пациенти на възраст над 60 години. (2) Въпреки напредъка в разбирането на молекулярната биология на заболяването, през последните четири десетилетия лечението не се е променило съществено и резултатът остава неблагоприятен за голяма част от пациентите. (3) Доскоро повечето болни са лекувани със схеми на химиотерапия, базирани на цитарабин/антрациклин (т.нар. протокол „7+3“) или с хипометилащи агенти, ако са преценени като неподходящи за интензивно лечение. След този дълъг период на статукво в терапията на ОМЛ и липсата на напредък в процеса на разработване на нови лекарства в тази област настоящите клинични възможности се променят бързо, с появяващи се нови, обещаващи терапевтични агенти. Това, разбира се, е предшествано от сериозен напредък в разкриването на етиологията и

патогенезата на заболяването въз основа на подобрените техники за изследване на ролята на генетичните мутации в развитието на ОМЛ и идентифицирането на нови молекулярни маркери, отговорни за този процес, които са съответно подходящи и като терапевтичен таргет. (4) Съвременната класификация на ОМЛ я стратифицира съгласно риска в благоприятни междинни и високорискови групи, определени въз основа на цитогенетичните промени, а идентификацията на мутации като NPM1, FLT3, CEBPA и IDH1/IDH2 и др. актуализира прогнозата и определя клиничното решение за провеждане на терапия. (5)

Роля на FLT3 мутацията при ОМЛ

FLT3 (fms related tyrosine kinase 3), цитокинов рецептор (CD135), принадлежащ към рецепторната тирозинкиназа клас III, се експресира основно върху хемопоетичните клетки. (6) FLT3 играе ключова роля в пролиферацията и диференциацията на миелоидните и лимфоидните клетки. (7) Двете най-чести мутации на гена FLT3 при ОМЛ са (фиг. 1):

- най-често срещаната мутация, докладвана през 1996 г. (8) – internal tandem duplication (ITD);
- мутацията на FLT3 tyrosine kinase domain (FLT3-TKD), открита няколко години по-късно. (9)



Фиг. 1.

Честотата на тези мутации варира в зависимост от изследваната популация пациенти. Въпреки това при новодиагностицирани пациенти на възраст под 65 години общата честота по литературни данни е ~30% (23% за FLT3-ITD и 7% за FLT3-TKD). (10)

И двете генетични аберации водят до постоянно активиране на киназата, стимулираща клетъчния растеж и делене и даваща предимство в преживяемостта на клетката носител чрез антиапоптотичното си действие. FLT3-ITD мутацията бе определена като по-рисковата от двата типа мутации. Пациентите с мутация на FLT3-ITD са средно по-млади от типичния пациент с ОМЛ. Повечето от тях постигат ремисия с конвенционална индукционна химиотерапия, но при тях се наблюдава изразена тенденция към рецидивирание, ранно рецидивирание и по-кратка преживяемост от пациенти с ОМЛ на подобна възраст без наличието на такава мутация. (11,12) FLT3-TKD мутацията е по-рядко срещана и има по-малко прогностично значение при диагностициране, но също е клинично важна, особено като маркер за очаквана резистентност към някои инхибитори на FLT3. (13) Част от терапевтичния подход при пациенти с FLT3-ITD положителна ОМЛ е фокусът върху консолидацията с алогенна трансплантация. Агресивният подход към пациентите с трансплантация на хематопоетични стволови клетки (HSCT) в първата ремисия остава и за момента може би най-важният компонент на терапията. (14,15) Независимо от това мутацията на FLT3-ITD остава независим рисков фактор за рецидив след HSCT. (16,17)

FLT3 мутацията като терапевтичен таргет

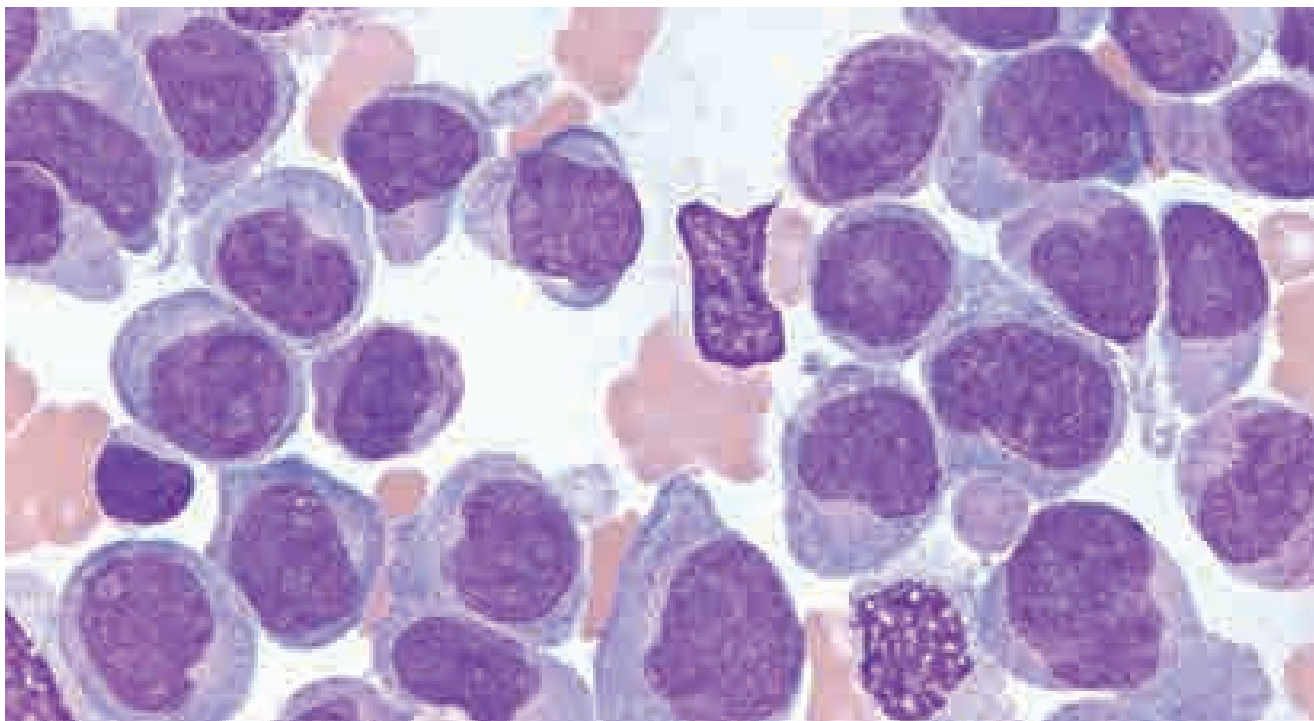
FLT3 мутацията още от откриването си е била обект на изследвания от страна на учените като потенциален терапевтичен таргет. Множество лекарства са проучвани през годините като инхибитори на FLT3, но повечето са се провалили поради липса на достатъчна ефективност или неприемлива токсичност. Първото поколение FLT3 инхибитори като midostaurin и sorafenib не е проектирано специфично да потиска активността на FLT3 свързаната киназа, а също така показва активност срещу KIT, PDGFR и VEGFR, като по този начин води до мулти таргетно-асоциирана токсичност и поява на странични ефекти. (18) През последните години множество FLT3 инхибитори са в различни етапи на клинично проучване: sorafenib, lestaurtinib, sunitinib, tandutinib, quizartinib, midostaurin, gilteritinib, crenolanib, cabozantinib, Sel24-B489, G-749, AMG 925, TTT-3002 и FF-10101 (19), като само два от тях са получили регулаторно одобрение от големите лекарствени агенции за лечение на FLT3 позитивна ОМЛ – мултикиназният инхибитор midostaurin и много по-селективният FLT3 инхибитор gilteritinib.

Gilteritinib като FLT3 инхибитор в лечението на ОМЛ

Gilteritinib е малка молекула, пиазин-карбоксамидов дериват, който се свързва с АТФ-свързващото място на FLT3 тирозинкиназата. In-vitro извършен анализ на киназната активност показва такава освен към FLT3 също и към AXL и ALK. При използване на различни ОМЛ клетъчни култури е оценена IC50 (концентрацията, при която са инхибирани 50% от каталитичната активност на ензима), като за FLT3 ITD тя е приблизително 1 nM, а спрямо wtFLT3 – приблизително 5 nM, това определя ниската миелотоксичност спрямо нормалните миелобласти. (20,21)

Във фаза I/II проучване при рецидивираща/рефрактерна (R/R) AML с или без FLT3 мутации gilteritinib се прилага в различни дози веднъж дневно. Най-честите нежелани събития, възникващи при лечението, са диария, анемия, умора и повишаване на чернодробните ензими. Това проучване установява оптималната дневна доза от 120 mg gilteritinib за по-нататъшни клинични изпитвания фаза 3 и 300 mg/ден максимална поносима доза. (22)

В основното регистрационно проучване – отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III (ADMIRAL; NCT03182244), gilteritinib, прилаган в доза 120 mg дневно, е сравнен с химиотерапия при R/R FLT (+) ОМЛ. Пациентите са рандомизирани 2:1 на



gilteritinib спрямо една от следните четири схеми на химиотерапия: ниски дози cytarabine, azacytidine, MEC (mitoxantrone/etoposide/cytarabine) или FLAG-IDA. Първичните крайни цели са OS (обща преживяемост) и CR/CRh (пълна ремисия с частично хематологично възстановяване). Набрани са 371 пациенти, рандомизирани в посочените групи. (23)

В предварително планирания междинен анализ при 138 пациенти, включени в групата с gilteritinib, CR/CRh е 21% (95% CI 14,5-28,8, $n = 29/138$), с 11,6% CR и 9,4% CRh. Средната продължителност на ремисията (DOR) е 4,6 месеца (range 0,1-15,8). Средното време за отговор е 3,6 месеца (range 0,9-9,6). Въз основа на тези данни gilteritinib е одобрен от FDA за пациенти с R/R ОМЛ. (23)

От окончателно набрани 371 пациенти 247 са рандомизирани на gilteritinib и 124 на химиотерапия. Средната възраст на участниците е 62 години (range 19-85). От FLT3 мутациите 88,4% са FLT3-ITD, 8,4% са FLT3-TKD, 1,9% са FLT3-ITD и FLT3-TKD, а 1,3% са с непотвърдени мутации. OS е значително по-дълга в групата с gilteritinib (9,3 месеца), отколкото в групата на химиотерапия (5,6 месеца) (hazard ratio – HR, за смърт = 0,637; $P = 0,001$). Процентът на OS на 1-ата година е 37,1% за групата с gilteritinib и 16,7% за групата на химиотерапия. При пълния анализ на рандомизираните пациенти

процентът на CR/CRh за групата с gilteritinib (34%) е значително по-добър от този в групата на химиотерапия (15,3%, $P = 0,0001$). Цитопениите са най-честите сериозни нежелани събития, свързани с gilteritinib, включително анемия, фебрилна неутропения и тромбоцитопения. Други клинично значими нежелани реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания на gilteritinib, включват удължена камерна реполяризация (QT интервал, QTc, 4,9%), панкреатит (5%), синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатия (1%) и синдром на диференциация (3%). (23)

Обект на настоящи проучвания е ролята на FLT3 инхибиторите като поддържаща терапия след алогенна трансплантация на стволови клетки, за да се предотврати последващ рецидив при пациенти с мутация на FLT3 с AML. (24) В момента продължаващото клинично изпитване MORPHO, рандомизирано проучване фаза 3, сравнява резултатите и токсичността на gilteritinib спрямо плацебо терапията след алогенна трансплантация на стволови клетки за пациенти с FLT3 (+) ОМЛ. (25)

Все още остава неясна ролята на gilteritinib в комбинирания режим. Възможно е добавянето на gilteritinib към често използваните химиотерапевтични средства и режими да подобри клиничната ефикасност. Понастоящем се провеждат множество клинични изпитвания за оценка на gilteritinib в комбинация. (26)

Обобщение

Прецизната медицина постепенно се превръща в основна на стандартната терапия и започва да играе все по-важна роля в концепцията за трайно и дългосрочно повлияване на ОМЛ. Gilteritinib като единствен за момента одобрен FLT3 инхибитор за монотерапия на пациенти с R/R FLT3 (+) ОМЛ води до значително по-дълга ОС и по-висок ORR спрямо химиотерапията. Наблюденият общ профил на безопасност също е в полза на gilteritinib. Тези данни от регистрационното проучване потвърждават постепенната промяна на парадигмата в терапията на ОМЛ и позиционират gilteritinib като нова стандартна терапия за R/R FLT3 мутирала ОМЛ.

