



ГОДИНА III • октомври – ноември | 2021

НЕВРОЛОГИЯ ЕНДОКРИНОЛОГИЯ КАРДИОЛОГИЯ +ПУЛМОЛОГИЯ +ОФТАЛМОЛОГИЯ



ИНТЕРВЮ

*„Диагностиката и лечението на неврологичните заболявания много напредна през последните 20 години“
Интервю с акад. проф. д-р Иван Миланов, гмн*

insulin degludec /liraglutide
[rDNA origin] injection

УВЕРЕННОСТЬ

[illegible][illegible]

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

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

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

 **Entresto®**
sacubitril/valsartan
КОЛКОТО ПО-РАНО, ТОЛКОВА ПО-ДОБРЕ!⁸

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

Кратка основна информация Entresto

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

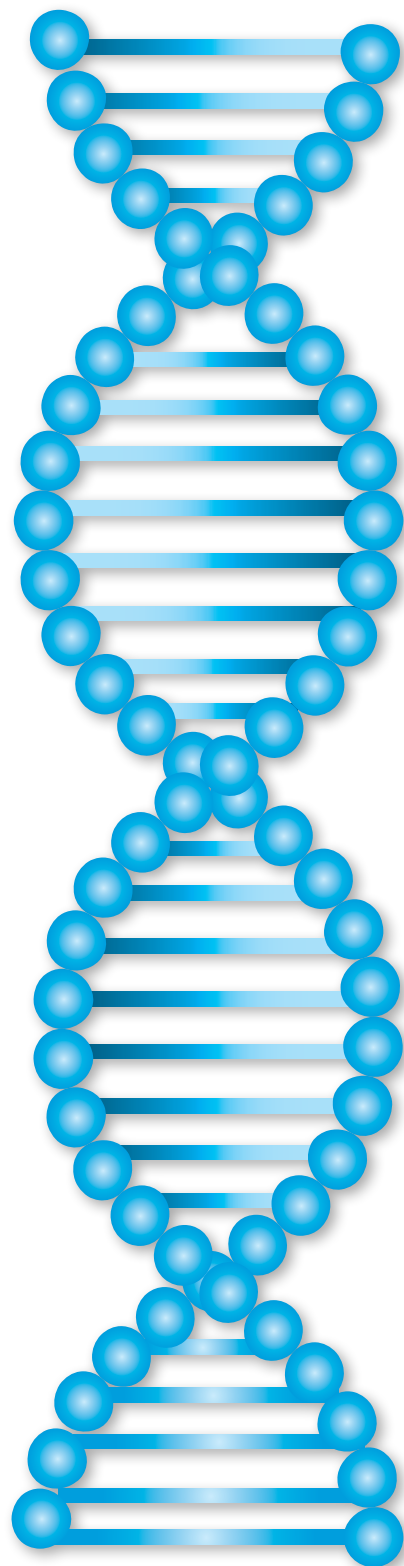
Източници:

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

 **NOVARTIS**

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

- 7 Sironimod:** терапевтична възможност при вторично прогресивна множествена склероза
Невена Каменова, Иван Миланов
- 9 „Диагностиката и лечението на неврологичните заболявания много напредна през последните 20 години“**
Интервю с акад. проф. д-р Иван Миланов, гмн
- 11 Инжекционни методики за спастичност при множествена склероза**
Красимир Генов, Виолета Иванова, Надка Самарджиева
- 14 Синдром на хронична умора**
Красимир Генов, Йоздемир Мурат, Надка Самарджиева
- 18 Промени в афекта при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза**
Василена Петрова, Красимир Генов
- 24 Съвременни насоки за терапия на мултиплената склероза**
Йоана Миленова
- 28 Приложение на *piracetam* в клиничната практика**
Кристина Димитрова, Яна Грънчарова, Цветомила Колева, Мария Димитрова
- 36 Приложение на *natalizumab* при лечение на множествена склероза**
Кристина Димитрова, Васил Василев, Цветомила Колева, Мария Димитрова, Красимир Генов
- 44 Ocrelizumab при пациенти с множествена склероза**
Станислава Гуленова, Красимир Генов, Надка Самарджиева
- 47 Duloxetine в лечението на невропатната болка при диабетна невропатия**
Румяна Димова
- 52 Луитјев за овладяване на постпрандиалните хипергликемии при пациентите с тип 1 и тип 2 захарен диабет**
Цветелина Тотомирова, Мила Арнаудова



СЪДЪРЖАНИЕ

Медик Плюс • година III • октомври-ноември | 2021



- 56** Инсулин *glargine U300* и риск от хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2

Антоанета Гатева

- 65** Значение на *Xultophy* при лечението на захарен диабет тип 2

Цветелина Тотомирова, Мила Арнаудова

- 68** Мястото на SGLT2 инхибиторите в лечението на сърдечната недостатъчност

Мария Орбецова, Димитър Илиев

- 74** 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

- 76** Приложението на *idarucizumab (Praxbind)* за антагонизиране ефекта върху коагулацията на *dabigatran (Pradaxa)*

Николай Младенов

- 82** Позицията на *clopidogrel* в съвременната клинична практика

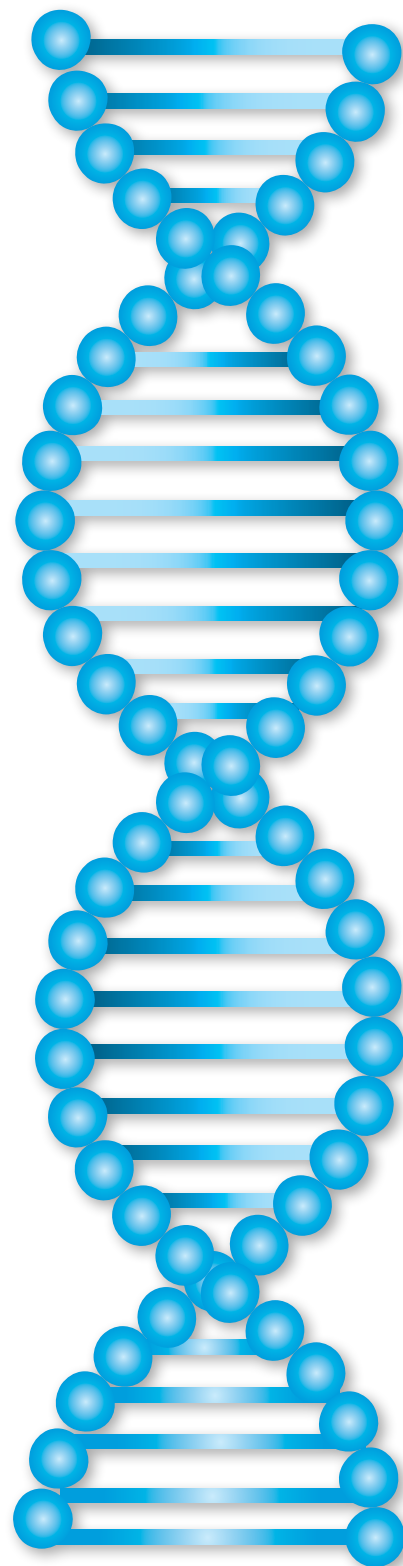
Нина Гочева

- 88** Употреба на *sacubutril/valsartan* при пациенти със сърдечна недостатъчност

Инна Царева, Иво Петров

- 90** *Eplerenone* и ролята му в лечението на сърдечно-съдовите заболявания през 2021 г.

Александър Носиков





94 Индивидуализирана антитромбоцитна терапия при остър коронарен синдром, лекуван с перкутанна коронарна интервенция според европейските препоръки и медицината на доказателствата

Елина Трендафилова

98 Ползи от лечение с *tiotropium bromide* на пациенти с ХОББ

Николай Янев, Деница Димитрова, Евгени Меков, Димитър Костадинов

106 Синдром на сухото око

Ана Георгиева, Ива Петкова

110 Медицинска хипотеза: различната антиагрегантна възможност при пациенти с леко до умерено протичаща COVID-19 инфекция

Константин Господинов

Издател

„Медик Плюс“ ЕООД
Анелия Димитрова
Момчил Шопов

Коректор:

Валентина Иванова

Адрес:

София – 1407, бул. „Джеймс Баучер“ № 83-85, офис 5
Тел.: 0878 943 501, 0882 838 738, e-mail: mplusjournal@gmail.com
за реклама: e-mail: mplus_adv@abv.bg

Дизайн и предпечат:

„Прима-Р“ ЕООД

Разпространение:

„Домус М“ ЕООД



ISSN 2603-5545

Списание „М+“ е вписано в Националния референтен списък на съвременни български научни издания с научно рецензиране. Отговорността за мненията и заключенията в материалите, публикувани в списание „М+“, както и за достоверността на данните, посочени в тях, принадлежат на авторите им. Препечатването и възпроизвеждането на каквато и да е част от списанието е недопустимо без изричното писмено съгласие от издателя и авторите.

Главен редактор:

проф. д-р Здравка Валерианова

Редакционен екип:

онкология

проф. д-р Галина Куртева
проф. д-р Веселина Първанова
проф. д-р Красимир Нейков

детска онкохематология

проф. д-р Искра Христозова
проф. д-р Добрин Константинов

кардиология

проф. д-р Арман Постаджиян
проф. д-р Иво Петров
доц. д-р Божидар Финков

неврология

акад. проф. д-р Иван Миланов
акад. проф. д-р Лъчезар Трайков
проф. д-р Красимир Генов

гастроентерология

проф. д-р Диана Петрова
проф. д-р Людмила Матева
проф. д-р Красимир Антонов
проф. д-р Крум Кацаров

ендокринология

проф. д-р Ивона Даскалова
проф. д-р Цветалина Танкова
проф. д-р Мария Орбецова

проф. д-р Боян Лозанов

проф. д-р Михаил Боянов
доц. д-р Лъчезар Лозанов

педиатрия

проф. д-р Боряна Слънчева
проф. д-р Пенка Переновска
проф. д-р Светлана Велизарова

психиатрия

проф. д-р Христо Кожухаров
д-р Емил Грашнов

урология

проф. д-р Димитър Младенов
проф. д-р Чавдар Славов

алергология

проф. д-р Тодор Попов
доц. д-р Ваня Цветкова

пулмология

проф. д-р Данаил Петров
проф. д-р Димитър Костадинов
доц. д-р Донка Стефанова

оториноларингология

проф. д-р Диана Попова
проф. д-р Румен Бенчев
доц. д-р Стефан Стоянов

офталмология

проф. д-р Ива Петкова

нефрология

проф. д-р Боряна Делийска
проф. д-р Емил Паскалев

инфекциозни болести

доц. д-р Атанас Мангърров



МОЖЕМ ЛИ ДА ЗАБАВИМ ХОДА НА ВРЕМЕТО ПРИ ВТОРИЧНО-ПРОГРЕСИВНА МС?



▼ 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 чрез националната система за съобщаване.

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки
Mayzent 2 mg филмирани таблетки

Състав: Всяка филмирана таблетка **Mayzent 0,25 mg** съдържа siponimod-фумарова киселина, еквивалентно на 0,25 mg siponimod (siponimod). Всяка филмирана таблетка **Mayzent 2 mg** съдържа siponimod-фумарова киселина, еквивалентно на 2 mg siponimod (siponimod).

Показания: Mayzent е показан за лечение на възрастни пациенти с вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС) с активно заболяване, доказано чрез пристъпи или данни от образна диагностика за възпалителна активност.