Библиография:

1. Kaushansky K., Lichtman M, Prchal J. et al. Williams hematology 9th edition, 2016, McGraw-Hill Education.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015 Sep 17; 373 (12): 1136-52. doi: 10.1056/NEJMra1406184. PMID: 26376137.
3. Perl AE. The role of targeted therapy in the management of patients with AML. Blood Adv. 2017 Nov 14; 1 (24): 2281-2294. doi: 10.1182/bloodadvances.2017009829. PMID: 29296877; PMCID: PMC5737125.
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Döhner K, Schlenk RF, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016 Jun 9; 374 (23): 2209-2221. doi: 10.1056/NEJMoa1516192. PMID: 27276561; PMCID: PMC4979995.
5. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129 (4): 424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895058; PMCID: PMC5291965.
6. Lyman S.D., James L., Vanden Bos T., de Vries P., Brasel K., Gliniak B., Hollingsworth L.T., Picha K.S., McKenna H.J., Splett R.R., et al. Molecular cloning of a ligand for the flt3/flk-2 tyrosine kinase receptor: A proliferative factor for primitive hematopoietic cells. Cell. 1993; 75: 1157-1167. doi: 10.1016/0092-8674(93)90325-K.
7. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood. 2002; 100: 1532-1542. doi: 10.1182/blood-2002-02-0492.
8. Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. Leukemia. 1996;10(12): 1911-1918.
9. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood. 2001; 97 (8): 2434-2439.
10. Levis M, Small D. FLT3: ITDoes matter in leukemia. Leukemia. 2003; 17 (9): 1738-1752.
11. Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood. 2002; 99 (12): 4326-4335.
12. Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. ; AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia . Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. Blood. 2002; 100 (13): 4372-4380.
13. Man CH, Fung TK, Ho C, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD(+) acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation. Blood. 2012; 119 (22): 5133-5143.
14. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group . Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2008; 358 (18): 1909-1918.
15. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. German-Austrian AML Study Group . Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. Blood. 2014; 124 (23): 3441-3449.
16. Schmid C, Labopin M, Socié G, et al. Acute Leukemia Working Party of the European Group of Blood and Bone Marrow Transplantation. Outcome of patients with distinct molecular genotypes and cytogenetically normal AML after allogeneic transplantation. Blood. 2015; 126(17): 2062-2069.
17. Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. J Clin Oncol. 2012; 30 (7): 735-741.
18. Grunwald M.R., Levis M.J. FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia: A review of their efficacy and mechanisms of resistance. Int. J. Hematol. 2013; 97: 683-694. doi: 10.1007/s12185-013-1334-8.
19. Zhao J, Song Y, Liu D. Gilteritinib: a novel FLT3 inhibitor for acute myeloid leukemia [published correction appears in Biomark Res. 2019 Oct 17;7:21]. Biomark Res. 2019;7:19. Published 2019 Sep 11. doi:10.1186/s40364-019-0170-2
20. Lee LY, Hernandez D, Rajkhowa T, et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor. Blood. 2017; 129 (2): 257-260.
21. Mori M, Kaneko N, Ueno Y, et al. Gilteritinib, a FLT3/AXL inhibitor, shows antileukemic activity in mouse models of FLT3 mutated acute myeloid leukemia. Invest New Drugs. 2017; 35 (5): 556-565.
22. Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, Claxton D, Erba HP, Gill S, Goldberg S, Jurcic JG, Larson RA, Liu C, Ritchie E, Schiller G, Spira AI, Strickland SA, Tibes R, Ustun C, Wang ES, Stuart R, Rolig C, Neubauer A, Martinelli G, Bahceci E, Levis M. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol. 2017; 18 (8): 1061-1075.
23. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. N Engl J Med. 2019; 381 (18): 1728-1740.
24. Wang ES. Incorporating FLT3 inhibitors in the frontline treatment of FLT3 mutant acute myeloid leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2019 Jun; 32 (2): 154-162. doi: 10.1016/j.beha.2019.05.006. Epub 2019 May 12. PMID: 31203997.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02997202> – достъпен на 09.09.2021 г.
26. Esteve J, Schots R, Bernal Del Castillo T, Lee J-H, Wang ES, Dinner S, Minden MD, Salamero O, Sierra J, Yoshimoto G, Laribi K, Halka J, Montesinos P, Liu S, Rich ES, Bahceci E. Multicenter, open-label, 3-arm study of Gilteritinib, Gilteritinib plus Azacitidine, or Azacitidine alone in newly diagnosed FLT3 mutated (FLT3 Mut+) acute myeloid leukemia (AML) patients ineligible for intensive induction chemotherapy: findings from the safety cohort. Blood. 2018; 132 (Suppl 1): 2736.

ЗА ПО-ДЪЛГА ПРЕЖИВЯЕМОСТ

при рецидивирала или рефрактерна ОМЛ с FLT3 мутация
с XOSPATA™ спрямо спасителна химиотерапия¹

Медиана на обща преживяемост

9,3 месеца с
XOSPATA (n=247)

спрямо 5,6 месеца със спасителна химиотерапия (n=124)
HR=0,637 (95% CI: 0,490–0,830); P=0,0004¹

ОМЛ - остра миелоидна левкемия; CI - доверителен интервал; FLT3 FMS - подобна тирозин киназа 3; HR - съотношение на риска
Референция: 1. Последна одобрена Кратка характеристика на продукта XOSPATA.

Дата на изготвяне: Февруари 2021

XOS_2021_0012_HBR

XOSPATA™
gilteritinib 40mg
tablets

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

Xospata 40 mg филмирани таблетки (gilteritinib)

Терапевтични показания: Xospata е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти, които имат рецидивирала или рефрактерна остра миелоидна левкемия (ОМЛ) с FLT3 мутация.

Дозировка и начин на приложение: Препоръчителната начална доза е 120 mg гилтеритиниб (три таблетки по 40 mg) веднъж дневно. За пълна информация относно дозировка и начин на приложение, прочетете пълната версия на КХП.

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

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: Синдром на диференциация. Гилтеритиниб е свързан със синдрома на диференциация. Синдромът на диференциация е свързан с бърза пролиферация и диференциация на миелоидните клетки и може да е животозастрашаващ или летален, ако не се лекува. Симптомите и клиничните находки на синдрома на диференциация включват треска, диспнея, плеврален излив, перикарден излив, белодробен оток, хипотония, рязко наддаване на тегло, периферен оток, обрив и бъбречна дисфункция. При съмнение за синдром на диференциация трябва да се започне кортикостероидна терапия наред с проследяване на хемодинамиката до отшумяване на симптомите. Ако тежките признаци и/или симптоми продължават повече от 48 часа след започването на кортикостероидите, Xospata трябва да се прекъсне, докато признаците и симптомите вече не са тежки. Дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно след отшумяване на симптомите, като трябва да се прилагат за най-малко 3 дни. Симптомите на синдрома на диференциация може да се появят отново при преждевременно прекратяване на лечението с кортикостероиди. Синдром на постериорна обратима енцефалопатия. Има съобщения за синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, получаващи Xospata. PRES е рядко, обратимо, неврологично нарушение, което може да се прояви с бързо развитие на симптомите, включително припадъци, главоболие, обърканост, зрителни и неврологични разстройства, със или без свързана хипертония и променен психичен статус. Ако има съмнение за PRES, трябва да се потвърди чрез образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Препоръчва се прекратяване на Xospata при пациенти, които развият PRES.

Удължен QT интервал. Гилтеритиниб е свързан с удължена камерна реполяризация на сърцето (QT интервал). Удължаване на QT интервала може да се наблюдава през първите три месеца от лечението с гилтеритиниб. Поради това трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението, на 8-ия и на 15-ия ден от цикъл 1 и преди началото на следващите три последователни месеца от лечението. Необходимо е повишено внимание при пациенти със съответна сърдечна анамнеза. Хипокалиемията или хипомагнезиемията може да увеличат риска от удължаване на QT интервала. Поради това хипокалиемията или хипомагнезиемията трябва да се коригират преди и по време на лечението с Xospata. Xospata трябва да се прекъсне при пациенти, които имат QTcF > 500 msec. Решението за повторно въвеждане на лечение с гилтеритиниб след удължаване на QT трябва да бъде направено след внимателно обмисляне на ползите и рисковете. Ако Xospata бъде въведен отново с намалена доза, трябва да се направи ЕКГ след 15 дни на приложение и преди началото на следващите три последователни месеца от лечението. В клинични проучвания е установено, че 12 пациенти са имали QTcF > 500 msec. При трима пациенти лечението е прекъснато и започнато отново без повторно удължаване на QT интервала. Панкреатит. Има съобщения за панкреатит. Пациенти, които развиват признаци и симптоми, показателни за панкреатит, трябва да се оценяват и наблюдават. Xospata трябва да се прекъсне и може да се поднови с намалена доза след отшумяване на признаците и симптомите на панкреатит. Взаимодействия. Едновременното прилагане на CYP3A/P-гр индуктори може да доведе до намалена експозиция на гилтеритиниб и вследствие на това – до риск от липса на ефикасност. Поради това трябва да се избягва съпътстващата употреба на гилтеритиниб със силни CYP3A4/P-гр индуктори. Изисква се повишено внимание при предписването на гилтеритиниб със съпътстващи лекарствени продукти, които са силни инхибитори на CYP3A, P-гр и/или протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) (като например, но не само, вориконазол, итраконазол, позаконазол и кларитромицин), тъй като те могат да увеличат експозицията на гилтеритиниб. Трябва да се обмислят алтернативни лекарствени продукти, които не инхибират силно активността на CYP3A, P-гр и/или BCRP. В ситуации, при които не съществуват удовлетворителни терапевтични алтернативи, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за токсични ефекти по време на прилагането на гилтеритиниб. Гилтеритиниб

може да намали ефектите на лекарствени продукти, таргетиращи 5HT_{2B} рецепторите или сигма неспецифичните рецептори. Поради това трябва да се избягва съпътстващата употреба на гилтеритиниб с тези продукти, освен ако употребата се счита за съществено важна за грижата за пациента.

Ембрио-фетална токсичност и контрацепция. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за плода. Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да си направят тест за бременност в рамките на седем дни преди започване на лечението с Xospata и да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Xospata, и за период от поне 6 месеца след спиране на лечението. Жените, които използват хормонални контрацептиви, трябва да добавят бариерен метод за контрацепция. Мъжете, които имат партньорки с репродуктивен потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за период от поне 4 месеца след последната доза Xospata.

Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие: Съпътстващата употреба на Xospata със силни CYP3A/P-гр индуктори (например фенитоин, рифампин и жълт кантарион) трябва да се избягва, тъй като те могат да намалят плазмените концентрации на гилтеритиниб. Силни инхибитори на CYP3A, P-гр и/или BCRP (например вориконазол, итраконазол, позаконазол, кларитромицин, еритромицин, каптоприл, карведилол, ритонавир, азитромицин) могат да увеличат плазмените концентрации на гилтеритиниб. Гилтеритиниб не е инхибитор или индуктор на CYP3A4 или инхибитор на MATE1 in vivo. Гилтеритиниб е инхибитор на P-гр, BCRP и OCT1 in vitro. Препоръчва се повишено внимание по време на съвместно приложение на гилтеритиниб и субстрати на P-гр (напр. дигоксин, дабигатран етексилат), BCRP (напр. митоксантрон, метотрексат, розувастатин) и OCT1 (напр. метформин). Във основа на in vitro данни гилтеритиниб може да намали ефектите на лекарствени продукти, таргетиращи 5HT_{2B} рецепторите или сигма неспецифичните рецептори (например есциталолам, флуоксетин, сертралин).

Фертилитет, бременност и кърмене: На жени с детороден потенциал се препоръчва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за период от 6 месеца след него. Мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за период от поне 4 месеца след последната доза Xospata. Гилтеритиниб може да причини увреждания на плода, когато се прилага на бременни жени. Кърменето трябва да се преустанови за периода на лечението с Xospata и за поне два месеца след последната доза.

Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини Съобщава се за замаяност при пациенти, приемащи Xospata.

Нежелани лекарствени реакции. Обобщение на профила на безопасност. Безопасността на Xospata е оценена при 319 пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ, които са получили поне една доза от 120 mg гилтеритиниб. Най-честите нежелани реакции на гилтеритиниб са повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (82,1%), повишена аспартат аминотрансфераза (AST) (80,6%), повишена алкална фосфатаза в кръвта (68,7%), повишена креатин фосфокиназа в кръвта (53,9%), диария (35,1%), умора (30,4%), гадене (29,8%), запек (28,2%), кашлица (28,2%), периферен оток (24,1%), диспнея (24,1%), замаяност (20,4%), хипотония (17,2%), болка в крайник (14,7%), астения (13,8%), артралгия (12,5%) и миалгия (12,5%). Най-честите сериозни нежелани реакции са остро бъбречно увреждане (6,6%), диария (4,7%), повишена ALT (4,1%), диспнея (3,4%), повишена AST (3,1%) и хипотония (2,8%). Другите клинично значими сериозни нежелани реакции включват синдром на диференциация (2,2%), удължен QT интервал в електрокардиограмата (0,9%) и синдром на постериорна обратима енцефалопатия (0,6%). Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, са изброени по-долу според категорията по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани реакции:

- Нарушения на имунната система:** Анафилактична реакция- Всички степени (1,3%), Степени ≥3 (1,3%), -Чести;
- Нарушения на нервната система:** Замаяност- Всички степени (20,4%), Степени ≥3 (0,3%) - Много чести; Синдром на постериорна обратима енцефалопатия- Всички степени (0,6%), Степени ≥3 (0,6%) - Нечести;
- Сърдечни нарушения:** Удължен QT интервал в електрокардиограмата- Всички степени (8,8%), Степени ≥3 (2,5%) - Чести; Перикарден излив- Всички степени (4,1%), Степени ≥3 (0,9%) - Чести; Перикардит- Всички степени (1,6%), Степени ≥3 (0%) - Чести; Сърдечна недостатъчност- Всички степени (1,3%), Степени ≥3 (1,3%) - Чести;
- Съдови нарушения:** Хипотония- Всички степени (17,2%), Степени ≥3 (7,2%) - Много чести; Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: Кашлица- Всички степени (28,2%), Степени ≥3 (0,3%) - Много чести; Диспнея- Всички степени (24,1%), Степени ≥3 (4,4%) - Много чести; Синдром на диференциация- Всички степени (3,4%), Степени ≥3 (2,2%) - Чести;
- Стомашно-чревни нарушения:** Диария- Всички степени (35,1%), Степени ≥3 (4,1%) - Много чести; Гадене- Всички степени (29,8%), Степени ≥3 (1,9%) - Много чести; Запек- Всички степени (28,2%), Степени ≥3 (0,6%) - Много чести;
- Хепатобилиарни нарушения:** Повишена аланин аминотрансфераза*- Всички степени (82,1%), Степени ≥3 (12,9%) - Много чести; Повишена аспартат аминотрансфераза*- Всички степени (80,6%), Степени ≥3 (10,3%) - Много чести;
- Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:** Повишена креатин фосфокиназа в кръвта*- Всички степени (53,9%), Степени ≥3 (6,3%) - Много чести; Повишена алкална фосфатаза в кръвта*- Всички степени (68,7%), Степени ≥3 (1,6%) - Много чести; Болка в крайник- Всички степени (14,7%), Степени ≥3 (0,6%) - Много чести; Артралгия- Всички степени (12,5%), Степени ≥3 (1,3%) - Много чести; Миалгия- Всички степени (12,5%), Степени ≥3 (0,3%) - Много чести; Мускулно-скелетна болка- Всички степени (4,1%), Степени ≥3 (0,3%) - Чести;
- Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:** Остро бъбречно увреждане- Всички степени (6,6%), Степени ≥3 (2,2%) - Чести;
- Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:** Умора- Всички степени (30,4%), Степени ≥3 (3,1%) - Много чести; Периферен оток- Всички степени (24,1%), Степени ≥3 (0,3%) - Много чести; Астения- Всички степени (13,8%), Степени ≥3 (2,5%) - Много чести; Неразположение- Всички степени (4,4%), Степени ≥3 (0%) - Чести.

* Честотата се базира на стойностите, получени в централна лаборатория.

Описание на избрани нежелани реакции:

Синдром на диференциация. Синдром на диференциация е възникнал при 11 (3%) от общо 319 пациенти, лекувани с Xospata в клиничните проучвания. Синдромът на диференциация е свързан с бърза пролиферация и диференциация на миелоидните клетки и може да е животозастрашаващ или летален, ако не се лекува. Симптомите и клиничните находки на синдрома на диференциация при пациенти, лекувани с Xospata, включват треска, диспнея, плеврален излив, перикарден излив, белодробен оток, хипотония, рязко наддаване на тегло, периферен оток, обрив и бъбречна дисфункция. В някои случаи възниква съпътстваща остра фебрилна неутрофилна дерматоза. Синдромът на диференциация възниква най-рано след един ден и до 82 дни след започване на Xospata и се наблюдава със или без съпътстваща левкоцитоза. 9 (82%) от общо 11 пациенти, при които възниква синдром на диференциация, се възстановяват след лечението или след прекъсване на приложението на Xospata. PRES. Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) възниква при 0,6% от общо 319 пациенти, лекувани с Xospata в клиничните проучвания. PRES е рядко, обратимо, неврологично нарушение, което може да се прояви с бързо развитие на симптомите, включително припадъци, главоболие, обърканост, зрителни и неврологични разстройства, със или без свързана хипертония. Симптомите се облекчават след прекратяване на лечението.

Удължаване на QT интервала. 4 (1%) от общо 317 пациенти, лекувани с доза от 120 mg гилтеритиниб, със стойност на QTC след изходното ниво в клиничните проучвания, имат QTcF >500 msec. Освен това при всички дози 12 (2,3%) пациенти с рецидивирала/рефрактерна ОМЛ имат максимален QTcF интервал >500 msec след изходното ниво.

Притежател на разрешението за употреба: Astellas Pharma Europe B.V., Sylvisweg 62, 2333 BE Leiden, Нидерландия

Номер на разрешението за употреба: EU/1/19/1399/001

Дата на последно одобрение на КХП: 03/12/2020

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание. Преди да предпришете това лекарство, моля, запознайте се с пълната Кратка характеристика на продукта, която съдържа цялата информация за лекарствения продукт.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена в пълната кратка характеристика на продукта на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

За пълна информация: Астелас Фарма ЕООД, 1784 София, Бул. „Цариградско шосе“ № 90, Офис сграда Капитал форт, етаж 11, тел.: 02 8625372

За допълнителна информация относно лекарствените продукти на Астелас, моля изпратете запитване на адрес: medinfo.hbr@astellas.com

Нежеланите лекарствени реакции трябва да се докладват. Съобщавайте за нежелани лекарствени реакции на Astellas чрез email до: pharmacovigilance_bg@astellas.com, по факс на +359 (0)2 862 53 77, или се свържете с офиса на Astellas локално.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 928903417, уебсайт: www.bda.bg

XOSPATA
gilteritinib 40mg tablets

Pegaspargase: критичен компонент в терапията на остра лимфобластна левкемия

Е. Спасов^{1,2}, В. Гръкланов^{1,2}

¹Клиника по клинична хематология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

²Първа катедра вътрешни болести, МФ, МУ – Пловдив

Натрупването на огромен брой данни, свързани с биологията и патогенезата на острата лимфобластна левкемия, включително и прилагането на съвременните риск-стратификационни модели, доведоха до изключителен напредък в лечението на болестта. Аспарагиназите са едно от най-важните химиотерапевтични средства срещу острата лимфобластна левкемия както в детска, така и в по-напреднала възраст. Тази статия се фокусира върху механизма на действие, фармакодинамиката, фармакокинетиката, терапевтичните възможности и профила на безопасност на pegaspargase при пациентите с остра лимфобластна левкемия.

Ключови думи: остра лимфобластна левкемия, пегаспарагиназа, химиотерапия, терапевтична ефикасност, профил на безопасност

Въведение

Острата лимфобластна левкемия (ОЛЛ) е хетерогенно малигнено заболяване, характеризиращо се с пролиферация на незрели лимфоидни клетки в костния мозък, периферната кръв, както и други екстрамедуларни органи. Има бимодално разпределение, като първият пик настъпва на около 5-годишна възраст (80% от случаите), а вторият пик – на около 50-годишна възраст (20% от случаите). (1) Епидемиологичните данни в Европа показват честота на острата лимфобластна левкемия от 1,28 на 100 000 индивиди годишно, със значителни възрастово свързани вариации (0,53 на 45-54 години, около 1,0 на 55-74 години и 1,45 на 75-99 години). (2) В резултат на новите и задълбочени данни, свързани с биологията на болестта, стратифицирането на риска, базирано на клинични, цитогенетични, молекулярно-генетични изследвания, както и определянето на минималната резидуална болест (МРБ), се отчита значително подобряване на честотата на пълни ремисии и на общата преживяемост (ОП), особено при деца. Петгодишната обща преживяемост в детска възраст достига до 86-89%, като процентът намалява с напредването на възрастта (ОП при възрастни около 41%). (2)

Исторически данни

На 3 юни 1948 г. Farber и сътрудници публикуват статията „Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin)“ в The New

England Journal of Medicine, с което започва ерата на лечение с химиотерапия на острата лимфобластна левкемия. В статията са описани пет случая на постигнати „временни ремисии“ при деца, лекувани с аминоптерин. (3) През 1961 г. Frei и сътрудници съобщават за постигната пълна ремисия от 59% и две-годишна преживяемост от приблизително 20% при 39 деца, лекувани с комбинацията mercaptopurin и methotrexate. (4) През 1962 г. Pinkel и сътр. предлагат нов лечебен подход – „обща терапия“ за лечение на ОЛЛ, включващ четирикомпонентен цикъл: индукция на ремисия, терапия, насочена към централната нервна система (ЦНС) с краниално облъчване и интратекален метотрексат, интензифицираща (консолидираща) терапия и поддържаща терапия. Този четирикомпонентен терапевтичен цикъл и до момента е „гръбнак“ на почти всички химиотерапевтични режими. (5) В следващите десетилетия се създават множество мулти-институционални групи за изучаване на левкемията, въвеждат се нови полихимиотерапевтични режими (ПХТ), започва се прилагането на аlogenната стволовоклетъчна трансплантация (алоСКТ), натрупват се и достатъчно данни за ранните и късни странични ефекти след алоСКТ. През последното десетилетие таргетната терапия, имунотерапията, както и CAR-T-клетъчната терапия, разкриват нови хоризонти пред терапевтичните възможности за лечение на ОЛЛ. (6) Към момента индукционното лечение на острата лимфобластна левкемия включва като златен стандарт разгрънати във времето полихимиотерапевтични режими,

в които аспарагиназата се явява ключов компонент и се свързва пряко с удължената свободна от болест преживяемост. (7)

Механизъм на действие

Антилевкемичният ефект на аспарагиназата се изразява в превръщане на аспарагина до аспарагинова киселина в извънклетъчната течност. (8) За разлика от нормалните клетки, които могат да синтезират аспарагин, лимфоцитите са чувствителни към изчерп-

ването на извънклетъчния аспарагин, защото имат ниски нива на аспарагин синтетаза, както и нарушена способност за свръхрегулиране на експресията на аспарагин синтетаза при излагане на аспарагиназа. Тази относителната неспособност на лимфоцитите да произвеждат собствен аспарагин, чрез който да компенсират липсата на извънклетъчен аспарагин, резултира в намаляване на зависимия от аспарагина синтез на протеини, което води до смърт на левкемични клетки. (9-12)

Продукт	Описание	Бактериален източник	Прилагане
Нативна аспарагиназа от E.coli	Съдържа ензима L-аспарагиназа amidohydrolaza тип EC-2	Escherichia coli	IM или IV
Pegaspargase	L-аспарагиназа, която е ковалентно конюгирана свързана с монометоксиполиетилен гликол	Escherichia coli	IM или IV
Erwinia Аспарагиназа	Съдържа ензима L-аспарагиназа	Erwinia chrysanthemi	IM или IV
Calaspargase pegol	L-asparaginase II, конюгирана с succinimidyl carbonate монометоксиполи-етилен гликол (пегол)	Escherichia coli	IV (до 21-годишна възраст)

Фиг. 1. Видове аспарагиназа, използвани за лечение на ОЛЛ

Фармакодинамика

Pegaspargase се получава чрез конюгиране на E.coli L-аспарагиназата с полиетилен гликол (ПЕГ). (13-14) Аспарагиназна активност от над 0,1 IU/мл е необходимата концентрация, която води до изчерпване на аспарагина. (15-16)

Антилевкемичният ефект на L-аспарагиназата (и следователно pegaspargase) се дължи на продължително изчерпване на L-аспарагина в кръвта и ликвора (фиг. 1). (13,14)

Фармакокинетика

Pegaspargase има удължен полуживот на елиминиране, сравнено с другите лекарствени средства, съдържащи аспарагиназа. След еднократно интрамускулно приложение на pegaspargase 2500 IU/m², E. coli L-аспарагиназа 25 000 IU/m² или на получена от Erwinia аспарагиназа 25 000 IU/m² при деца с новодиагностицирана ОЛЛ

елиминационният полуживот на pegaspargase е значително по-дълъг от този на E.coli L-аспарагиназата и на произведената от Erwinia аспарагиназа (5,7 срещу 1,3 и 0,65 дни). Няма статистически значима разлика във фармакокинетиката на pegaspargase по отношение на пола. Също така не се изисква корекция на дозата на pegaspargase при пациенти с налично бъбречно или чернодробно увреждане. Въпреки това pegaspargase е противопоказана при пациенти с тежка форма на чернодробна дисфункция. (14)

Терапевтична ефикасност на pegaspargase

Ефикасността на pegaspargase при пациенти с новодиагностицирана или релапсирала ОЛЛ е изследвана в множество клинични изпитвания, като голям брой от клиничните изпитвания са имали за цел оценка на безопасността (включително имуногенността) и фармакокинетиката на pegaspargase (таблица1). (15-24)

Таблица 1. Оценка на ефективността на pegaspargase при новодиагностицирани пациенти с ОЛЛ

проучване	възраст	лечение	резултати
CCG-1962	1–9	PEG (59); I-aspl (59)	PEG срещу I-aspl: ССП: 83 с/у 79% на 3 г., 78 с/у 73% на 5г.; 75 с/у 66% на 7 г.
DFCI 05-001	1–18	PEG (232); I-aspl (231)	PEG с/у I-aspl: 5 г. СБП 90 с/у 89%; 5-г. ОП: 96 с/у 94%
Douer и сътр.	18-57	PEG (51);	ПО: 96%; 7г. СЗП 58%; 7г. ОП: 51%,
DeAngelo и сътр.		PEG (110);	ПО: 89%; 3г. СЗП 73%; 3г. ОП: 75%
Ribera и сътр.		PEG (35); I-aspl (91)	PEG с/у I-aspl: ПО: 86 с/у 86%; 3г. ОП: 57 с/у 60%
CALGB 10403		PEG (295)	ПО: 89%; 3г. ССП: 59%; 3г. ОП: 73%
Rytting и сътр.		PEG (106)	ПО: 93%; 5г. ППО: 53%; 5-year ОП: 60%

* ПО – пълен отговор; ССП – свободна от събития преживяемост; СЗП – свободна от заболяване преживяемост; ОП – обща преживяемост

Доза, толерантност и профил на безопасност на pegaspargase

Pegaspargase е бистър и безцветен разтвор, като един флакон съдържа 3750 IU в 5 мл разтвор за интравенозна или интрамускулна инжекция. От 2018 г. в ЕС pegaspargase е налична и като лиофилизиран прах за разтваряне. Препоръчителната доза pegaspargase е различна в САЩ и ЕС, както и за пациенти на възраст под и над 21 години, като честотата на приложение зависи от терапевтичния протокол. (13-14)

Огромният брой данни, получени от множеството проведени клинични изпитвания, както и постмаркетингови наблюдения (брой пациенти >100 000), показват, че pegaspargase има установен и контролируем профил на безопасност. (14) И при възрастните, и при децата с ОЛЛ pegaspargase има управляем профил на безопасност. Най-честите (над 10%) нежелани събития при лечение с pegaspargase включват хепатотоксичност (повишени нива на аминотрансфери и/или билирубин), повишено активирано парциално тромбoplastиново време, хипертриглицеридемия, хипергликемия и фебрилна неутропения. Освен гореизброените странични реакции към най-често срещаните (>5%) и със степен на токсичност ≥ 3 е наблюдават и хипоалбуминемия, панкреатит, тромбоемболични събития, както и свръхчувствителност

към pegaspargase. (13) При подходящо наблюдение, временно прекъсване на лечението, модификация на дозировката и симптоматично лечение на pegaspargase-свързаната токсичност може да се продължи с лечението, както и да се запази терапевтичната ефикасност на pegaspargase. (14) Тъй като pegaspargase се явява ключов компонент в индукционните ПХТ режими, пряко свързан с удължената преживяемост свободна от болест, следва да се мониторира терапевтичният ефект относно феномена „silencing“ – „заглушаване“ на действието, най-често вследствие образуване на антитела. Това изисква изследване на плазмени нива, обичайно на 1-ви, 7-и и 14-и ден от приложението, съобразно фармакокинетиката на медикамента и при необходимост – коригиране на дозовия режим.

В заключение, pegaspargase е критичен компонент от полихимиотерапевтичните режими, използвани за лечение на острата лимфобластна левкемия. С доказаната си ефективност, при уникален профил на токсичност, се явява предизвикателство в лечението и проследяването както при деца, така и при възрастни пациенти. Проявата на свръхчувствителност е най-честата причина за прекъсване на лечение с pegaspargase и тогава наличността на алтернативна аспарагиназа е задължителна.

Библиография:

- Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91 (11): 1645–1666.
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep; 27 (suppl 5): v69-v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27056999
- Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid 374. *N Engl J Med.* 1948; 238: 787–93.
- Frei E, Freireich EJ, Gehan E, et al. Studies of Sequential and Combination Antimetabolite Therapy in Acute Leukemia: 6-Mercaptopurine and Methotrexate. *Blood.* 1961; 18: 431–54.
- Pinkel D. Five-year follow-up of „total therapy“ of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA.* 1971 Apr 26; 216 (4): 648-52. PMID: 5279904.
- Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2013; 50 (3): 185-196.
- Asselin BL. The three asparaginases: comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. In: Kaspers GJL, Pieters R, Veerman AJP, editors. *Drug resistance in leukemia and lymphoma III Advances in experimental medicine and biology.* Boston: Springer; 1999. p. 621–9
- Capizzi RL, Bertino JR, Skeel RT, Creasey WA, Zanes R, Olayon C, et al. L-asparaginase: clinical, biochemical, pharmacological, and immunological studies. *Ann Intern Med* 1971; 74: 893e901.
- Haskell CM, Canellos GP. L-asparaginase resistance in human leukemiaeasparagine synthetase. *Biochem Pharmacol* 1969; 18: 2578e80.
- Kiriyama Y, Kubota M, Takimoto T, Kitoh T, Tanizawa A, Akiyama Y, et al. Biochemical characterization of U937 cells resistant to L-asparaginase: the role of asparagine synthetase. *Leukemia* 1989; 3: 294e7.
- Aslanian AM, Fletcher BS, Kilberg MS. Asparagine synthetase expression alone is sufficient to induce L-asparaginase resistance in MOLT-4 human leukaemia cells. *Biochem J* 2001; 357: 321e8.
- Hutson RG, Kitoh T, Moraga Amador DA, Cosic S, Schuster SM, Kilberg MS. Amino acid control of asparagine synthetase: relation to asparaginase resistance in human leukemia cells. *Am J Physiol* 1997; 272: C1691e9.
- Shire Pharmaceuticals. Oncaspar (pegaspargase): US prescribing information. 2019. <http://www.fda.gov/>
- European Medicines Agency. Oncaspar (pegaspargase): summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oncaspar>
- Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a children's cancer group study. *Blood.* 2002; 99 (6): 1986–94.
- Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli l-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (16): 1677–90.
- Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol Escherichia coli l-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from children's oncology group study AALL07P4. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (34): 3874–82.
- DeAngelo DJ, Stevenson K, Neuberg DS, et al. A multicenter phase II study using a dose intensified pegylated-asparaginase pediatric regimen in adults with untreated acute lymphoblastic leukemia: a DFCI ALL consortium trial [abstract]. *Blood.* 2015; 126 (23): 80.
- Douer D, Aldoss I, Lunning MA, et al. Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (9): 905–11.
- Liang J, Shi P, Guo X, et al. A retrospective comparison of Escherichia coli and polyethylene glycol-conjugated asparaginase for the treatment of adolescents and adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 2018; 15 (1): 75–82.
- Ribera JM, Morgades M, Montesinos P, et al. Efficacy and safety of native versus pegylated Escherichia coli asparaginase for treatment of adults with high-risk, philadelphia chromosomenegative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59 (7): 1634–43.
- Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood.* 2019; 133 (14): 1548–59.
- Gökbuğut N, Beck J, Brandt K, et al. Significant improvement of outcome in adolescents and young adults (AYAs) aged Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia 777 15-35 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the german multicenter study group for adult ALL (GMALL) [abstract]. *Blood.* 2013; 122 (21): 839.
- Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol.* 2016; 91 (8): 819–23.