Дозировка и начин на приложение: : Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат генотипизирани по CYP2C9 и да се определи какъв е техният метаболитаторен статус по CYP2C9. При пациенти с генотип CYP2C9*3*3, siponimod не бива да се използва. Лечението трябва да се започне с една опаковка за титриране за 5 дни. Mayzent се приема веднъж дневно – сутрин, със или без храна. На ден 1 и 2: 0,25 mg, на ден 3: 0,5 mg, на ден 4: 0,75 mg, на ден 5: 1,25 mg. С поддържащата доза siponimod се започва на ден 6. При пациенти с генотип CYP2C9*2*3 или *1*3, препоръчителната поддържаща доза е 1 mg, приета веднъж дневно (четири таблетки по 0,25 mg). Препоръчителната поддържаща доза siponimod при пациентите с всички останали CYP2C9 генотипове е 2 mg. През първите 6 дни от лечението, ако се пропусне една титрираща доза в един ден, или ако поддържащата терапия се прекъсне за 4 или повече последователни дневни дози, лечението трябва да се започне отново с нова опаковка за титриране. Специални популации: Трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (на 65 години и повече) поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Педиатрична популация - безопасността и ефикасността на siponimod при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активното вещество, или към фъстъци, соя или към някое от помощните вещества. Имунodefицитен синдром. Анамнеза за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или криптококов менингит. Активно злокачествено заболяване. Тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Пациенти, които в предходните 6 месеца са имали миокарден инфаркт (МИ), нестабилна стенокардия, мозъчен инсулт/преходна исхемична атака (ПИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща болнично лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV (според NYHA). Пациенти с анамнеза за втора степен атриовентрикуларен (AV) блок Mobitz тип II, AV блок от трета степен, синоатриален сърдечен блок или синдром на болния синусов възел, ако не им е поставен пейсмейкър. Пациенти хомозиготи по CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) генотип (слаби метаболитатори). През периода на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Предупреждения/ Предпазни мерки: Инфекции: Ефектите на siponimod върху имунната система могат да повишат риска от възникване на инфекции. Преди да се започне лечение трябва да бъде предоставено неотдавна направено изследване на пълна кръвна картина (ПКК) (т.е. в рамките на последните 6 месеца или след спиране на предшестваща терапия). Препоръчва се ПКК да се изследва периодично по време на лечението. При абсолютен брой на лимфоцитите $<0,2 \times 10^9/l$, дозата трябва да се намали на 1 mg. При абсолютен лимфоцитен брой $<0,2 \times 10^9/l$ при пациенти, които вече получават siponimod 1 mg, лечението със siponimod трябва да се прекъсне докато броят на лимфоцитите стане $0,6 \times 10^9/l$, след което може да се обмисли подновяване на лечението със siponimod. Започването на лечение трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция докато

инфекцията отмени. Тъй като понижаването на броя на лимфоцитите в периферната кръв може да се задържи 3 до 4 седмици след преустановяване на лечението, наблюдението за поява на инфекции трябва да продължи през целия този период. Необходимо е да се приложат ефективни диагностични и терапевтични стратегии при пациентите със симптоми на инфекция по време на лечение. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението със сипонимод, ако пациентът развие сериозна инфекция. Има съобщен случай на криптококов менингит (КМ) при лечение със сипонимод. Пациентите със симптоми и признаци, съответстващи на КМ трябва да бъдат подложени на внимателна диагностична оценка. Лекарите трябва да бъдат внимателни за клинични симптоми или находка от магнитно-резонансната томография, предполагащи наличие на прогресивна мултифокална лейкоенцефалопатия (ПМЛ). Лечението със сипонимод трябва да се прекъсне докато се изключи КМ или ПМЛ. Пациентите без потвърдена от лекар анамнеза за прекарана варицела или без наличие на документация за проведен пълен курс на имунизация срещу варицела зостер вирус (VZV), трябва да бъдат изследвани за наличие на антитела срещу VZV преди започване на лечението с сипонимод. **Имунизации:** Препоръчва се провеждане на пълен курс на имунизация с ваксина срещу варицела при пациенти без антитела преди започване на лечението със сипонимод, като започването на лечението трябва да се отложи за 1 месец, за да може да има пълен ефект от имунизацията. **Съпътстващо лечение с антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни средства** (включително кортикостероиди) трябва да се прилага с повишено внимание поради риск от адитивен ефект върху имунната система по време на лечението. **Макулен едем** - препоръчва се офталмологичен преглед 3-4 месеца след започване на лечението. Пациентите трябва да съобщават за зрителни нарушения по всяко време докато са на лечение със сипонимод и се препоръчва да се прави оценка на фундуса, включително макулата. Препоръчва се офталмологична оценка преди започване на лечението и редовно по време на лечението със сипонимод на пациенти с анамнеза за захарен диабет, увеит или подлежащо/съпътстващо заболяване на ретината, поради възможността за повишаване на риска от развитие на макулен едем. Лечение със сипонимод не трябва да се започва при пациенти с макулен едем, докато не се установи липсата му. Препоръчва се преустановяване на приема на сипонимод при пациенти с макулен едем. **Брадиаритмия.** **Понижение на сърдечната честота:** Сърдечната честота под 40 удара в минута се наблюдава рядко. Пациентите с брадикардия като цяло са асимптоматични. Малък брой пациенти имат леки до умерено тежки симптоми, включително замаяност и болка в гърдиня кош, която не е свързана със сърцето и които отминават в рамките на 24 часа без лечение. Ако се налага, понижаването на сърдечната честота, предизвикано от сипонимод, може да се спре чрез парентерално приложение на атропин или изопропанол. **Атриовентрикуларна проводимост:** Забавянето в атриовентрикуларната проводимост се изявява в повечето случаи като първа степен AV блок (удължен PR интервал на електрокардиограмата). Нарушенията в проводимостта обикновено са преходни, асимптомни, отминаващи в рамките на 24 часа и не изискват преустановяване на лечението. **Препоръки при започване на лечението при пациенти с вече съществуващи сърдечни заболявания:** Като предпазна мярка пациентите със следните сърдечни заболявания трябва да бъдат наблюдавани в продължение на 6 часа след приема на първата доза сипонимод за признаци и симптоми на брадикардия: синусова брадикардия (сърдечна честота <55 удара в минута); анамнеза за първа или втора степен [Mobitz тип I] AV блок; анамнеза за миокарден инфаркт или анамнеза за сърдечна недостатъчност (пациенти с клас I и II по NYHA). При тези пациенти се препоръчва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението и в края на периода за наблюдение. Ако след приема на дозата възникнат брадиаритмия или сипонимод, свързани с проводни нарушения или ако ЕКГ 6 часа след приема на дозата показва новопоявил се втора или по-висока степен AV блок или QTc >500 msec, трябва да се започне подходящо лечение и наблюдението да продължи до отминаване на симптомите/находката. Ако е необходимо фармакологично лечение, проследяването трябва да продължи през цялото денонощие, като 6-часовото проследяване трябва да се повтори след втората доза. Поради риска от сериозни нарушения в сърдечния ритъм или значима брадикардия, сипонимод **не трябва да се използва** при пациенти с: анамнеза за симптоматична брадикардия или рецидивирал синкоп, неконтролирана хипертония или тежка нелекувана сънна апнея. При такива пациенти лечение със сипонимод трябва да се има предвид само ако очакваните ползи превишават потенциалните рискове и трябва да се потърси консултация с кардиолог преди започване на лечението, за да се определи най-подходящата стратегия за проследяване. Сипонимод не е проучен при пациенти със значимо удължен QT интервал (QTc >500 msec) или които са на лечение с лекарствени продукти, удължаващи QT интервала. Трябва да се потърси консултация с кардиолог преди започване на лечението. Сипонимод не е проучван при пациенти с аритмии, изискващи лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia или клас III, които са свързани със случаи на *torsades de pointes* при пациенти с брадикардия. Сипонимод не трябва да се използва съвместно с такива лекарствени продукти при започване на лечението. Съпътстващото приложение с понижавачи сърдечната честота калциеви антагонисти или други лекарства, които могат да понижат сърдечната честота, при започване на лечението може да е свързано с тежка брадикардия и сърдечен блок. Поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота, лечение със сипонимод не трябва да се започва при пациенти със съпътстваща терапия с тези вещества и следва да се има предвид само ако очакваните ползи надвишават потенциалните рискове, като трябва да се потърси консултация с кардиолог във връзка с преминаването към друг лекарствен продукт, който не понижаваше сърдечната честота или за подходящо проследяване при започване на лечението. Брадиаритмичните ефекти са по-изразени, когато сипонимод се добави към терапия с бета блокери. Ако сърдечната честота в покой е >50 удара в минута при продължително лечение с бета блокер, може да се започне лечение със сипонимод. Ако е <50 удара в минута, лечението с бета блокер трябва да се прекъсне докато сърдечната честота на изходно ниво стане >50 удара в минута. Тогава може да се започне лечението със сипонимод, а приемът на бета блокер може да се поднови след приключване на възходящото титриране на дозата на сипонимод и достигане на прицелната поддържаща доза. Лечение с бета блокер може да се започне при пациенти, приемащи установени дози сипонимод. **Чернодробна функция** - Трябва да се представят скоростни изследвания на трансаминази и билирубин преди започване на лечението със сипонимод. При пациентите, които имат симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция трябва да се изследват чернодробните ензими и да се преустанови приемът на сипонимод, ако се потвърди значимо чернодробно увреждане. **Кожни неоплазми** - Препоръчва се преглед на кожата на всички пациенти при започване на лечението и след това на всеки 6 до 12 месеца, като се вземе предвид клиничната преценка. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават на своя лекар за съмнителни кожни лезии. Пациентите, лекувани със сипонимод трябва да бъдат предупредени относно излагането на слънчева светлина без предпазни средства. При тези пациенти не бива да се прилага съпътстваща фототерапия с UV-B лъчи или PUVA-фотохимиотерапия. **Неочаквани неврологични или психиатрични симптоми/признаци** - Ако пациент на лечение със сипонимод получи някакви неврологични или психиатрични симптоми/признаци (напр. когнитивен дефицит, промени в поведението, кортикални зрителни нарушения или някакви други неврологични кортикални симптоми/признаци или някакъв симптом/признак, предполагащ повишаване на вътремозъчното налягане) или бързо влошаващ се неврологичен статус, трябва бързо да се направи пълен физикален и неврологичен преглед и да се обмисли провеждане на МРТ. **Предшествашо лечение с имunosупресиращи или имуномодулиращи терапии** - Препоръчва се да се изследва броят на лимфоцитите (ПКК) преди започване на сипонимод, за да е сигурно, че имунните ефекти от предшествашата терапия (напр. цитопения) са отминали. Не се препоръчва започване на лечение със сипонимод след алемтузумаб. Сипонимод може като цяло да се започне незабавно след преустановяване приема на бета интерферон или глатирамер ацетат. **Влияние върху кръвното налягане** - Лечението със сипонимод води до повишаване на систолното и диастолното артериално налягане. Артериалното налягане трябва редовно да се проследява по време на лечението със сипонимод. **Спиране на лечението със сипонимод** - Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за съответните признаци на възможно тежко обостряне или възвръщане на активността на заболяването във висока степен при преустановяване на приема на сипонимод и да се започне подходящо лечение. След спиране на лечението със сипонимод, той остава в кръвта в продължение на до 10 дни. Започването на друго лечение през този интервал ще доведе до съпътстваща експозиция на сипонимод. Употребата на имunosупресори през този период може да има адитивен ефект върху имунната система и поради тази причина е необходимо повишено внимание в продължение на 3 до 4 седмици след приема на последната доза. **Взаимодействие с хематологични тестове** - Броят на лимфоцитите в периферната кръв не може да се използва за диференциално броење при пациентите на лечение със сипонимод. Лабораторните тестове, включващи използването на циркулиращи мононуклеарни клетки се нуждаят от по-голям обем кръв поради намаления брой на циркулиращите лимфоцити. **Помощни вещества** - Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непереносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