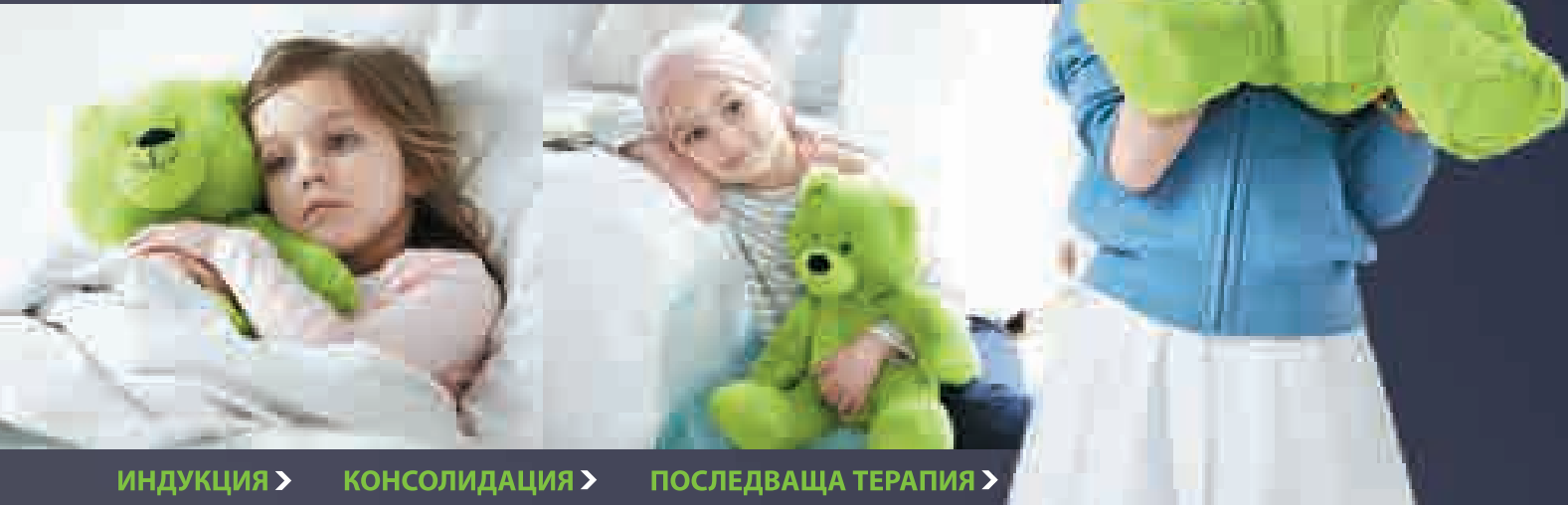


НОВА ФОРМУЛА с по-дълъг срок на годност от 24 месеца



ONCASPAR® (pegaspargase)

Оncaspar е показан като част от комбинирана антинеопластична терапия на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при деца от раждането до 18 г. възраст и възрастни пациенти.¹



ИНДУКЦИЯ > КОНСОЛИДАЦИЯ > ПОСЛЕДВАЩА ТЕРАПИЯ >

Оncaspar Съхранена лекарствена информация

СЪСТАВ* Прах за инжекционен/инфузионен разтвор. Всеки флакон съдържа 3 750 единици (IU)** пегаспаргаза (pegaspargase) (U/ml). След реконституиране 1 ml разтвор съдържа 750 IU пегаспаргаза (750 U/ml).

ПОКАЗАНИЯ* Оncaspar е показан като компонент на комбинирана антинеопластична терапия на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при педиатрични пациенти от раждането до 18 годишна възраст и възрастни.

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ* Оncaspar трябва да се предписва и прилага от лекари и/или медицински персонал с опит в употребата на антинеопластични продукти. Трябва да се прилага само в болнични условия, където е налице подходящо реанимационно оборудване.

Оncaspar обикновено се прилага като част от протоколи за комбинирана химиотерапия с други антинеопластични средства.

Педиатрични пациенти и възрастни на ≤21 години

Препоръчителната доза при пациенти с телесна повърхност (BSA) ≥0,6 m² и на възраст ≤21 години е 2 500 IU пегаспаргаза (еквивалентни на 3,3 ml Оncaspar)/m² телесна повърхност на всеки 14 дни.

При деца с телесна повърхност <0,6 m² трябва да се прилага 82,5 IU пегаспаргаза (еквивалентни на 0,1 ml Оncaspar)/kg телесно тегло на всеки 14 дни.

Възрастни на >21 години

Освен ако не е предписано друго, препоръчителната дозировка при възрастни на >21 години е 2 000 IU пегаспаргаза (еквивалентни на 2,67 ml Оncaspar)/m² телесна повърхност на всеки 14 дни.

Оncaspar може да се прилага посредством интравенозна (i.v.) инжекция или интравенозна (i.v.) инфузия.

За по-малки обеми предпочитаният път на въвеждане е интравенозната. Когато Оncaspar се прилага посредством интравенозна инжекция, обемът, инжектиран на едно място, не трябва да превишава 2 ml при деца и юноши и 3 ml при възрастни. Ако се прилага по-голям обем, дозата трябва да бъде разделена и инжектирана на няколко места.

Интравенозната инфузия на Оncaspar обикновено се прилага в продължение на период от 1 до 2 часа в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% разтвор на глюкоза. Не прилагайте инфузионно други лекарствени продукти през същата интравенозна система по време на приложението на Оncaspar.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ* Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества

Тежко чернодробно увреждане (билирубин >3 пъти над горната граница на нормата (ГТН), трансаминази >10 пъти над ГТН).

Анамнеза за сериозна тромбоза при предходна терапия с Л-аспарагиназа.

Анамнеза за панкреатит, включително панкреатит, свързан с предходна терапия с Л-аспарагиназа.

Анамнеза за сериозни хеморагични събития при предходна терапия с Л-аспарагиназа.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ*

Антитела срещу аспарагиназа

Наличието на анти-аспарагиназа антитела може да има връзка с ниските нива на аспарагиназна активност поради потенциална неутрализираща активност на тези антитела.

Свърхчувствителност

По време на лечението може да се проявят реакции на свърхчувствителност към пегаспаргаза, включително животозастрашаваща анафилактика, включително при пациенти с известна свърхчувствителност към лекарствени форми на аспарагиназа, получени от E. coli.

Други реакции на свърхчувствителност може да включват ангиоедем, оток на устните, оток на очите, еритем, понижаване на кръвното налягане, бронхоспазм, диспнея, пруритус и обрив.

Приложението на Оncaspar трябва да се прекрати при пациенти със сериозни реакции на свърхчувствителност.

Ефекти върху панкреаса

При пациенти, приемащи Оncaspar, се съобщава за панкреатит, включително хеморагичен или некротизиращ панкреатит с летален изход. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на панкреатит, който, ако не се лекува, може да доведе до смърт.

При съмнения за панкреатит, Оncaspar трябва да се преустанови, ако панкреатитът бъде потвърден, Оncaspar не трябва да се възобновява.

Коагулацията

При пациенти, приемащи пегаспаргаза, може да настъпят сериозни тромботични събития, включително тромбоза на сагиталния синус. Приложението на Оncaspar трябва да се прекрати при пациенти със сериозни тромботични събития. Коагулационните показатели трябва да се проследяват на изходно ниво и периодически по време на лечението.

Ефекти върху черния дроб

Комбинираната терапия с Оncaspar и хепатотоксични продукти може да доведе до тежка чернодробна токсичност. Трябва да се подхожда с повишено внимание при прилагане на Оncaspar в комбинация с хепатотоксични продукти, особено ако има предшестващо чернодробно увреждане. Пациентите трябва да се следят за промени в чернодробните функционални показатели.

Ефекти върху централната нервна система

Комбинираната терапия с Оncaspar може да доведе до токсичност по отношение на централната нервна система. Съобщават се случаи на енцефалопатия (включително ондрон на обрива задна левкоенцефалопатия). Оncaspar може да предизвика признаци и симптоми, свързани с централната нервна система, проявяващи се като сънливост, обърканост, гърчове. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за такива симптоми, особено ако Оncaspar се използва заедно с невротоксични продукти (като винкристин и метотрекстат).

Миелосупресия

Пегаспаргаза може да предизвика пряко или косвено миелосупресия. Затова Оncaspar би могъл да повиши риска от инфекции.

Хиперанемия

Интравенозното приложение на аспарагиназа може да доведе до рязко повишение на серумните нива на амоняк след приложение. Пациентите на хиперанемия често имат прекоден характер и могат да включват: гадене, повръщане, главоболие, замаяване и обрив.

В тежки случаи може да се развие енцефалопатия със или без чернодробно увреждане, особено при по-възрастни хора, които може да е животозастрашаваща или летална. Ако съществуват симптоми на хиперанемия, трябва внимателно да се наблюдават нивата на амоняк.

Контрацепция

Трябва да се използва различен от перорален метод на ефективна контрацепция по време на и до най-малко 6 месеца след лечението с Оncaspar.

Помощни вещества

Съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ* Понижението на серумните протеини, причинено от пегаспаргаза, може да засили токсичността на други лекарствени продукти, които са свързани с протеините.

Метотрекстат и цитарабин могат да взаимодействат с Оncaspar по друг начин – предходното им приложение може да засили действието на пегаспаргаза синергично.

Пегаспаргаза може да повлияе метаболизма и клиръса на други лекарствени продукти поради ефектите му върху синтеза на протеини и чернодробната функция, както и при комбинираната му употреба с други химиотерапевтични продукти, за които е известно, че взаимодействат с CYP ензимите.

Употребата на Оncaspar може да доведе до флукутации при коагулационните фактори. Това може да засили склонността към кръвене и/или тромбоза. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременно приложение с антикоагуланти като кумарин, хепарин, диметилдифенил ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или ако съществува

се прилага химиотерапевтична схема, включваща метотрекстат, даунорубицин или кортикостероиди. Непосредствено предходното или едновременното лечение с винкристин може да засили токсичността на пегаспаргаза. Прилагането на Оncaspar преди винкристин може да повиши риска от невротоксичност на винкристин. Затова за свеждане на токсичността до минимум винкристин трябва да се прилага най-малко 12 часа преди приложението на Оncaspar. Едновременното приложение на живи ваксини може да повиши риска от тежки инфекции, дължащи се на имunosupresivното действие на пегаспаргаза, налицето на основното заболяване и комбинирана химиотерапия. Затова живи ваксини трябва да се прилагат не по-рано от 3 месеца след завършване на антипсевдомоничното лечение.

Не се препоръчва: Не може да се изключи косвено взаимодействие между пегаспаргаза и пероралните контрацептиви поради нейната хепатотоксичност, която може да наруши чернодробния им клиръс. Затова не се препоръчва съпътстваща употреба на Оncaspar и перорални контрацептиви. При жени с детороден потенциал трябва да се използва друг метод, а не перорална контрацепция.

ФЕРТИЛИТЕТ*

БРЕМЕННОСТ* Не се препоръчва.

КЪРМЕНЕ* Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Оncaspar и не трябва да се възобновява, докато приложението на Оncaspar не приключи.

КОНТРАЦЕПЦИЯ* Мъжете и жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на и най-малко 6 месеца след лечението с Оncaspar. При жени с детороден потенциал трябва да се използва друг метод, а не перорални контрацептиви.

ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ* Съобщавани са състояния на сънливост, обърканост, замаяност, синкоп, пристъпи.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ*

Много често: фебрилна неутропения, панкреатит, диария, коремна болка, гадене, свърхчувствителност, уртикария, анафилактична реакция, понижено тегло, хипоalbumинемия, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза, хипертриглицеридемия, понижено фибриноген в кръвта, повишена липаза, повишена амлаза, удължено активирано парциално тромбoplastично време, повишен билирубин в кръвта, понижено апетит, хипергликемия, обрив, емболия.