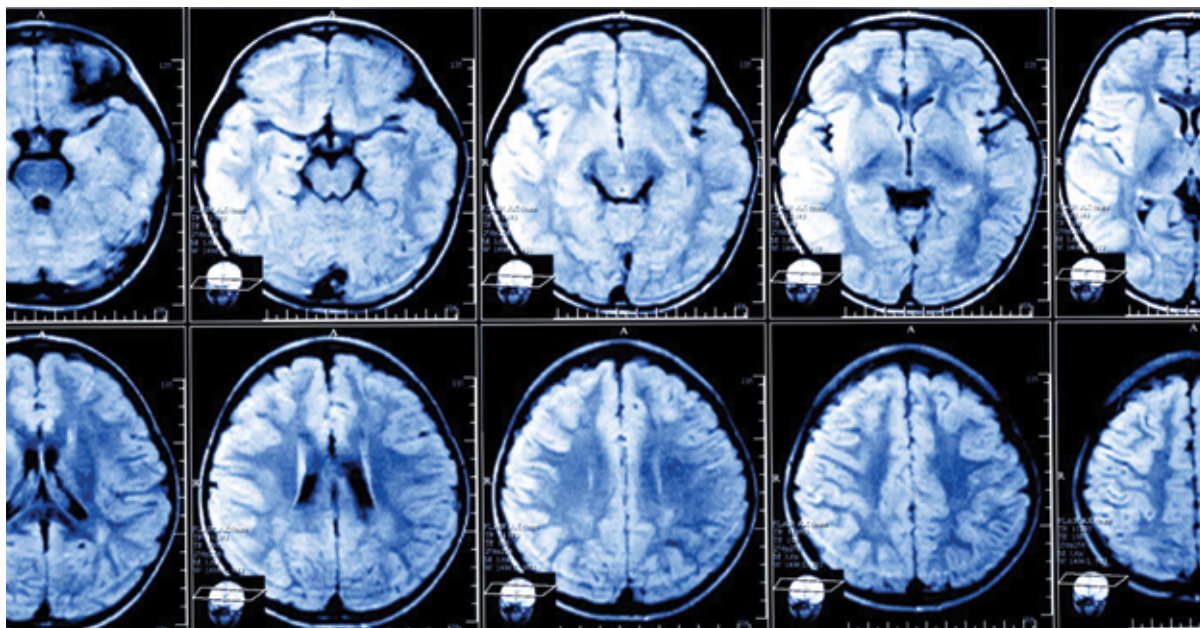
Взаимодействия: Антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни терапии - Необходимо е повишено внимание при съпътстващото им приложение поради риск от адитивен ефект върху имунната система по време на такава терапия, както и няколко седмици след спирането на приложението на някой от тези продукти. Не се препоръчва започване на лечение със сипонимод след алемтузумаб освен ако ползите от лечението не превишават ясно рисковете при отделния пациент. **Антиаритмични лекарствени продукти, лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, лекарствени продукти, които могат да понижат сърдечната честота** - При започване на лечението сипонимод не трябва да се прилага при пациенти със съпътстващ прием на антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол), лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, с известни аритмогенни свойства, калциеви антагонисти, понижавачи сърдечната честота (като верапамил или дилтиазем) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (напр. ивабрадин или дигоксин) поради потенциалните адитивни ефекти върху сърдечната честота. **Бета блокери** - Необходимо е повишено внимание при започване на лечение със сипонимод при пациенти, приемащи бета блокери поради адитивните ефекти по отношение на понижението на сърдечната честота. **Имунизации** - Употребата на живи атеноиранни ваксини може да е свързано с риск от инфекции и поради тази причина трябва да се избягва по време на лечението със сипонимод и в продължение на 4 седмици след спиране на лечението. В същия период имунизациите могат да бъдат по-слабо ефективни. **Инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4** - Поради значително повишената експозиция на сипонимод, съпътстващата употреба на сипонимод с лекарствени продукти, които водят до умерено инхибиране на CYP2C9 и умерено или силно инхибиране на CYP3A4 (напр. флуконазол) не се препоръчва. Според изследването на потенциала за лекарствени взаимодействия, се очаква максимум 2-кратно увеличение на AUC на сипонимод при всички генотипове и при всички инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 с изключение на пациентите с CYP2C9*2*2 генотип, при които се очаква повишаване 2,7-пъти при наличие на умерени инхибитори на CYP2C9/CYP3A4. **Индуктори на CYP2C9 и CYP3A4** - Сипонимод може да се комбинира с повечето индуктори на CYP2C9 и CYP3A4. Но поради очаквано намаляване на експозицията на сипонимод, трябва да се обмисли доколко подходящо е лечението и какви са възможните ползи от него при комбиниране на сипонимод: със силни CYP3A4/умерени CYP2C9 индуктори (напр. карбамазепин) при всички пациенти независимо от генотипа; с умерени CYP3A4 индуктори (напр. модафинил) при пациенти с CYP2C9*1*3 или *2*3 генотип, **Перорални контрацептиви** - при лечение със сипонимод ефикасността на перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел се запазва. Не се очаква сипонимод да повлияе ефикасността на пероралните контрацептиви, съдържащи други прогестагени.

Фертилитет, бременност, кърмене: Преди започване на лечението при жени с детороден потенциал, трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност и да се направи консултация във връзка със сериозния риск за плода. Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне десет дни след приема на последната доза сипонимод. Липсват или има ограничени данни от употребата на сипонимод при бременни жени. Проучванията при животни показват индуцирана от сипонимод ембриотоксичност, фетотоксичност и тератогенност. Лечението със сипонимод трябва да се спре поне 10 дни преди планирането на бременност. Ако жена забременее по време на лечението, приемът на сипонимод трябва да се преустанови. Необходимо е да се направи медицинска консултация относно риска от увреждане на плода, свързан с лечението, както и да се провеждат ултразвукови прегледи. Сипонимод не трябва да се приема по време на кърмене. Не е известно дали сипонимод или неговите главни метаболити се екскретират в кърмата, но се екскретират в млякото на животни. Ефектът на сипонимод върху фертилитета при хора не е оценяван.

Нежелани лекарствени реакции: Много чести: главоболие, хипертония, повишаване на чернодробните функционални показатели. **Чести:** херпес зостер, меланоцитен невис, базалноклетъчен карцином, лимфопения, замаяност, гърчове, тремор, макулен едем, брадикардия, атриовентрикуларен блок (първа и втора степен), гадене, диария, болка в крайник, периферни отоци, астеня, понижаване на белодробните функционални показатели. **С неизвестна честота:** В продължението на клиничното проучване фаза III има съобщен случай на криптококов менингит. **Предозиране:** Ако предозирането настъпи при първата експозиция на сипонимод или възникне по време на фазата на титриране на дозата на сипонимод е важно да се следи за появата на признаци и симптоми на брадикардия, което може да включва и денонощно наблюдение. Необходимо е редовно измерване на пулса и артериалното налягане и да се правят електрокардиограми. Липсва специфичен антидот на сипонимод. Нито диализа, нито плазмафереза ще доведат до значимо отстраняване на сипонимод от организма.

Забележка: Лекарството се отпуска по ограничено лекарско предписание. Преди предписване, моля запознайте се с пълният текст на кратката характеристика на продукта (КХП, EMA 07.01.2021).

Притежател на разрешението за употреба: : Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ирландия.



Siponimod: терапевтична възможност при вторично прогресивна множествена склероза

Невена Каменова, Иван Миланов

МБАЛНП „Св. Наум“ – София

Резюме: Множествената склероза е хронично прогресиращо аутоимунно заболяване, засягащо преимуществено централната нервна система, и най-често започва в млада възраст. На този етап са достъпни различни терапии, модифициращи хода на болестта, но лечението на вторично прогресиращата форма на заболяването все още представлява предизвикателство пред невролозите.

Ключови думи: множествена склероза, вторично прогресиращ ход, лечение, siponimod

Множествената склероза (МС) е хронично прогресиращо аутоимунно заболяване, при което известно генетично предразположение в комбинация с фактори от околната среда водят до каскада от имунни отговори и нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. С участието на В- и Т-лимфоцитите и макрофагите настъпва възпалителна демиелинизация в централната нервна система, изразяваща се клинично с неврологичен дефицит (2). Такива възпалителни лезии са широко разпространени в бялото мозъчно вещество, но няколко проучвания ясно показват, че различни мозъчни структури на сивото мозъчно вещество са еднакво засегнати (19, 14). Възпалителните атаки не само водят до демиелинизация, но също така засягат и невронни структури като аксони, дендрити, синапси или дори цели нервни клетки (7, 13).

Заболяването се класифицира в три клинични форми: пристъпно-ремитентна (ПРМС), вторично прогресираща (ВПМС с или без активност) и първично прогресираща множествена склероза (ППМС). При повечето пациенти първоначалното протичане на

заболяването е с пристъпно-ремитентен ход, който се характеризира с ясно обособени пристъпи на неврологичен дефицит, последвани от пълно или непълно обратно развитие, с период на ремисия между пристъпите. Много пациенти с начален пристъпно-ремитентен ход на заболяването след няколко години преминават във вторично прогресираща форма, характеризираща се с бавно и постепенно натрупване на неврологичен дефицит, с или без насложени пристъпи. Първично прогресиращата МС се характеризира с необратимо натрупване на неврологичен дефицит от началото на заболяването, без ясно обособени пристъпи и ремисии (2).

Задълбоченото изучаване на патофизиологията на заболяването е довело до разработването на медикаменти, модифициращи хода на болестта (БМТ), които забавят прогресирането на симптомите, намаляват честотата на пристъпите и ограничават прогресията на инвалидността при пациенти с ПРМС (15, 16, 21). Въпреки това лечението на прогресиращите форми на болестта, включително ВПМС, остава предиз-

викателство, с ограничени възможности (16, 10, 5, 3). Една от тези възможности е пероралният медикамент siponimod, който е одобрен в няколко страни, включително страни от ЕС и в САЩ, за лечение на ВПМС и активна ВПМС, като специфичните показания варират в отделните държави (20). През януари 2020 г. медикаментът получава одобрение от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) за употреба при активна ВПМС (1).

Siponimod е високоселективен модулатор на подтипове 1 и 5 на сфингозин-1-фосфат рецепторите (S1PR1 и S1PR5), като и двата подтипа имат ключова роля в механизмите, регулиращи „излизането“ на лимфоцитите от лимфните възли и ремиелинизацията (18, 9, 17). Той намалява възпалителната активност (т.е. по-малко „активни“ лезии и нови или увеличаващи се Т2-лезии при МРТ), както и степента и прогресията на невродегенерацията (т.е. намалена прогресия на инвалидизацията и мозъчна атрофия) (4). Лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и следователно потенциално упражнява благоприятни ефекти чрез директно взаимодействие с мозъчните клетки. Констатации от предклинични проучвания показват, че siponimod предотвратява синаптичната невродегенерация и има потенциал да насърчава ремиелинизация в централната нервна система (8, 11).

Ефикасността на siponimod е изследвана в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 клинично изпитване EXPAND при възрастни пациенти (≥ 18 години) с ВПМС (12). Основната плацебо-контролирана фаза на изпитването (от средно 18 месеца) е последвана от открита фаза, като събирането на данни продължава и до днес. Siponimod е показал значително намаляване на риска от прогресия на инвалидизацията при EDSS в сравнение с плацебо по време на двойно-сляпата основна фаза. Също така осигурява по-добра ефикасност от плацебо по отношение на подобряването на ремиелинизацията и намаляване на загубите в мозъчния обем (обективен маркер на трайно увреждане на ЦНС), кортикалното субво вещество и обема на таламус (EXPAND MRI подпроучване) (20). Медикаментът е показал добра поносимост при

пациенти с ВПМС, с профил на безопасност, подобен на други S1PR модулатори (12). По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции са с лека до умерена тежест и относително малко пациенти (3%) са прекратили лечението поради такива. Най-честите нежелани лекарствени реакции са завишени стойности на чернодробните трансамини, хипертония, периферни отоци и брадикардия при започване на лечението. Използването на титрираща схема при инициране на лечението намалява ефектите на първата доза върху сърдечната честота (12). Предвид неговия механизъм на действие, лечението със siponimod е свързано с дозозависима лимфоцитопения. В EXPAND не е установена разлика между siponimod и плацебо при възникване на инфекции (с изключение на реактивация на herpes zoster) или злокачествени заболявания. Възстановяването на броя на лимфоцитите след прекратяване на лечението със siponimod е в рамките на 1 седмица (6). Лечението със siponimod трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в терапията на множествена склероза. Преди започване на терапията пациентите трябва да бъдат генотипизирани по CYP2C9 и да се определи какъв е техният метаболитичен статус по CYP2C9. При пациенти с генотип CYP2C9*3*3 siponimod не бива да се използва. Препоръчително е пациенти с генотип CYP2C9*2*3 или CYP2C9*1*3 да получават поддържаща доза от 1 mg, приета веднъж дневно. Препоръчителната поддържаща доза siponimod при пациентите с всички останали CYP2C9 генотипове е 2 mg/дн. Лечението трябва да започне с 5-дневен период на титриране на дозата (0.25 mg веднъж дневно на ден 1 и 2, като дозата се увеличава с 0.25 mg/дн. на ден 3 и 4 и след това до 1.25 mg/дн. на ден 5). Медикаментът се приема сутрин веднъж дневно (1). Като се имат предвид наличните данни за ефикасността както по отношение на възпалителните, така и невродегенеративните процеси при МС, профилът на безопасност и удобният начин на приложение, siponimod може да се разглежда като една добра перспектива за лечение на пациенти с активна форма на вторично прогресираща множествена склероза.

Библиография:

1. Кратка характеристика на лекарствения продукт siponimod, 30.01.2021
2. Национален консенсус за диагностика и лечение на Множествена склероза, Двигателни нарушения, 2019, 16, допълнение 1, 60.
3. Baldassari LE, Fox RJ. Therapeutic advances and challenges in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Drugs*. 78 (15), 1549–1566 (2018).
4. Behrangi, Newshan et al. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 8, 1–24 (2019).
5. De Angelis F, Plantone D, Chataway J. Pharmacotherapy in secondary progressive multiple sclerosis: an overview. *CNS Drugs*. 32 (6), 499–526 (2018).
6. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 20 (2), 143–150 (2019).
7. Frischer J.M. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 132, 1175–1189 (2009).
8. Gentile A. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation*. 13, 207 (2016).
9. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective shingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 167, 1035–1047 (2012).
10. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol*. (2019)
11. Jackson SJ, Giovannoni G, Baker D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination. *J. Neuroinflammation*. 8, 76 (2011).
12. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase III study. *Lancet*. 391 (10127), 1263–1273 (2018).
13. Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 128, 2705–2712 (2005).
14. Lucchinetti CF. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 365, 2188–2197 (2011).
15. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 24 (2), 96–120 (2018).
16. Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag*. 9 (6), 301–317 (2019)
17. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, et al. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation*. 13, 31 (2016).
18. Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 4(3), 333–337 (2013).
19. Pirko I. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*. 68, 634–642 (2007).
20. Scott LJ. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS drugs*, 34(11), 1191–1200 (2020).
21. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016. *Lancet Neurol*. 18, 269–285 (2020).

Диагностиката и лечението на неврологичните заболявания много напредна през последните 20 години

Интервю с акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн



Акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн, е завършил специалност „Медицина“ в МА – София. През 1986 г. придобива клинична специалност „Неврология“, а през 2005 г. – „Социална медицина и здравен мениджмънт“. Втората му магистърска степен е в областта на общественото здраве и здравния мениджмънт. Притежава професионална квалификация по финансов мениджмънт в здравеопазването. Специализирал в Университета в Канзас – САЩ (двигателни нарушения) и в Университета в Павия – Италия (главоболие). В периода 1981-1983 г. е участъков терапевт в Общинската болница в Своге, след това е асистент по клинична електромиография в ИСУЛ – София (1983-1984 г.), старши асистент в Трета неврологична клиника към МА – София (1984-1988 г.), главен асистент в Отделението за двигателни нарушения в Трета неврологична клиника към МБАЛНП „Св. Наум“ – София (1988-1997 г.), доцент по неврология в Трета неврологична клиника към МБАЛНП „Св. Наум“ – София (1997-2001 г.), началник на Отделение по неврология към МБАЛНП „Св. Наум“ – София (1997-1998 г.), професор по неврология (2001 г.), заместник-ректор на МУ – София (2004-2008 г.), изпълнителен директор на МБАЛНП „Св. Наум“ – София (2001-2010 г.), заместник-министър на здравеопазването (2010 г.), началник на Клиника по неврология към МБАЛНП „Св. Наум“ – гр. София (2011 г.), прокуриснт на МБАЛНП „Св. Наум“ – гр. София (2011-2012 г.), изпълнителен директор на МБАЛНП „Св. Наум“ – гр. София и понастоящем член-кореспондент на БАН (2012 г.) и академик на БАН (от 2015 г.).

Акад. Миланов е автор на над 550 научни публикации, близо 100 от тях са във високопрестижни издания със световен авторитет. Автор и съавтор на над 20 монографии. Редактор, автор и съавтор на множество учебници, ръководства и отделни глави от такива. Гост-лектор е в Университета в Павия – Италия и Белградския университет – Сърбия.

Като експерт е национален консултант на МЗ, консултант на НЗОК, експерт по нервни болести към Комисията за лечение в чужбина на МЗ, експерт по нервни болести към Фонда за лечение на деца в чужбина, член на Обществения съвет по трансплантология, на международния научен комитет на Дружеството за изучаване на невропротекцията и невропластичността, на Европейската мрежа за изучаване на дистонията под егидата на COST и на Мрежата от съветници. Председател на Българското дружество по неврология, на Българската асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза, на Българската асоциация по клинична електромиография и евокирани потенциали, на Българското дружество по главоболие и болка, заместник-председател на Българската асоциация по невропротекция и невродегенерация, член на управителния съвет на Българската сърдечна и съдова асоциация, почетен член на Българската асоциация за изследване и лечение на болката. Извън България е член на борда на Европейското дружество по главоболие, на борда на Дунавската неврологична асоциация, на борда по неврология на Европейския съюз на медицинските специалисти (UEMS), на борда на European Brain Council, представител на България в борда на Европейската федерация на неврологичните дружества (EFNS), представител на България в борда на Световната федерация по неврология (WFN), член на съвета на Европейския комитет за лечение и проучвания на множествената склероза (ECTRIMS), член на Нюйоркската академия на науките (NYAS), на Международната асоциация за изучаване на болката (IASP – CALL), на Международната асоциация за Двигателни нарушения (Movement Disorders Society). Акад. Миланов е главен редактор на сп. „Българска неврология“, „Двигателни нарушения“, „Cephalgia“.

Акад. Миланов, споделете за началото на вашата професионална и научна дейност в областта на неврологията – случайно ли започнахте работа в тази медицинска специалност, или това беше ваше желание и убежденост за реализация?

Като всеки студент по медицина първоначално имах интерес към хирургията. В кръжока по хирургия разбрах, че тази специалност не е за мен. След завършването на медицина имах интерес към психиатрията, но нямаше свободни места. Реших временно да започна неврология, но разбрах, че

всъщност това е за мен, защото е една дълбоко логична специалност. Даже мислех да взема втора специалност по психиатрия, но по-късно се отказах. Нито за момент не съм съжалил за това, че избрах неврологията.

Кое ви даде и дава увереност, че тази област може да предложи на пациентите адекватно, угодяващо живота лечение, със значително подобряване на качеството на живот?

Неврологията е наука за най-висшата функция на

човека – висшата нервна дейност. Безспорно много други заболявания са свързани с нарушенията на нервната дейност – психиатрични, ендокринни, кардиологични и други. Така че когато се научим да лекуваме болестите на нервната система, ще овладеем много други заболявания.

С кои иновации и терапии в диагностиката и лечението на неврологичните заболявания се гордеят гнес българската и световната общност на невролозите? Какво е приложението на прецизираната и персонализираната медицина в неврологията и какво повече дава този индивидуализиран подход на пациента?

Диагностиката и лечението на неврологичните заболявания много напредна през последните 20 години. Ако човек погледне един учебник по неврология от преди 20 години, ще види колко много сме напреднали. Имаме адекватно лечение за Паркинсонова болест, за множествена склероза, за болка, за инсулти, за спинална мускулна атрофия и други заболявания. Темпът, с който се развива науката през последните години, предвещава в най-скоро време появата на още множество нови медикаменти за лечение на заболявания, които в момента се считат за нелечими. Персонализираната медицина все още си пробива бавно път в неврологията, но и това ще стане скоро.

Има ли дефицит на медицински специалисти невролози в България, или те са достатъчни да покрият нуждите на населението?

Дефицит на невролози привидно няма, но ако погледнем средната възраст на невролозите, ще видим, че до 5 години огромна част от тях ще бъдат в пенсионна възраст. Появяват се и млади специалисти, но все още малко.

Какъв е интересът на младите лекари специалисти към неврологията и с какво ги мотивирате в управляваната от вас болница?

Интересът не е голям поради лошото заплащане на неврологичните клинични пътеки. Това, с което можем да мотивираме младите хора, са допълнителен приход на средства чрез участие в клинични проучвания и едно качествено обучение, което ще им даде възможност да се развият в специалността.

Може ли да се твърди, че понастоящем са постигнати значителни успехи в терапията на исхемичните и хеморагичните инсулти, МС, мигрената и болката с неврогенен произход?

Да, успехите по отношение на исхемичните инсулти, МС, мигрената и болката са значителни в световен мащаб. В България има все още проблеми в рутинното прилагане на съвременното лечение на исхемичните мозъчни инсулти. Благодарение на усилията на Българското дружество по неврология вече в 40 болници това лечение се прилага, но има какво да се желае по отношение на интервенционалното лечение. Не е уреден и въпросът с рехабилитацията

и лечението на последиците от мозъчните инсулти. За лечение на мигрената има много добри медикаменти, но за съжаление те са скъпи и не се реимбурсират от НЗОК. За лечение на болката и МС разполагаме с всички модерни медикаменти.

На какъв етап е научната и производствената дейност за ранна превенция на болестта на Алцхаймер и на Паркинсон и съществуват ли новостите при лечението на тези две социално значими заболявания?

По отношение на болестта на Паркинсон се разработват множество нови медикаменти, включително и ваксини за предпазване от развитието на заболяването, но за съжаление те все още са в експериментален стадий. Надеждите са големи. Подобни са нещата и за болестта на Алцхаймер, където се надяваме скоро да разполагаме с нови, по-ефективни медикаменти.

Установено е, че COVID-19 нанася сериозни поражения върху нервната система на човека. Какъв е механизъмът на засягане и как чрез медикаменти може да се постигне контрол над последиците? Може ли да се каже, че има трайни увреждания след инфектиране и ако да, при какъв профил пациенти се наблюдават те?

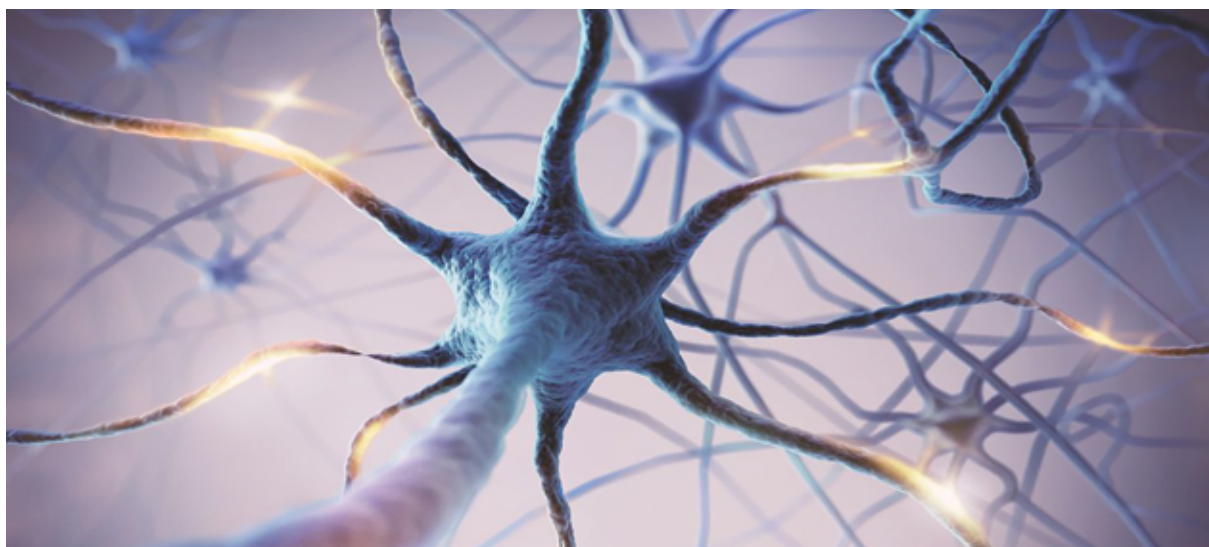
Неврологичните усложнения на COVID-19 са множество и се дължат както на мозъчната хипоксия, така и на увреждане на малките кръвоносни съдове на мозъка. Хубавата новина е, че тези усложнения са като цяло преходни и преминават без сериозни последици при навременно и адекватно лечение. Няма данни за трайни увреждания на нервната система.

Какви спорове вас са предизвикателствата и проблемите пред световната неврологична общност в следващите десетилетия? Върху какво са насочени клиничните изпитвания и какви новостите в лечението на неврологичните заболявания да очакваме?

През следващите десетилетия трябва да очакваме нови генни терапии за някои нелечими наследствени заболявания, а те вече и започнаха да се появяват. Надяваме се на медикаменти за лечение и на латералната амиотрофична склероза.

Тази година се надяваме, че научната конференция „МедикРОН“ ще може да се проведе при повече присъстващи онлайн. Какви теми от областта на неврологията предполагате, че биха заинтригували почитаемата аудитория?

„МедикРОН“, както и националният конгрес по неврология се радват на голям интерес. Аз се надявам да се проведат на живо, защото срещите с колегите, дискусиите и обмяната на идеи са не по-малко важни от научните лекции. Разбира се, темата COVID-19 ще бъде водеща.