Често: анемия, коагулопатия, повръщане, стоматит, асцит, хепатотоксичност, чернодробна стеатоза, удължено протромбиново време, повишено международно нормализирано съотношение, хипокалемия, повишен холестерол в кръвта, хипофибриногенемия, повишена гама-глобулин трансфераза, хиперлипидемия, хиперхолестеролемия, болка в крайниците, гърчове, периферна моторна невропатия, синкоп, хипоксия, тромбоза.

Редки: некротизиращ панкреатит, хеморагичен панкреатит, чернодробна некроза, жълтеница, холестаза, чернодробна недостатъчност, синдром на задна обрива левкоенцефалопатия. **С изключително честота:** костномозъчна недостатъчност, панкреатична псевдокиста, паротит, пирексия, анафилактичен шок, повишен урея в кръвта, антитела срещу пегаспаргаза, понижено ниво на неутрофили, понижено ниво на тромбоцитите, хиперанемия, диабетна кетозацидоза, хипогликемия, сънливост, тремор, състояние на обърканост, остра бъбречна недостатъчност, токсична епидермална некролиза, мозъчносъдов инцидент, кръвоизлив, тромбоза на горния сагитален синус.

ПРЕДИЗИРАНЕ*

СВОЙСТВА* Механизъмът на действие на Л-аспарагиназата се състои в ензимното разцепване на аминокиселината Л-аспарагин на аспартатова киселина и амоняк. Изчерпването на Л-аспарагин в кръвта води до инхибиране на синтеза на протеини, ДНК и РНК, особено при левкемичните клетки, които не могат да синтезират Л-аспарагин и така претърпяват апоптоза.

ВИДИ И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА*

Опаковка от 1 флакон****

ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Праха за инжекционен/инфузионен разтвор: EU/1/15/1070/002

*Пълна информация можете да намерите в Кратката характеристика на продукта.

Лекарствен продукт по лекарско предписание. **КХП-02-2021**

За допълнителна информация: Сервие Медикал ЕООД, София 1000, бул. „Цар Освободител“ № 14
тел.: 02/921 57 00, факс: 02/921 57 50, e-mail: office.bulgaria@servier.com

Ако съчитате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция при употреба на продукт на Сервие, моля, свържете се с нас на e-mail: pharmacovigilance.bg@servier.com, тел.: 02/921 57 55; или факс: 02/921 57 38





Поддържа баланса!

Феросулфат, 320 mg таблетки с удължено освобождаване



Решение за профилактика и лечение на желязо-дефицитна анемия

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта – 29.10.2018 г.
Моля, преди да предпишете Сорбифер Дурулес®, прочетете кратката характеристика на продукта. ИАЛ 8324/20.02.2019

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС

София 1113, ул. Александър Жендов №6, ет. 6, тел: 02/ 987 60 40, www.egis.bg





БЪЛГАРСКО
НАУЧНО
ДРУЖЕСТВО
ИМУНО
ОНКОЛОГИЯ

**БЪЛГАРСКО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО
ПО ИМУНООНКОЛОГИЯ**

НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИМУНООНКОЛОГИЯ

IO 365

SCIENTIFIC CONFERENCE OF IMMUNO-ONCOLOGY

**BULGARIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF
IMMUNO-ONCOLOGY**

26–27 ноември 2021 | Зала 6, НДК, София

26–27 November 2021 | Hall 6, National Palace Of Culture, Sofia

Повишен риск от атеросклероза при пациенти, лекуващи се с инхибитори на имунни контролни точки (immune check-point inhibitors)

М. Станева^{1,3}, Ж. Арабаджиев^{2,3}

¹Клиника по ангиология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, София

²Отделение по медицинска онкология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, София

³Българско научно дружество по имуноонкология

За атеросклеротични съдови събития (AVE) по време на лечение с инхибитори на имунни контролни точки (ICI) в клинични изпитвания и метаанализи се съобщава рядко. Предклиничните данни обаче показват, че тези лекарства могат да инициират възпаление на атеросклеротичните плаки и да катализират прогресията на болестта. Нарастват и са убедителни доказателствата от ретроспективни проучвания, че ICI увеличават риска от атеросклеротични съдови събития, включително артериална тромбоза, миокарден инфаркт и исхемичен инсулт. Необходими са бъдещи проучвания за увеличаване на познанията върху дългосрочния ефект на ICI или техните комбинации с други кардиотоксични лекарства, но междувременно се налага внимателна оценка и оптимизиране на сърдечно-съдовите рискови фактори сред пациентите, които ще провеждат лечение с ICI. В следващия обзор ще представим част от наличните клинични и предклинични данни за връзката между атеросклероза и лечение с ICI.

Ключови думи: *инхибитори на имунни контролни точки, чекпойнт инхибитори, имунотерапия, атеросклероза, сърдечно-съдови инциденти*

Въведение

Инхибиторите на имунни контролни точки (ICI), известни още като чекпойнт (от англ. check-point), осигуряват удължена преживяемост при пациенти с различни туморни локализации и тяхната употребата при лечение на онкологичните заболявания нараства с времето. (1) ICI са моноклонални антитела, насочени имунни контролни точки, протеини, които играят отрицателна регулаторна функция в имунната система. (2) Одобрените понастоящем ICI са насочени срещу цитотоксичния свързан, с Т-лимфоцитите протеин-4 (CTLA-4), протеина на програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1) и един от неговите лиганди, програмиралия лиганд на клетъчна смърт-1 (PD-L1). (3) Като се свързват със своя таргет, ICI освобождават, образно казано, „спирачките“, които раковите клетки налагат върху имунната система, и така се активира имунен отговор на имунните клетки срещу тумора. По този начин обаче е възможно активираният имунен отговор срещу туморните клетки да се насочи към здрави клетки от тялото на пациента. ICI се характеризират с особен профил на токсичност, състоящ се от имуносвързани нежелани събития (irAEs), които могат потенциално да засегнат всеки орган или система,

включително сърдечно-съдовата система. (4,5) Първоначално атеросклеротични съдови събития (AVEs) като артериална тромбоза, артерио-коронарно заболяване (CAD), остър коронарен синдром (ACS), миокарден инфаркт (MI) и исхемичен инсулт не са били специално признати за irAEs и не са били разглеждани като прояви на възможна токсичност от ICI. Въпреки това напоследък се акумулират все повече предклинични и клинични доказателства, предполагащи възможно корелация между ICI и атеросклеротични васкуларни събития (AVEs).

Имунна система и атеросклероза

Атеросклерозата е сложен болестен процес, чиито основни компоненти са ендотелна дисфункция, липидно отлагане, възпалителна реакция в съдовата стена. Атеросклерозата се развива като хроничен възпалителен отговор на артериалната стена към ендотелните увреждания. Този процес е инициран от увредата на ендотела от задържане в артериалните стени на липопротеини с ниска плътност (LDL холестерол), който може да претърпи окислителна модификация до образуването на оксиден LDL (oxLDL). Натрупването на oxLDL може

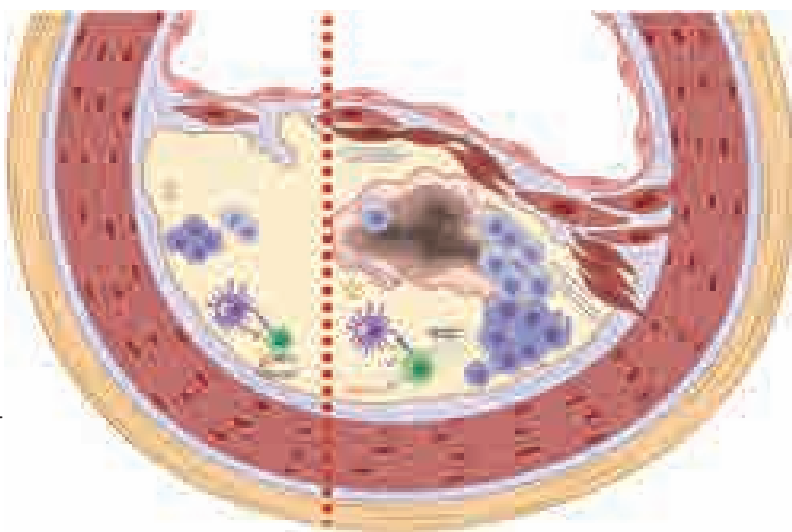
да предизвика увреждането на артериалната стена, в резултат на което имунната система на организма изпраща специализирани бели кръвни клетки (макрофаги и Т-лимфоцити) да абсорбират oxLDL-C. Това води до формиране на пенести клетки, които в крайна сметка умират, създавайки ядрото в плаката, състоящо се от некротични клетки и холестеролни кристали. (6) С нарастването на атеросклеротичната плака се натрупват имунни клетки, и по-специално Т-клетки, особено в областта непосредствено под шапката на плаката. В контекста на хроничното възпаление адаптивният имунен отговор играе решаваща роля, а Т-клетките, които разпознават автоантигенните компоненти на LDL, регулират развитието на плаките. (6) По-специално Т-хелперните клетки тип 1 (Th1) произвеждат интерферон- γ (IFN γ), който насърчава активирането на макрофагите и противодейства на образуването на извънклетъчната матрица на шапката чрез засилване на разграждането на колаген и инхибиране на пролиферацията на гладкомускулни клетки. Това, от своя страна, води до ранимост на шапката на плаката, която при хемодинамично въздействие може да руптурира с образуване на тромб, което опосредства настъпването на остри събития като миокарден инфаркт или инсулт. (7) От друга страна, регулаторните Т-клетки (Treg) ограничават деструктивното действие на Th1 в плаката, а Т-хелперните клетки тип 17 (Th17) създават предпос-

тавка за стабилизиране на плаката чрез засилване на отлагането на колаген, което води до ускоряване на процесите за образуване на „шапка“. (6,8) Функциите на Т-клетките се регулират добре от имунните контролни точки, включително CTLA-4 и PD-1, които представляват таргет за противотуморната имуноterapia. CTLA-4 участва главно в началната фаза на активиране на Т-клетки, докато PD-1 участва в ефекторната фаза. (3) Наивните Т-клетки разпознават антигените, представени от антигенпрезентиращи клетки (APCs) в лимфните възли чрез техния Т-клетъчен рецептор (TCR). За да бъдат напълно активирани, те се нуждаят от втори ко-стимулиращ сигнал, осигурен от взаимодействието на CD28, експресиран върху Т-клетката мембрана с молекулите B7-1 (CD80) или B7-2 (CD86) на повърхността на APC. CTLA-4 експресираща върху Т-клетката мембрана малко след активирането на Т-клетките и свързва молекулите CTLA-4 с B7, което осигурява инхибиторни сигнали за Т-клетката и предизвиква Treg реакции, като по този начин ограничава възпалението и предотвратява автоимунитета. Инхибиращият рецептор на PD-1 е експресиран от изтощени Т-клетки след продължително излагане на антигени и упражнява отрицателна регулация, когато се свързва с един от своите лиганди, PD-L1 или PD-L2, присъстващи във възпалени тъкани като атеросклеротични лезии или туморна микросреда (фиг. 1).

Фиг. 1. Роля на блокадата на PD-1 и анти-PD-1 в хомеостазата на атеросклеротичната плака

Лява страна: свързване на PD-1, експресирано върху Т-клетки, с PD-L1/PD-L2, експресирано върху DC, в микросредата допринася за инактивирането на Т-клетките и за поддържането на имunosupресивна микросреда на плаки.