Инжекционни методики за спастичност при множествена склероза

Красимир Генов, Виолета Иванова, Надка Самарджиева

Клиника по неврология, Втора МБАЛ – София

Резюме: Спастичността се характеризира като състояние на повишен мускулен тонус, скоростно зависимо увеличаване на съпротивлението на мускула при пасивно движение, съпровождащо се от хиперрефлексия, клонус, флексорни и екстензорни спазми, патологични рефлексии от групата на Бабински. Чести симптоми, съпътстващи спастичността, са болка, слабост, мускулни спазми и в тежките форми – контрактури. Главните цели на терапията на спастичността са да се облекчи болката, да се улеснят ежедневните дейности и да се подобри качеството на живот. Комбинират се фармакологични и нефармакологични подходи.

Ключови думи: множествена склероза, спастичност, инжекционни методики

Спастичността е симптом, който възниква при увреда на централния двигателен неврон, със засягане на екстрапирамидни влакна, разположени в анатомична близост с пирамидните, при това положение се нарушава супраспиналният контрол върху спиналните рефлексии. Спастичността се характеризира като състояние на повишен мускулен тонус, скоростно зависимо увеличаване на съпротивлението на мускула при пасивно движение, съпровождащо се от хиперрефлексия, клонус, флексорни и екстензорни спазми, патологични рефлексии от групата на Бабински (1, 13).

Чести симптоми, съпътстващи спастичността, са болка, слабост, мускулни спазми и в тежките форми – контрактури.

Спастичността се среща при инсулти, травматични увреждания на ЦНС, множествена склероза, церебрална парализа и други заболявания, тези симптоми затрудняват ежедневните дейности и влошават качеството на живот на пациентите. В статията ще разгледаме спастичността при множествената склероза, тъй като тя е чест симптом, особено при прогресивните форми на това заболяване. Около 1/3 от пациентите с МС страдат от спастично повишен мускулен тонус,

като се използват различни методи и скали за оценка на спастично повишения мускулен тонус (2, 3).

Главните цели на терапията на спастичността са да се облекчи болката, да се улеснят ежедневните дейности и да се подобри качеството на живот. Комбинират се фармакологични и нефармакологични подходи. Най-често подходът е мултимодален, като се комбинират рехабилитационни методики за преодоляване на контрактурите и за облекчаване на болките (3, 15). Трябва да се поддържа определено ниво на спастичност и добра нормална стойка, която подпомага походката. Спастичността е явление с индивидуална вариабилност, пациентите реагират различно при терапевтичния подход. Според механизма си на действие миорелаксантиите, които се използват при спастичност, се делят на централно действащи и периферно действащи. Инжекционните методики за повлияване на спастичността могат да се използват като алтернатива при липса на ефект от пероралното лечение или наличие на странични ефекти от него, особено при болните с множествена склероза.

Централно действащи миорелаксанти: представител е Baclofen – за интратекално приложение. Baclofen е

структурен аналог на гама-аминомаслената киселина (GABA), преминава през кръвно-мозъчната бариера и инхибира моносинаптичните и полисинаптичните спинални рефлексии. Като мощен агонист се свързва с пресинаптичните и постсинаптичните GABA_B рецептори, разпространени в гръбначния мозък и свързани с калциеви и калиеви канали. При пресинаптичното свързване настъпва хиперполяризация на клетъчната мембрана и се ограничава инфлуксът на калций в пресинаптичните терминали, което води до намаляване на освобождаването на ексцитаторни невротрансмитери и снижаване на активността на алфа-мотоневроните. При свързване на постсинаптичен GABA_B рецептор на IA аферентен терминал се увеличава пропускливостта на клетъчната мембрана за калиеви йони, тя се хиперполяризира и се повишава пресинаптичното инхибиране. Активирането на GABA_B рецепторите може да доведе до инхибиране на активността на гама-мотоневроните, водещо до намалена контракция на интрафузалните мускулни влакна (5, 8).

Въпреки че по-трудно преминава кръвно-мозъчната бариера и пероралното приложение на Baclofen изисква по-високи плазмени концентрации, за да се достигнат желаните цели, изявата на нежелани лекарствени реакции е значително по-малка. Чрез интратекално приложение посредством имплантиране на помпа се позволява 4 пъти по-висока концентрация на лекарството само с 1% от пероралната доза. Прилага се при пациенти с изразен спастичитет, при които не са постигнати задоволителни резултати при перорален прием. Лечението започва с дози от 25 микрограма дневно през първите 6 месеца и се повишава до 400-500 микрограма дневно (12, 15).

Периферно действащи миорелаксанти: представител е ботулинов токсин. Ботулиновият токсин се свързва с пресинаптичните холинергични нервни окончания и блокира отделянето на ацетилхолин. Инактивира се освобождаването на ацетилхолин чрез разрушаване на протеините, които са отговорни за свързването с пресинаптичната клетъчна мембрана на везикулите, освобождаващи ацетилхолина в невро-мускулния синапс. Не се променят синтеза или съхранението на ацетилхолин в нервните окончания. Блокирането на трансмисията води до функционална генервация. Локалното инжектиране на ботулинов токсин тип A в изолирани мускули е ефективен метод за повлияване на фокалния спастичитет и болезнените мускулни спазми (9, 13, 14). Той има напълно обратен ефект, траещ няколко седмици. Парализата на отделни мускулни групи започва

между 24-и и 72-и час, максималният ефект се достига след 5-14 дни, преходен е и продължава до 16 седмици. Ботулиновият токсин тип A е ефективен и безопасен за лечение на фокална спастичност, но има ограничени върху дозата. Употребата е противопоказана при пациенти с миастения гравис или миастестивноподобни синдроми, както и при пациенти, употребяващи аминогликозиди, с оглед задълбочаване на мускулната слабост. Част от нежеланите ефекти са свързани с образуване на антитела срещу използвания имунологичен серотип на ботулиновия токсин, което ограничава ефикасността му.

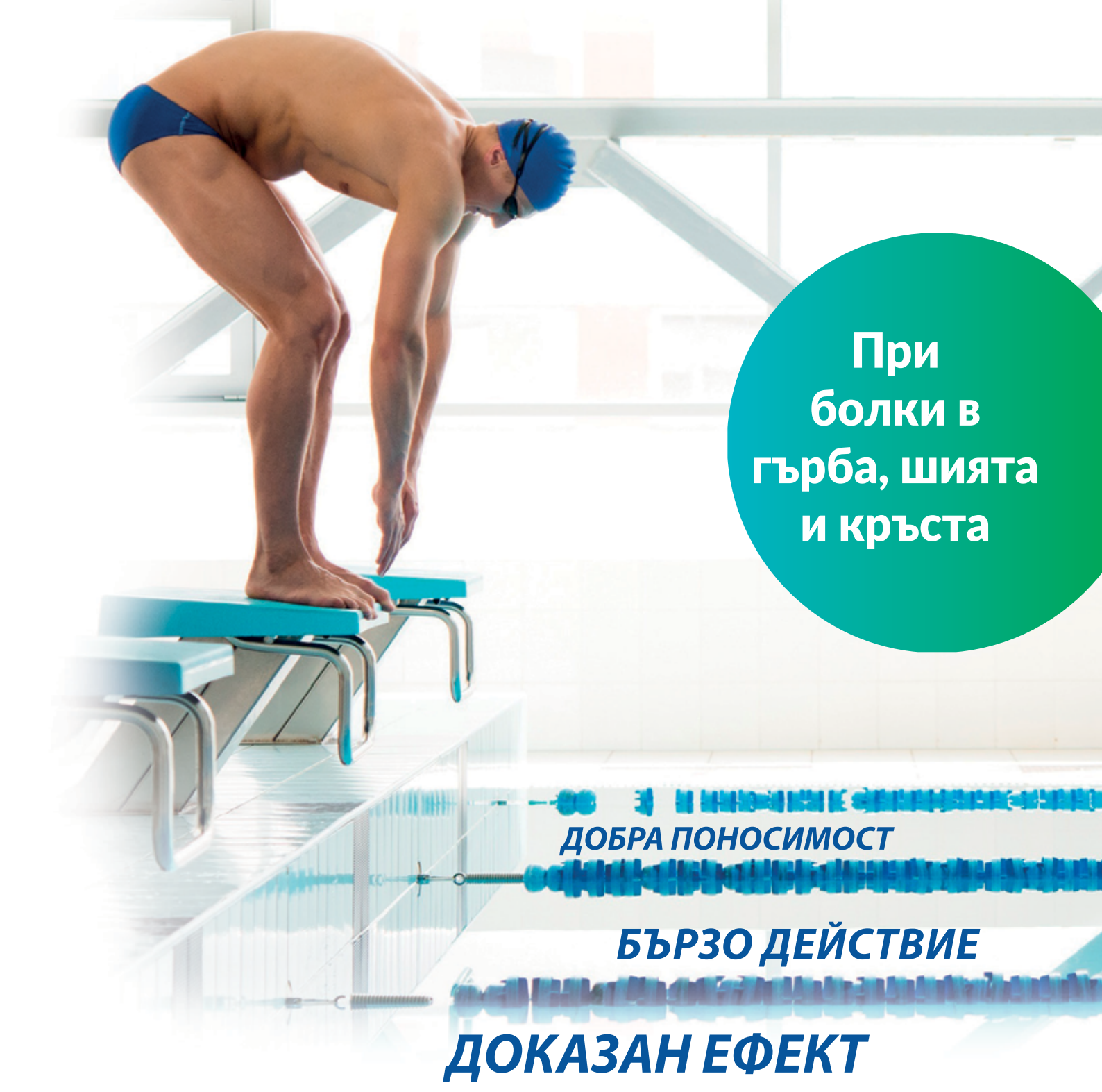
Phenol – локално приложение: инжектирането на phenol в моторната плочка на избрания мускул или в нерва, който го инервира, води до аксонно увреждане. Ефектът може да варира значително, процедурата обаче е силно неселективна и може да засегне както моторните, така и сензорните влакна. Няма рандомизирани контролни проучвания, които да оценяват ефекта от инжектирането на phenol върху спастично повишени мускулен тонус при пациенти с множествена склероза (6, 7, 11).

Phenol – интратекално приложение: също не са идентифицирани рандомизирани контролирани проучвания, оценяващи ефекта на интратекалния phenol върху спастичността при пациенти с множествена склероза. Доказателствата в подкрепа на интратекалното приложение на фенол са ограничени и са с много ниско качество (3, 10).

Достъпен и като основен медикамент за перорално приложение, остава Баклофен – Фармагвайс на таблетки от 10 мгр или 25 мгр. Показанията са основно при спастични състояния – множествена склероза, увреждания на гръбначния мозък, васкуларен церебрален инсулт, церебрална парализа и други. Дозироването е индивидуално с цел да се приложи най-ниската ефективна доза и да се избегнат нежеланите лекарствени реакции. Baclofen едновременно и в еднаква степен намалява кожните рефлексии и мускулния тонус, но само в малка степен намалява сухожилните рефлексии. Тъй като baclofen приложен във високи дози може да предизвика потискане на функциите на ЦНС, се предполага, че лекарството има ефекти и в центрове над нивото на гръбначния мозък. Дозите при възрастни се титрират от 15 мгр дневно до 60 мгр. По този начин се постига добра лекарствена поносимост. При повечето пациенти терапевтичните ефекти се наблюдават при прием на 30 до 75 мгр дневно (16).

Библиография:

1. Миланов, И. Георгиев, Д. Двигателна дейност, София, 2012, 24-77.
2. Миланов, И., Миланова, А. Лечение и невромодулация с ботулинов токсин. Медицина и Физкултура, София, 2017, 319.
3. Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. София, Българска Неврология, 2021; 1-5.
4. Browne, R. A., Catton, D.V. The use of intrathecal phenol for muscle spasms in multiple sclerosis. A description of two cases. Can. Anaesth. Soc. J., 1975, 22, 208-218.
5. Dario, A., Di Stefano, M. G., Casagrande, F., Bono, G. Long-term intrathecal Baclofen infusion in supraspinal spasticity of adulthood. Acta Neurol. Scand., 2002, 105, 83-87.
6. Davidoff, R.A. Antispasticity drugs: mechanism of action. Ann. Neurol., 1985, 17, 107-117.
7. Kita, M., Goodkin, D.E. Drugs Used to Treat Spasticity. Drugs, 2000, 59, 487-495.
8. Li, Y., Li, X., Harvey, P.J., Benett, D.J. Effects of baclofen on spinal reflexes and persistent inward currents in motoneurons of chronic spinal rats with spasticity. J. Neurophysiol., 2004, 92, 2694-2703.
9. Mills, P.B., Finlayson, H., Sidol, M., O'Connor, R. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. Clin. Rehabil., 2016, 30, 537-548.
10. Rizzo, M.A., Hadjimichael, O.C. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis. Mult. Scler., 2004, 10, 589-595.
11. Bormann, J. Electrophysiology of Gaba-a and Gaba b receptor subtypes. Trends Neurol. Sci. 1988, 11, 112-116.
12. Comi, G., Solari, A., et al. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Eur. J., Neurol., 2020, 27, 3, 445-453.
13. Simpson, L.L. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1980, 212, 16-21.
14. Snow, B.J., Tsui, J.K., Bhatt, M.H., et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: A double-blind study. Ann. Neurol., 1990, 28, 512-515.
15. Wissel, J., Ward, A. B., Erztgaard, P., Bensmail, D. et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J. Rehabil. Med., 2009, 41, 13-25.
16. Кратка характеристика на продукта – Баклофен-Фармагвайс.



При
болки в
гърба, шията
и кръста

ДОБРА ПОНОСИМОСТ

БЪРЗО ДЕЙСТВИЕ

ДОКАЗАН ЕФЕКТ

Baclofen

Свобода на движението

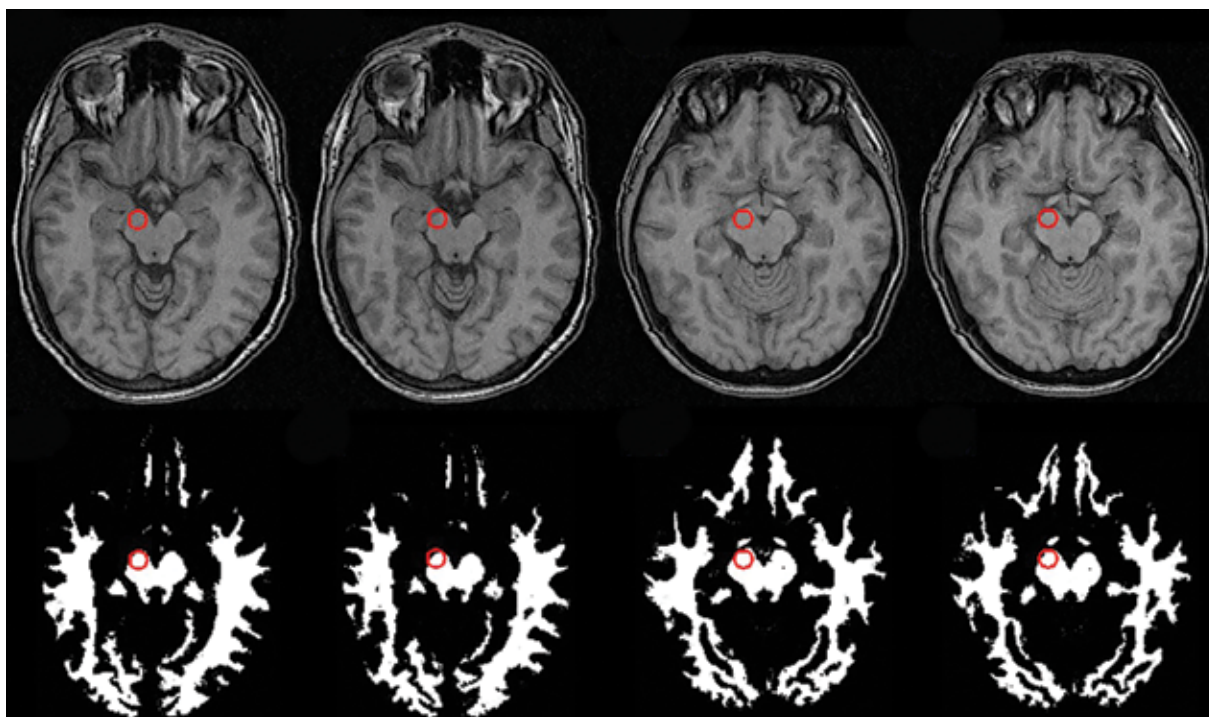
За повече информация:

"З.Ф. Полфарма – клон България"
Гр. София, бул. „Симеоновско шосе“ №85 „3“, офис №10
Тел.: 02/4400843,
e-mail: office.bg@polpharma.com,
www.polpharma.com

Притежател РУ:

Фармадвайс ЕООД
ул. Бузлуджа №53, ет. 3, ап. 3, 1463 София
Лекарствен продукт по лекарско предписание
КХП Baclofen – 9900211/12/ 22.01.2018





Синдром на хронична умора

Красимир Генов, Йоздемир Мурат, Надка Самарджиева

Клиника по неврология, Втора МБАЛ – София

Резюме: Синдромът на хронична умора е широко разпространен във всички възрастови групи. Смята се, че той и хроничният стрес са епидемията на XXI век. Терминът „стрес“ е използван за първи път от ендокринолога Ханс Селие, за да идентифицира физиологичните отговори при лабораторни животни. Днес се смята, че стресът е крайната реакция на организма към стимулите на околната среда. Синдромът на хронична умора се характеризира с умора, която не се подобрява след почивка и се влошава след физическа или умствена работа. Лечението на умората, свързана с множествената склероза, с амантадин е проучено в контролирани изпитвания, демонстриращи подобрения както в субективната, така и в обективната оценка на умората.

Ключови думи: синдром на хронична умора, симптоми, амантадин

Синдромът на хронична умора се характеризира с умора, която не се подобрява след почивка и се влошава след физическа или умствена работа. Според критериите, приети от Центъра за превенция и контрол на заболяванията (CDC), включва тежка умора с продължителност над 6 месеца, както и наличието на поне четири от следните симптоми: неразположение при физическо усилие, разстройства на съня, нарушения на паметта и концентрацията, болки в гърлото, мускулите и ставите, болезнени и увеличени лимфни възли, новопоявило се главоболие (1). Това е клинична диагноза, която се базира на изключване на други съпътстващи заболявания. Етиологията на това заболяване е все още неуточнена, характеризира се с широка диференциална диагноза. Лечението е медикаментозно и немедикаментозно (когнитивна поведенческа терапия и физически упражнения).

За първи път в литература подобно състояние е описано през 1934 г. под наименованието „епидемична невромиястения“ (2). През 1950 г. се дава името „доброкачествен миалгичен енцефаломиелит“ (3). Терминологията, която използваме днес, е въведена през 1980 г. в САЩ, а осем години по-късно Центърът за превенция и контрол на заболяванията въвежда критерии за диагностициране. През 1994 г. тези критерии са ревизирани, като започва използването на Оксфордската класификация за синдром на хроничната умора (таблица 1) (4). Според възприетите препоръки (guidelines) на National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) на всички пациенти трябва да се направи оценка на психичния статус, включително изследване за депресия, която е налична при 47% от тях. Изследването на панел от лабораторни показатели също е задължително, с оглед изключване на

съпътстващо заболяване (5). Диференциалната диагноза на синдрома на хронична умора е обширна и включва множество органични заболявания (таблица 2) (6).

Етиологията на синдрома на хронична умора е все още неустановена. Съществуват противоречиви становища дали се касае за един причинител, или за няколко едновременно действащи фактора. Съвременните проучвания са насочени предимно към изследване на имунната и адреналната система, генетични тестове, биопсихологични модели, изследвания на съня и храненето (7-9).

Синдромът на хронична умора е широко разпространен във всички възрастови групи. Смята се, че той и хроничният стрес са епидемията на 21 век. Терминът стрес е използван за първи път от ендокринолога Ханс Селие, за да идентифицира физиологичните отговори при лабораторни животни. Днес се приема, че стресът е крайната реакция на организма към стимулите на околната среда.

Физиологичната реакция на организма е описана още през 1915 г. от Уолтър Кенън и е наречена „борба или бягство“. Свързана е с активирането на симпатиковата нервна система, освобождаването на адреналин и норадреналин, водещи до съответните реакции в таргетните органи и системи като ускоряване на сърдечния ритъм, разширяване на бронхите, потискане на слюноотделянето, увеличаване на изпотяването, разширение на зениците, намаляване на храносмилателните функции на стомаха и червата и други. По-късно става ясно и наличието на хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос, която е основен регулатор в редица ендогенни процеси (18, 19). Основен представител на тази ос са невроендокринните неврони в паравентрикулярното ядро на хипоталамуса, които секретират CRH (corticotropin-releasing hormone). Това стимулира предния лоб на хипофизната жлеза да секретира АСТН (агренокортикотропен

хормон), който от своя страна води до продукцията на глюкокортикоидни хормони (основно кортизол при хората) от кората на надбъбрека. Кортизолът е основният стрес хормон с множество физиологични ефекти. Негативната обратна връзка на кортизола към хипоталамуса е нарушена при хроничен стрес. Хроничният стрес от своя страна води до освобождаване на т.нар. стрес-активирани протеинкинази, които блокират глюкокортикоидните рецептори (GR) в мозъка чрез SAPK/JNK и водят до инхибиция на негативната обратна връзка на кортизола, като нивата му в кръвта остават високи. Точно в тези механизми може да се въздейства индиректно. Предвид разнообразието в клиничното протичане на синдрома на хронична умора са разработени няколко основни техники за лечение. Най-много проучвания има в подкрепа на когнитивната поведенческа терапия и извършването на физически упражнения. Когнитивната поведенческа терапия се осъществява от обучени психотерапевти, които помагат на пациенти със синдрома на хронична умора да разпознаят отключващия момент и причините, водещи до засилената умора (17). Положителният ефект от провежданата терапия е потвърден в голямо

№	Критерии на Оксфорд за синдром на хронична умора
1	Умора като основен симптом
2	Ясно начало на симптомите
3	Умората е тежка, инвалидизираща и оказва физически и психически ефект
4	Симптомите са с давност поне 6 месеца и присъстват в над 50% от времето
5	Наличието на допълнителни оплаквания като мислалгия, нарушения на съня и др.
6	Пациенти с установени заболявания, които водят до хронична умора, трябва да бъдат изключени, както и такива с шизофрения, БАР, зависимости, хранителни нарушения и доказани заболявания на ЦНС.

Таблица 1. Препоръки за лечение на болкова форма на диабетна невропатия (източник: Yance JR, et al., 2012; Moss-Morris R, et al., 2005)

Категория	Критерии на Оксфорд за синдром на хронична умора
Ендокрино нарушение	• Болест на Addison • Надбъбречна недостатъчност • Кушинг • Захарен диабет • Базедовата болест • Хипотиреоидизъм
Хематология/онкология	• Анемия • Злокачествено заболяване
Инфекции	• Хроничен хепатит • HIV • Лаймска болест • ТБК
Неврология	• Деменция • Множествена склероза • Нарколепсия • Паркинсонова болест
Психиатрия	• Биполарно разстройство • Нарушения на храненето • Тежък депресивен синдром • Шизофрения • Соматоформни разстройства
Ревматология	• Дерматомиозит • Фибромиалгия • Полимиалгия ревматика • Полимиозит • Ревматоиден артрит • Синдром на Съогрен • Системен лупус еритематосус • Темпорален артериит
Други	• Цьолиакия • Сърдечна недостатъчност • Интоксикация с тежки метали • Алергична реакция към медикаменти • Сънна апнея • Деви타민оза

Таблица 2. Диференциална диагноза на синдрома на хронична умора

рандомизирано клинично проучване (10). Подобни проучвания показват аналогичен резултат (11-13). Друго клинично изпитване демонстрира, че подобен ефект има и постепенното повишаване на физическата активност (за период от 52 седмици до достигане на поне 30 мин. леки упражнения пет дни в седмицата) (14-16).

Употребата на медикаментозна терапия към момента не е показала значимо подобрене при изследваните пациенти. Най-често използваните медикаменти са противовирусни, хидрокортизон, стафилококов токсин и др. В последните години амантадин хидросулфат намира приложение при синдрома на хроничната умора, въпреки че в кратката характеристика няма такава индикация (20, 21). Амантадинът първоначално е разработен в началото на 60-те години и регистриран поради активността му срещу грип А2 през 1966 г. (Gerzon et al. 1963; Maj et al. 1974). Няколко години по-късно жена, страдаща от болестта на Паркинсон, наблюдава радикално подобрене на симптомите след прием на амантадин, приеман за антивирусни цели, и съобщава за това на Schwab et al. Не след дълго амантадинът е регистриран за употреба при болестта на Паркинсон. През следващите 5 десетилетия има много клинични проучвания на амантадин при различни индикации. Амантадиновият сулфат е въведен от Merz Pharmaceuticals като PK-Merz. Трябва да се

отбележи, че след перорално лечение повишаването на плазмените нива след амантадинов сулфат (PK-Merz) е по-плавно и продължава по-дълго поради по-бавната абсорбция, която вероятно е резултат от по-ниската разтворимост (Danielczyk 1995). Има достатъчно доказателства, които показват, че профилът на амантадин е различен от чист антагонист на NMDA рецепторите. Той повишава нивата на глутатион в астроцитите, има невротропективен ефект, влияе върху реакциите на кръвното налягане, вероятно поради ефект върху автономните ганглии (Dhasmana 1975).