Дясна страна: анти-PD-1 води до активиране на Т-клетки с производство на провъзпалителни цитокини като TNF- α и IFN γ . TNF- α и IFN γ насърчават в гладкомускулните клетки пролиферация, отлагане на колаген и активиране на макрофаги, които увеличават фагоцитозата на LDL с трансформация в пенести клетки. (9,10) Тези промени в структурата на плаката в крайна сметка водят до образуване на некротично ядро и нестабилност на плаката.



Източник: Immune Checkpoint Inhibitors and Atherosclerotic Vascular Events in Cancer Patients. Front. Cardiovasc. Med. 8:652186. doi: 10.3389/fcvm.2021.652186

Клинични данни за атеросклеротични събития при лечение с ICI

Субклинично проявената атеросклероза е често срещано явление и се открива при 45 до 75% от пациентите с рак. (11) Сърдечно-съдовите и раковите заболявания притежават многобройни общи и за двете групи рискови фактори, включително напреднала възраст, намалена физическа активност, тютюнопушене и хронични нискостепенни възпалителни процеси, поради това онкологичните пациенти са изложени на повишен риск от развитие на клинични усложнения от атеросклерозата като миокарден инфаркт или исхемичен инсулт. (11) Клинични данни за ефектите на ICI върху атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания са все още оскъдни и много е вероятно ефектите на ICI върху атеросклерозата да са били подценявани досега, тъй като възрастни хора, които често имат субклинична атеросклероза, и пациентите с анамнеза за сърдечно-съдови заболявания са изключени в повечето клинични изпитвания, изследващи ефектите на ICI върху протичането на рака. Освен това, свързаните с атеросклерозата усложнения се развиват постепенно, с години или десетилетия, докато ICI са въведени в клиниката през последното десетилетие и вероятно поради това в дългосрочен план атеросклеротичните събития, дължащи се на ICI, са все още малко известни. Независимо от това редица проучвания съобщават за атеросклеротични остри съдови събития при лечение на ICI пациенти. (12,13) Например, в метаанализ от 2017 г. върху 22 клинични изпитвания с ICI, насочени към PD1-PDL1 при пациенти с рак на белия дроб, се съобщава, че миокарден инфаркт или исхемичен инсулт е настъпил при 3% от пациентите. (14) В допълнение Bar et al. през 2019 г. ретроспективно идентифицират поява на остри съдови събития при 1215 лекувани с ICI пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб. (13) Приблизително 1% от пациентите в тази група са развили миокарден инфаркт или инсулт през първите 6 месеца след започване на ICI терапия, което, предполага се, е свързано с ICI съдови събития в резултат на ефекти върху съществуващите атеросклеротични плаки, а не с образуване на лезия de novo. (13) Въпреки че оптималната продължителност на лечението с ICI все още не е уточнена, тези клинични наблюдения предполагат, че дори при краткосрочно ICI приложение може да се провокират атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания. Дали по-голяма продължителност на лечението допълнително увеличава риска от тези нежелани реакции, в момента не е известно. Бързо развитие на

атеросклероза е било наблюдавано и при пациент с гиганто-клетъчен тумор на костите, който развива два последващи инфаркта на миокарда след терапия с ICI. (15) След първия инфаркт на миокарда коронарографията е показала само минимална атеросклероза в лява циркумфлексна коронарна артерия, но когато пациентът 2 месеца след първоначалното представяне получава повторно болка в гърдите, е била установена значителна стеноза на проксималната циркумфлексна коронарна артерия, дължаща се на бърза прогресия или руптуриране на вече съществуваща атеросклеротична лезия. (15) В съответствие с наблюденията в предклинични стадии при миши модели с атеросклероза, тези проучвания при хора показват, че ICI директно въздействат на възпалението на атеросклеротичните плаки, като по този начин потенцират прогресията на атеросклерозата и настъпването на атеросклеротични съдови събития (AVE).

Изследването на корелацията между ICI и AVE в настоящето е особено важно, тъй като наскоро в клиничната практика бяха въведени комбинации от ICI с други, например антиангиогенезни средства (инхибитори на VEGF-R), като се предполага, че тези комбинации потенциално увеличават риска от артериална тромбоза и остро съдово събитие. (16) Въпреки че клинични изпитвания, изследващи тези комбинации, не са докладвали значително нарастване на честотата на настъпилите AVE, трябва да се има предвид, че усложнения, свързани с атеросклероза на съдовете, могат да се развият постепенно, в продължение на години или дори десетилетия, както и фактът, че постмаркетинговото наблюдение на тези лекарствени продукти и комбинации все още е ограничено, за да има достатъчно данни за дългосрочно нежелани събития. Освен това, извън анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 антитела, различни ICI в момента са в клинична фаза изследване, включително антитела, насочени срещу имунни контролни точки, които могат да имат роля в регулирането на процеса на атеросклероза и поддържане на сърдечно-съдовата хомеостаза – като Tcell протеини на имуноглобулин и муцин-домейн (TIM), T-клетъчни имуноглобулин и ITIM домейн (TIGIT) и OX40. (17,18)

Няколко проспективни проучвания, предназначени за събиране данни за AVE и други сърдечно-съдови усложнения сред пациентите с раковите заболявания, получаващи ICI, са в ход в момента (NCT04586894, NCT03709771, NCT04115410) и резултатите им вероятно ще предоставят по-надеждни данни за връзката между ICI и AVE. Изследователските усилия обаче трябва

ва да бъдат насочени и към транслационни изследвания, целящи да идентифицират нови циркулиращи биомаркери или евентуално имуногенни фактори, които могат да се предвидят за сърдечно-съдова токсичност на ICI. (19) Поради това към днешна дата, като се вземат предвид наличните доказателства, препоръчително е пациентите с рак, които са кандидати да получат ICI, да се преценяват внимателно за известни сърдечно-съдови рискови фактори, базирани се на лесни за използване системи за оценяване като системна оценка на коронарен риск (Systemic Coronary Risk Estimation, SCORE). (19) Изходна оценка преди началото на лечението с ICI и периодично наблюдение на телесно тегло, кръвно налягане, холестерол и гликемия трябва да се извършва при всички пациенти с ракови заболявания, получаващи ICI.

Заклучение

Контролът на сърдечно-съдовите рискови фактори и адекватната лекарствена терапия за първична или вторична профилактика на съдови инциденти и атеросклероза трябва да се обмислят преди, по време и след лечение с ICI или комбинациите им с други антиангиогенезни и атерогенни терапии. Пациентите трябва винаги да се подкрепят за отказване от тютюнопушенето и насърчаване на здравословен начин на живот и здравословно хранене, въпреки че може понякога да е трудно за пациенти с рак, особено тези с метастатично заболяване, да извършват редовна физическа активност или да спазват строга диета. В допълнение към препоръките за промяна в начина на живот, трябва да се подчертае, че терапията с антилипидемични и антихипертензивни лекарства, перорални понижаващи глюкозата медикаменти или инсулини и антитромбоцитните средства, трябва да се използва по подходящ начин за ефективното управление на сърдечно-съдовите рискови фактори, включително дислипидемия, захарен диабет и хипертония, съгласно утвърдени клинични препоръки.

Този подход ще изисква в най-близко бъдеще все по-тясно сътрудничество между онколози, кардиолози и ендокринолози и съвместно проследяване на пациентите с рак и на лечение с инхибитори на имунни контролни точки.

Библиография:

- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011 Dec; 480 (7378): 480–9.
- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018 Mar 23; 359 (6382): 1350–5.
- Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28; 366 (26): 2517–9.
- Inno A, Metro G, Bironzo P, Grimaldi AM, Grego E, Di Nunno V, et al. Pathogenesis, Clinical Manifestations and Management of Immune Checkpoint Inhibitors Toxicity. *Tumori J*. 2017 Sep; 103 (5): 405–21.
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018 Sep; 19 (9): e447–58.
- Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jun; 13 (6): 368–80.
- Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011 Mar; 12 (3): 204–12.
- Inno A, Chiampán A, Lanzoni L, Verzè M, Molon G, Gori S. Immune Checkpoint Inhibitors and Atherosclerotic Vascular Events in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 28; 8: 652186.
- Bu D, Tarrio M, Maganto-Garcia E, Stavakis G, Tajima G, Lederer J, et al. Impairment of the Programmed Cell Death-1 Pathway Increases Atherosclerotic Lesion Development and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May; 31 (5): 1100–7.
- Gotsman I, Grabie N, Dacosta R, Sukhova G, Sharpe A, Lichtman AH. Proatherogenic immune responses are regulated by the PD-1/PD-L pathway in mice. *J Clin Invest*. 2007 Oct 1; 117 (10): 2974–82.
- Vincent L, Leedy D, Masri SC, Cheng RK. Cardiovascular Disease and Cancer: Is There Increasing Overlap? *Curr Oncol Rep*. 2019 Apr 6; 21 (6): 47.
- Tomita Y, Sueta D, Kakiuchi Y, Saeki S, Saruwatari K, Sakata S, et al. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Nov 1; 28 (11): 2893–5.
- Bar J, Markel G, Gottfried T, Percik R, Leibowitz-Amit R, Berger R, et al. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2019 Oct; 120: 122–31.
- Hu Y-B, Zhang Q, Li H-J, Michot JM, Liu H-B, Zhan P, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Dec; 6 (Suppl 1): S8–20.
- Kwan JM, Cheng R, Feldman LE. Hepatotoxicity and Recurrent NSTEMI While on Pembrolizumab for Metastatic Giant Cell Bone Tumor. *Am J Med Sci*. 2019 Apr; 357 (4): 343–7.
- Simons KH, de Jong A, Jukema JW, de Vries MR, Arens R, Quax PHA. T cell co-stimulation and co-inhibition in cardiovascular disease: a double-edged sword. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Jun; 16 (6): 325–43.
- Nichetti F, Ligorio F, Zattarin E, Signorelli D, Prelaj A, Proto C, et al. Is There an Interplay between Immune Checkpoint Inhibitors, Thromboprophylactic Treatments and Thromboembolic Events? Mechanisms and Impact in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancers*. 2019 Dec 25; 12 (1): 67.
- Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020 Dec 15; 142 (24): 2299–311.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37 (29): 2315–81.



Другото лице

Изданията MEDIC са партньор
на Съюза на писателите-лекари в България „Димитър Димов“.

В рубриката „Другото лице“ ви представяме творбите на лекари писатели, поети,
публицисти и есеисти.

#12

Тео Буковски

Рожденото ми име е Анастас Иванов. Роден съм през 1973 г. в Шумен. През 1991 г. завърших Природоматематическа гимназия (профил биология), а през 1997 г. Медицинския университет в София. През следващата година започнах работа като лекар във Вътрешно отделение на Общинска болница, Костенец. През 1999 г. беше началото на специализацията ми по вътрешни болести в Александровска болница. От 2000 г. след стартиране на реформата в извънболничната помощ започнах работа като общопрактикуващ лекар. През 2010 г. придобих специалност по обща медицина.

С писане на художествени текстове се занимавам от десетгодишен. Като студент съм участвал с мои разкази в конкурсите на името на Павел Вежинов, Атанас Мандаджиев и „Златен Кан“. Първата ми публикувана самостоятелна книга е романът „Убийства 4D“, март 2014.

Член съм на Управителния съвет на Съюза на българските писатели 2016, на ръководството на Съюза на писателите-лекари „Димитър Димов“, в ръководството на Клуба на писателите-криминалисти „Саламандър“ и председател на Асоциация на младите писатели, 2019-2020 г.