В заключение, вероятно антагонизмът на NMDA рецепторите от амантадин води до дозозависимост за терапевтичната ефективност, но това не е основният му механизъм (22).

Амантадинът е една от фармакологичните интервенции, които са най-подробно проучени за умора, свързана с МС. Още през 1985 г. Murray et al. провеждат двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на амантадин (100 mg два пъти дневно) при 32 пациенти с МС и наблюдават подобрене на умората при 62,5% от пациентите на амантадин и 21,8% на плацебо (Murray et al. 1985). Лечението на умората, свързана с МС, с амантадин е проучено в контролирани изпитвания, демонстриращи подобрения както в субективната, така и в обективната оценка на умората (22).

Библиография:

- Yance JR, Thomas SM, American Family Physician 2012; 86 (8): 741-746.
- Parish JG. Early outbreaks of „epidemic neuromyasthenia.“ Postgraduate Medical Journal. 1978; 54 (637): 711-717.
- Wojcik W, Armstrong D, Kanaan R. Chronic fatigue syndrome: Labels, meanings and consequences. Journal of Psychosomatic Research. 2011; 70 (6): 500-504.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, Schluederberg A, Jones JF, Lloyd AR, Wessely S, Gantz NM, Holmes GP, Buchwald D, Abbey S, Rest J, Levy JA, Jolson H, Peterson DL, Vercoulen J, Tirelli U, Evengård B, Natelson BH, Steele L, Reyes M, Reeves WC. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. Annals of Internal Medicine. 1994; 121 (12): 953-959.
- National Collaborating Centre for Primary Care (Great Britain), Royal College of General Practitioners. Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy): Diagnosis and Management of chronic fatigue syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy) in Adults and Children. London, England: National Collaborating Centre for Primary Care, Royal College of General Practitioners; 2007.
- Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. Br J Gen Pract (2003); 53 (491): 441-445.
- Znag L, Gough J, Christmas D, et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. J Clin Pathol. 2010; 63 (2): 156-164.
- van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. Eur J Neurol. 2006; 13 (1): 55-60.
- Williams G, Waterhouse J, Mugarza J, Minors D, Hayden K. Therapy of circadian rhythm disorders in chronic fatigue syndrome: no symptomatic improvement with melatonin or phototherapy. Eur J Clin Invest. 2002; 32 (11): 831-837.
- White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al.; PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behavior therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial. Lancet. 2011; 377 (9768): 823-836.
- Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive 3 behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008.
- O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, Hollinghurst S, Gregory A. Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial of an outpatient group programme. Health Technol Assess. 2006; 10(37): 1-121.
- Deale A, Husain K, Chalder T, Wessely S. Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow-up study. Am J Psychiatry. 2001; 158 (12): 2038-2042.
- Powell P, Bental RP, Nye FJ, Edwards RH. Patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome: 2-year follow-up of randomized controlled trial. Br J Psychiatry. 2004; 184: 142-146.
- Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. J Health Psychol. 2005; 10 (2): 245-259.
- Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guilfoyle AM. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. Med J Aust. 2004; 180 (9): 444-448.
- Yance JR, Thomas SM, American Family Physician 2012; 86 (8): 741-746.
- Parish JG. Early outbreaks of „epidemic neuromyasthenia.“ Postgraduate Medical Journal. 1978; 54 (637): 711-717.
- Wojcik W, Armstrong D, Kanaan R. Chronic fatigue syndrome: Labels, meanings and consequences. Journal of Psychosomatic Research. 2011; 70 (6): 500-504.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, et al. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. Annals of Internal Medicine. 1994; 121 (12): 953-959.
- National Collaborating Centre for Primary Care (Great Britain), Royal College of General Practitioners. Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy): Diagnosis and Management in Adults and Children. London; 2007.
- Danyasz W., Dekundy A., Scheschonka A., Riederer P. Amantadine: reappraisal of the timeless diamond –target updates and novel therapeutic potentials. J Neural Transm (Vienna). 2021 Feb; 128 (2): 127-169.

PK-Merz®

Amantadine
sulphate

Решение в борбата с болестта на Паркинсон

Състав:

1 филмирана таблетка съдържа:
Амантадинов сулфат 100 mg

Показания:

Паркинсонов синдром: лечение симптомите при болест на Паркинсон като скованост, тремор, хипокинезия и акинезия. Екстрапирамидни нежелани лекарствени реакции при невролептици и други продукти с подобен начин на действие, като ранна дискинезия, акинезия и паркинсоноподобни симптоми.



Дозировка:

Обичайната доза е 1 до 3 таблетки два пъти дневно (за предпочитане сутрин и следобед).

Кодове за 100% реимбурсация на ПК–Мерц табл.*90

НЗОК МКБ

NF258 G 20

Болест на Паркинсон
Хемипаркинсонизъм
Paralysis agitans
Паркинсонизъм или болест на Паркинсон:
• БДУ
• идиопатичен(-на)
• първичен(-на)

Лекарствена форма и опаковка

Опаковка от 90 филмирани таблетки в полипропилен/
алуминиеви блистери

Начин на отпускане: лекарствен продукт по лекарско предписание КХП: 45331/23.04.2019 г
Дистрибутор за България: Ведра Интернешънъл АД, София 1407, бул. Джеймс Баучер 71

 **VEDRA**
INTERNATIONAL



Промени в афекта при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза

Василена Петрова¹, Красимир Генев²

¹Клиника по неврология, ВМА – София

²Клиника по неврология, Втора МБАЛ – София

Резюме: Множествената склероза (МС) е аутоимунно заболяване, с генетично предразположение, което в комбинация с фактори от околната среда активира каскада от имунни отговори с развитие на възпалителна демиелинизация и прояви на неврологичен дефицит. Невропсихологичните промени възникват рано и се установяват приблизително при 1/3 до 2/3 от пациентите с МС. Депресията е най-често срещаното афективно разстройство.

Цел: Да се оценят промени в афекта – прояви на депресия при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС), третирани с имуномодулираща терапия (ИМТ) в ранен етап от развитие на болестта в сравнение с кореспондираща група здрави индивиди. Да се потвърдят полове детерминирани характеристики на установените промени.

Материали и методи: Две групи лица – 50 пациенти с ПРМС и 28 здрави контроли бяха оценени с помощта на Депресионен инвентар Бек (BDI) и Депресионен инвентар Голдберг (GDI). Проведе се сравнителен анализ и се потърси връзка между установените промени в афекта и пола.

Резултати: При двата приложени теста се демонстрира тенденция за влошено представяне на пациентите с МС. Не се установи статистически значима разлика между болни с МС и здрави контроли. Не се потвърди връзка между тежестта на депресията и пола при МС пациентите.

Заклучение: Резултатите от проучването не потвърдиха ролята на фактора пол развитие на депресия при пациенти с МС пациенти в ранните етапи на заболяването. Необходимо е да се изследва влиянието на психологически и социални фактори.

Ключови думи: пристъпно-ремитентна множествена склероза, депресия, пол

Въведение

Множествената склероза (МС) е аутоимунно заболяване, с генетично предразположение, което в комбинация с фактори от околната среда активира каскада от имунни отговори и нарушава кръвно-мозъчната бариера.

В резултат настъпва възпалителна демиелинизация на бялото мозъчно вещество в централната нервна система с участието на Т- и В-лимфоцити и на макрофаги. Нарушава се провеждането на нервни импулси в ЦНС, което се извява клинично с неврологичен дефицит (6).

През 1950 г. на симпозиум, проведен в Ню Йорк, САЩ, се диференцират заболяванията на нервната система като самостоятелна група болести. Това събитие се явява повратна точка в разбирането за това какво представлява МС. До този момент често пъти болестта е разглеждана като вид психично заболяване. През 1849 г. Dr Friedrich von Frerichs цитира случай на МС-свързани когнитивни нарушения (16). По-късно, през 1877 г., Charcot представя първото систематизирано описание на психопатологични симптоми при пациенти с МС. Той установява отчетлива промяна в паметта, съчетана с патологичен смях и плач, еуфория, мания, халюцинации и депресия. Впоследствие редица изследователи описват две основни категории невропсихологични промени: нарушения в когницията и нарушения в настроението, афекта и поведението, с известно припокриване между двете категории. През 1849 г. Dr Friedrich von Frerichs цитира случай на МС-свързани когнитивни нарушения (16). Невропсихологични промени се установяват приблизително при $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ от пациентите с МС. Възникват рано в хода на болестта и се доказват и проследяват с помощта на батерии тестове за невропсихологична оценка (14, 15). Не са установени предиктори за това кои пациенти ще развият когнитивни нарушения и с каква тежест.

Продължителността на заболяването, формата на протичане, расата, полът, когнитивният резерв, който е следствие и от нивото на образование, вероятно имат значение (1, 2, 21). По-ранното начало на болестта увеличава вероятността за развитие на когнитивен дефицит. Пациентите с прогресивни форми на заболяването също се представят по-често с подобни промени (2). Расата оказва ефект посредством влиянието си по отношение на началото на заболяването (латиноамериканци и афроамериканци са с по-ранно заболяване в сравнение с бялата раса), както и с тежестта на болестта. МС протича по-агресивно при афроамериканци. Установено е, че възрастните афроамериканци с МС развиват когнитивен дефицит по-рано в сравнение с възрастни пациенти от бялата раса (16).

Подобна разлика е установена и при пациенти с начало на МС в детска възраст.

По отношение на пол – мъжете развиват заболяване с по-голяма тежест и по-бърза прогресия. Съответно такива са характеристиките на когнитивните промени при мъжкия пол (16, 17).

Промените в афекта при МС включват на първо място депресия, еуфория, биполарни нарушения, пси-

хотични епизоди, тревожност, раздразнителност, ажитираност, патологичен смях и плач, антисоциално поведение (12). Известно е, че повишените нива на проинфламаторни цитокини нарушават баланса и метаболизма на моноаминоергичната невротрансмитерна система, повлияват върху нивата на глутамат и BDNF в ЦНС. Някои от хипотезите, обясняващи развитие на депресия, се фокусират върху ефекта на BDNF (10, 11). Установено е влияние на плаките на демиелинизация. Локализацията във фронталните и темпорални дялове има съществено принос поради връзка с проекции на лимбична система, развитие на дисконекция на хипокампа и други структури на лимбична система.

• Депресията е най-честото поведенческо разстройство при пациентите с МС (18). В сравнение с други хронични неврологични заболявания при МС се наблюдава по-голяма тенденция за развитие и изява на депресивна симптоматика. По-често се развива при по-млади индивиди, при по-голяма продължителност на заболяването, при прогресиращи форми и при по-голяма степен на инвалидизация на пациентите – фактори, които определят и по-лоша социална реализация и перспектива. Състоянието често остава недиагностицирано и нелекувано. Сред факторите, които имат отношение към развитие на депресивни симптоми, са:

- » генетични – генетична предрасположеност към развитие на депресивни състояния;
- » психологични – реакция в отговор на изправянето пред хронично заболяване с несигурна прогноза и без дефинитивно лечение, наличие или отсъствие на добри coping стратегии за справяне със стрес;
- » социални – промени в социален статус и професионална реализация, семейно-битови неблагоприятия;
- » медикаментозни – медикаменти като кортикостероиди, баклофен, тизанидин, дантролен, използвани за овладяване на симптоми при МС, могат да предизвикат депресивни прояви;
- » имунологични – повишени нива на проинфламаторни цитокини (IL-1, IL-6, TNF-alfa, простагландин Е) и нарушен баланс на метаболизма на моноаминоергичната невротрансмитерна система, активация на невроендокринната система (13);
- » възпалителни – ефект на медиатори на възпалението (13).

• Еуфория – среща се при 65% от пациентите с МС, предимно в по-напреднали стадии на заболяването, при ВПМС, при изразена мозъчна атрофия с увреда на лимбична система, фронтални дялове и базални ганглии.