Самостоятелни издания:

1. „Убийства 4D“ - 2014.
2. „4.50 Часът на кошмара“ – 2014.
3. „... А те изпъзват нощем“ – 2016.



4. „9.8 по скалата на болката“ – в съавторство с Десислава Шейтанова - 2017.

Публикации в съвместни издания:

1. „Разказвачи 2014“ - антология на СБП.
2. „451 по Бредбъри“ – 2015.
3. „Ако бях шеф“ – 2015.
4. „Разказвачи 2015“.
5. „Детство“ – 2016.
6. „По крилете на гарвана“ – 2016.

От 2019 г. водя ежеседмична рубрика във в. „България днес“, в която се представят български автори, творещи в жанровата литература. През 2021 г. рубриката е на интернет платформата на издателство „Библиотека България“.

През 2021 г. се очаква да излезе новият ми роман „7 капки кръв“.

Тео Буковски

ЖИВОТЪТ КАТО КОТАНГЕНС ОТ X, КЪДЕТО $X \neq 9$

*„Има много начини да убиеш котка“.
Конфуций*

Денят беше четвъртък. Нещо странно неслучваемо се случваше с мен. Усещах го интуитивно въпреки вродената неемоционалност на мисловната ми дейност. Да се оставя да бъде носена по течението на времето беше една свръхприятна ленивост, на която често не успявах да устоя.

Събудих се на предпоследната пейка в парцел М минути преди един на обяд. Слънцето адски нагриваше и ме изпотяваше под ноктите. Изправих се бавно, изпълнах гръб, долавяйки изпукването на шийните прешлени, и запристъпвах внимателно по окосената трева. От предишната нощ не пазех спомени. Но под езика си усещах дъх на блато и дънна растителност. Имах нужда от сутрешно освежаване, но вече бях фатално закъсняла за офиса. Налагаше се да спринтирам, ако не исках да се окажа отново на улицата.

След половин час бях пред лъскавата сграда. Долепих влажен нос до студеното стъкло на сензора и спрях да дишам. Секунда и масивната врата на страничното крило трябваше да се отвори. Щях да се промъкна като призрак между етажите и да се свия зад бюрото до вечерта.

- Достъпът е отказан!

Механичният глас на сензора се провря като глист в ушните ми канали и зачегърта в мозъка ми. Издишах яростно и стъклото пред лицето ми се изпоти. Погледнах присветващото HELP.

- Днес е последният ден в живота ви. Даваме ви свобода да го прекарате, както желаете. Без никакви задължения!

Светлината изчезна, а в зяпналата ми уста апаратът изстреля солена бисквитка.

- Бонус от компанията!

Подскочих импулсивно. Ден без задължения! Уникално! И проклетото тазсутрешно закъснение нямаше да фигурира в досието ми.

Хвърлих се на асфалта и започнах да тичам като изтрещяла. В последния миг чух свистенето на гумите, стържещите спирачки, дрезгавия клаксон и всичко, което идваше с последния ден. Очевидно бях забравила за подусловието на безграничната свобода. Денят, в който



ще правя всичко, което поискам, щеше да е последният в живота ми. С какъв проклет характер се бях родила – винаги помнех само приятното. И какъв банален край ми предстоеше – пътнотранспортно произшествие.

Аз обаче не умрях веднага, животът ми не можеше да приключи просто ей така. Въпреки че колата ме помете. Да, първоначално изпитах болка, после парещо изтръпване и мълниеносна дисперсия на сивото ми мозъчно вещество. Последва бърз ефирен танц на разпръснатите частици, клетъчен синтез и аз отново лежах на окосената трева. Дъхът ми все още вонеше, вече на рибна консерва. Непременно трябваше да си намеря ароматизатор за уста.

Натресох се в най-близкото заведение. Барманчето ме погледна недружелюбно. Не ми пукаше, нали живееш втори живот. Трябваше да пийна нещо силно. Още докато преглъщах течността усетих тръпките по изсъхналото си небце. След миг и езикът ми започна да надебелява. Можех само да измуча, затова се изплюх на пода и се повлякох навън. Барманчето потърча да отлепи мазната хрчка. Обърнах се да помахам и повърнах в краката му. Тъмnochерна каша.

И потънах в локвата кръв. Вроденият ми страх от водата изпълзя от черната лепкава течност и скова мускулите ми. Винаги съм чувствала, че ще умра от удавяне. И винаги съм сънувала, че скачам от облаците, а отдолу е океанът. Неистово се опитвам да се задържа за нещо – дърво, висеща жица, летящ албатрос... Всичко е напразно, земята е твърде близо. Просто ще се размажа.

Събудих се в някаква болница. Над главата ми висяха банки с кръв, поклащаха се навити маркучи, заслепяваха ме ярки светлини. Някой ме попита дали страдам от алергии. Кимнах отрицателно. Отвориха тъмна ампула, изсмукаха течността от нея и изведнъж усетих топлина по вените. Езикът ми отново изтръпна, залепна за небцето и сякаш въздухът натежа в гърдите ми. Конвулсия разтърси тялото ми и започнах неистово да вибрирам.

- Алергичен шок, прави гърч! – някой крещи в мозъка ми.

После може би съм умряла. Това щеше да е за последно в живота ми.

Когато след два часа ме спасиха, реших, че все пак трябва да скоча с парашут. Вътрешно бях убедена, че оттам измъкване няма. И почти познах. Парашутът не се отвори. Летях стремително надолу, ритях с крака и си мислех, че в последния ден има и последни минути. Върховна наслада – да усещаш обратното броене – 9, 8, 7...

Обаче се задейства резервният. Винаги има резервен вариант. И резервен парашут. Първият ми скок се оказа успешен.

Платих и се качих отново в двуместния самолет. Имах право на дубъл. Нали днес бях свободна. В края на пистата предницата се разтресе, килна се наляво и кабината избухна в пламъци. Видях огненото лице на пилота и се разтекох на части.

Когато се събрах отново и отворих очи, бях в реанимацията. Пред погледа ми трепкаха метафизични отблясъци, отстрани пищяха аларми. Някакви метални пластини се отлепиха от тавана, притиснаха гърдите ми и светкавица сгърчи тялото ми.

- Идиот! В синусов ритъм е. Ще я убиеш.

Някой отново се опитваше да ме надвика. А моят глас потъна в кислородната маска. Въздухът нахлу в

устата ми, изду бузите и изпълни белите ми дробове. Вдишвах като новородено. И после изведнъж токът спря, а с него и кислородът. Една крачка до смъртта. Останаха само ударите на сърцето ми.

И агрегатът, който се включи навреме. Или закъсня? Онези фатални деветдесет секунди, през които мозъкът ми агонизираше. Дали се бях превърнала във вегетация? Е, вероятно щях да изкарам няколко последни часа без висши корови функции. И без това няхах особени задължения в последния си ден.

Дванайсет минути преди полунощ се подписах, че доброволно напускам болницата и поемам риска от последващи усложнения. Бях сигурна в правилността на избора си. Въпреки болката в лявата пета.

Може би трябваше да се строполя още на стълбите на входа и да си счупя първия шиен прешлен, за да докажа, че съм постъпила безразсъдно. И без това моргата беше на партера, втората врата отдясно, за улеснение на санитарите. А всъщност дали не успях да го направя? Или просто беше едно нескончаемо déjà vu.

В първата пресечка отвън налетях на ненормалника, с когото медиите плашеха бабичките през последния месец. Беше обрал три осемдесетгодишни самотнички, а за капак най-старата я беше и изнасилвал. Идиотът стреля в мен. Един, два пъти. Извърнах се и му раздрах лицето. Нокътят на показалеца ми проникна дълбоко в лявото му око. Той изскимтя, изпусна пистолета и пропадна в мрака. Аз се свлякох на тротоара. Усетих топлина кръв, която се стичаше по врата ми. Тя сякаш ме приспиваше...

Събудих се на съседната крайна пейка в М-образния парцел някога по никое време на другата сутрин. Прозях се шумно. От устата ми изригна огън.

Достъпът – отказан. Днес е последният ви...

Между зъбите ми проскърца хрупкавата бисквитка. С аромат на говеждо и босилек. Сензорът продължаваше да декламира монотонно речта си.

Отреща барманът ме посрещна с нагъл поглед.

- Ей ти, зеленооката, какъв ден е днес?

- Петък?

- Тринайст... – Той стръвно заби нокът в календара над главата си. – Айде, чернокосместите са аут днеска! Изчезвай!

Трябваше да се издрайвам отново на пода му. Обаче персийското ми възпитание... Нали разбирате. Напуснах с достойнство. Пред вратата се сгънах, незабележимо откъснах единствения бял косъм от опашката си, направих двоен възел и го напъхах в ключалката. Магически номер!

Скочих на асфалта и вятърът ме понесе. В последния миг чух съскащите гуми и продрания вик на клаксона.



A man with short, light brown hair and a slight beard, wearing a dark grey button-down shirt, is holding a small, thick book with a dark red cover. He is looking down at the book with a gentle smile, his head tilted slightly to the right. The background is a plain, light grey.

- лечението на неоперабилен и/или метастатичен злокачествен гастроинтестинален стромален тумор (GIST) при възрастни, след неуспешно лечение с иматиниб, поради резистентност или непоносимост
- лечението на напреднал/метастатичен бъбречно-клетъчен карцином (MRCC) при възрастни
- лечението на неоперабилни или метастатични, добре диференцирани панкреатични невроендокринни тумори (pNET) при прогресиране на болестта при възрастни.

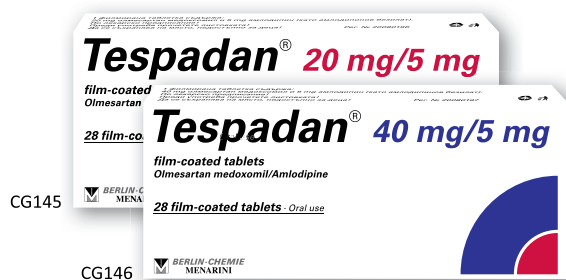
По лекарско предписание! Моля, прочетете кратката характеристика на продукта, преди да предпишете Sildenafil®

Источники: КХП SUTENT® 06.11.2020

SUTENT® е търговска марка на Пфайзер и/или неговите клонове

Пфайзер Люксембург САРЛ клон България, Европейски Търговски Център, 1784 София, бул. Шаригралско шосе №115М, Сграда D. Тел: 02/970 4333, 970 4334, факс: 02/970 4300





Сходен антихипертензивен ефект:

при пациенти с или без диабет¹

независимо от възраст и пол¹

МКБ по НЗОК за Tespadan[®]: I10, I11.0, I11.9, I12.0, I12.9, I13.0, I13.1, I13.2

Съкратена лекарствена информация

Теспадан 20 mg/5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg олмесартан медоксомил и 5 mg амлодипин. **Теспадан 40 mg/5 mg филмирани таблетки:** Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg олмесартан медоксомил и 5 mg амлодипин.

Терапевтични показания: Лечение на есенциална хипертония. Теспадан е показан при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с олмесартан медоксомил или амлодипин. **Дозировка:** 1 таблетка дневно. **Противопоказания:** Сърдечна недостатъчност, тежка чернодробна недостатъчност и билиарна обструкция. Едновременната употреба на Теспадан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1.73 m²). Поради наличието на амлодипин в състава си, Теспадан също така е противопоказан при пациенти с тежка хипотония, шок (включително кардиогенен шок), обструкция на изхода на лявата камера, хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.



КХП Tespadan[®]

1. Кратка характеристика на Tespadan[®] към РУ №51835-36/05.10.2020

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

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**