Тест	Статус	Брой	Средна	Стандартно	Равнище на значимост	Статистически значима разлика
Goldberg	Здрав	28	7,39	отклонение	0,073	Не
	Болен	50	12,18	8,342		
Beck	Здрав	28	3,86	12,298	0,210	Не
	Болен	50	6,64	3,875		

Таблица 1. Резултати от сравненията между групите за разликите в средния брой точки между болни пациенти и здрави по отношение на заболяването лица

- Пациенти с двустранна мозъчна увреда демонстрират патологичен смях – 10%, спонтанно, независимо от настроението, поради дисконекция и дезинхибиция.
- Емоционална хипервъзбудимост, алекситимия се проявяват при лезии в corpus callosum – липсват гуми за изразяване на емоции, описват се физически симптоми вместо чувства.

Цел

Да се оценят промени в афекта – прояви на депресия при пациенти с ПРМС, третирани с ИМТ в ранен етап от развитие на болестта в сравнение с кореспондираща група здрави индивиди. Да се потвърдят полови детерминирани характеристики на установените промени.

Материали и методи

- Изследване на емоционалната сфера – скали за депресия

Депресионен инвентар бек BDI

BDI е въпросник, разработен от Aaron T. Beck през 1961 г. като скрининг на депресивни състояния. Тестът се прилага широко както от здравни специалисти, така и от изследователи в клинични проучвания и други разработки (4). Съдържа 21 въпроса за самооценка относно това как се е чувствал индивидът през последната седмица с отговори по типа на multiple choice. При изчисляване на резултата за всеки отговор се дава стойност от 0 до 3 и общият брой точки се съотнася към ключ, за да се определи тежестта на депресия. Понастоящем се прилага версия BDI – II, която може да се използва при индивиди от 13-годишна възраст нагоре. Състои се от въпроси, отнасящи се до симптоми на депресия – като състояние на безнадеждност и раздразнителност, чувство на вина или съзнание за наказание, а така също и физически симптоми като умора, загуба на тегло и липса на удоволствие, включително от секса. Степените са съответно: минимална (minimal), лека (mild), средна (moderate), тежка (severe). Съответният диапазон: 0-13, 14-19, 20-28, 29-63 съгласно версия BDI – II 1996. Тестът позволява проследяване на пациента и предоставя обективно измерване на промени в състоянието и ефективност от провежданата терапия. В нашето проучване приложихме ревизирана версия BDI от 1971 г. с диапазон на оценка:

- 0-9 Норма
- 10-15 Лека депресия
- 16-19 Лека към умерено тежка
- 20-29 Умерено тежка към тежка
- >30 Тежка депресия

Депресионен инвентар Голдбърг „Goldberg Depression Inventory Questionnaire“

Goldberg Depression Inventory Questionnaire е самооценъчна скала за проверка на налични симптоми на депресия в предшестващите теста седем дни. Тестът предоставя информация, въз основа на която може да се прецени настоящо състояние и чувства, и да се диференцира дали се касае за временна тревожност или смущение, или за истинска депресия. Разработен е от Ivan Goldberg през 1993 г. Състои се от 18 въпроса, оценяващи емоционалното, физическо и интелектуално благополучие на пациента. Отговорите на въпросите се степенуват в следния вид: въобще не, само леко, отчасти, много, доста много, до голяма степен. Отговорите се оценяват съответно с точки от 0 – „въобще не“, до 5 – „до голяма степен“. След сумиране на оценките се определя крайната оценка на резултата от теста за значимостта на симптомите:

- 0-9 Възможна
- 10-17 Вероятно леко депресиран
- 18-21 Гранично състояние
- 22-35 Лека към умерена
- 36-53 Умерена към тежка

При повторно провеждане на теста ежеседмично или месечно промяна в резултата с 5 или повече точки е от значение. В този смисъл тестът се прилага за мониториране на промени в настроението, особено по време на медикаментозна терапия за депресия. Проучвания върху валидността на теста са установили, че е удобен инструмент за бърз скрининг на пациенти с депресия, с добра надеждност и стабилност на получените резултати.

Пациенти

Проучването включва 50 пациенти с уточнена диа-

Тест на Goldberg		Тест на Beck	
Числови граници	Условна скала	Числови граници	Условна скала
До 9	Няма депресия	До 9	Няма депресия
10-17	Вероятна лека депресия	10-15	Лека степен на депресия
18-21	Гранични стойности	16-19	Лека към умерено тежка депресия
22-35	Лека към средна тежест на депресия	20-29	Умерено тежка към тежка депресия
36-53	Средна към тежка тежест на депресия	Над 30	Тежка депресия
Над 54	Много тежка депресия	-	-

Таблица 2. Резултати от сравненията между групите за разликите в средния брой точки между групата на болните и контролната група

	Равнище на значимост за връзка между	Статистически значима връзка-Beck
Връзка между пол и депресивна симптоматика с Goldberg DII	0,474	Не
Връзка между пол и депресивна симптоматика с Beck DI	0,217	еэ

Таблица 3. Резултат от Хи-квадрат теста за връзка между тежестта на депресията и пола

гноза множествена склероза, съобразно ревизирани-те критерии на McDonald (4). Подбрани са пациенти с под 10 години продължителност на заболяването поради установено преминаване на ПРМС във ВПМС при около 70% от ПРМС за 6-10 години след началото на болестта. Изследваната група болни е сравнена с група здрави индивиди – 28 на брой, подбрани в съот-ветствие с кореспондиращи демографски критерии.

Демографски данни

Включващи критерии:

- пациенти с клинично сигурна множествена склероза;
- възраст между 20-40 години;
- пристъпно-ремисивна форма на болестта;
- срок на заболяването от уточняване на диагнозата до 10 години;
- включени на лечение с имуномодулираща терапия – интерферон β -1a;
- EDSS до 3,5;
- без данни за пристъп на заболяването през послед-ните два до шест месеца;
- без приложение на кортикостероид поне два месеца преди изследването.

Изключващи критерии:

- пристъп на заболяването в последните шест месе-ца преди изследването;
- приложение на кортикостероид през последните два месеца преди изследването;
- наличие на друго аутоимунно заболяване;
- анамнеза за уточнена диагноза депресия, тежък ге-пресивен епизод и/или провеждано лечение с антидепре-санти за установена депресивна симптоматика (20);
- наличие на активен възпалителен процес;
- провеждано лечение с друг вид имуномодулираща терапия;
- наличие на двигателен дефицит, зрителни или слу-хови нарушения;
- употреба на алкохол или психотропни медикаменти и вещества.

Контролна група

Включващи критерии:

- възраст между 20 и 40 години;
- клинично здрави индивиди.

Изключващи критерии:

- анамнеза за друго неврологично заболяване в мина-

лото – епилепсия, инсулт, енцефалит, менингит, нару-шения в развитието на ЦНС;

- наличие на друго аутоимунно заболяване;
- анамнеза за уточнена диагноза депресия, тежък ге-пресивен епизод и/или провеждано лечение с антиде-пресанти за депресивна симптоматика;
- наличие на активен възпалителен процес;
- употреба на алкохол или психотропни медикаменти и вещества.

Статистическа обработка на данните

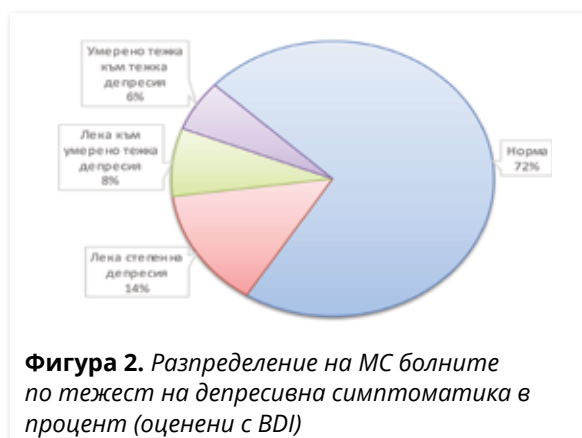
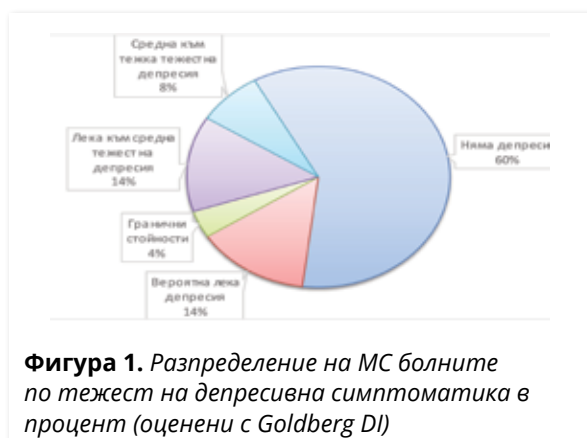
Всички тестове са извършени при риск за грешка от 5% ($\alpha=0,05$). Това означава, че направените изво-ди ще бъдат достоверни с вероятност 95% довери-телен интервал.

За обработка на данните и получаване на резулта-тите от тях е използван статистически софтуерен пакет IBM SPSS Statistics v23 (3, 5, 7, 8, 9).

Резултати

В нашето проучване изследвахме 50 пациенти с кли-нично сигурна ПРМС. Изследваните лица бяха във възрастов диапазон 20-40 години, със средна възраст 33 ± 7 години, и средна продължителност на заболява-не $4,85\pm2,68$ години. Пациентите бяха на ИМТ (сред-на продължителност на терапия $2,40\pm2,21$ години), в стабилно състояние – ремисия минимум два месеца преди изследванията (минимален срок от начало на ИМТ 3 месеца, максимален срок 8 години и 8 месеца). Изследвани бяха 29 жени (58% от изследваните) и 21 мъже (42%). Съотношението жени:мъже в МС групата беше 1,4:1. Разпределението на здравите контроли по пол беше 1:1. Разпределението по възраст в групата на МС пациентите бе: до 25 години 0%, 26-35 години – 57,1%, и над 35 години – 42,9%. В групата на здравите контроли изследваните лица бяха разпределени както следва: до 25 години 20%, 26-35 години – 34%, и над 35 години – 46%.

Приложиха се две скали за самооценка на депресия – Goldberg Depression Inventory (GDI) и Beck's Depression Inventory (BDI). И при двете скали се установи разли-ка между изследваните групи, която обаче беше без статистически значима стойност. При Goldberg DI средният резултат за МС болните бе в диапазон „вероятно лека депресивна симптоматика“ – среден резултат $12,18\pm12,30$ (референтни 10-17 точки). Здра-



вите контроли бяха в интервал „няма депресия“ (0-9 точки) със среден резултат $7,39 \pm 8,34$. Здравите контроли се разпределиха в първите четири категории на скалата съответно 20; 4; 1; 3. Резултатът при MC пациентите варираше в рамките на групата от „няма депресия“ – 30 пациенти; „вероятно лека“ – 7 пациенти; „гранична“ – 2 пациенти, „лека към средна тежест на депресия“ – 7, „средно тежка към тежка“ – 4 пациенти; „тежка депресия“ – 0 пациенти. BDI разпредели MC болните както следва: среден резултат при MC пациентите $6,64 \pm 7,30$, при $3,86 \pm 3,87$ за групата на здравите контроли. Представената самооценка за наличие на депресивна симптоматика в групата на MC болните съответстваше на липса на депресия. Разпределението бе както следва: норма – 36 болни, лека степен – 7, лека към умерено тежка степен – 4, и умерено тежка към тежка депресия – 3 болни. Разликата в средния брой точки на Goldberg при здрави пациенти ($x=7,39$ и $\sigma=\pm 8,34$) и MC болните ($x=12,18$ и $\sigma=\pm 12,30$) не бе статистически значима при 5% риск за грешка. Разликата в средния брой точки на Beck при здрави пациенти ($x=3,86$ и $\sigma=\pm 3,88$) и MC болните ($x=6,64$ и $\sigma=\pm 7,30$) не беше статистически значима при 5% риск за грешка. Разпределението на точките от всички тестове не бе нормално. Приложихме непараметричен метод за проверка на разликите (тест на Ман-Уитни (Man-Whitney test) между две независими извадки) (таблица 1).

Резултатите от сравнението между здрави и MC пациенти за теста Goldberg имаше равнище на значимост ($\text{Sig.}=0,073$), по-голямо от риска за грешка ($\alpha=0,05$). Следователно с вероятност за сигурност от 95% може да се твърди, че няма статистически значима разлика между здравите контроли и MC болните по отношение на броя точки от теста Goldberg. Резултатите от сравнението между здрави и MC пациенти за теста Beck имаше равнище на значимост ($\text{Sig.}=0,210$), по-голямо от риска за грешка ($\alpha=0,05$). Следователно с вероятност за сигурност от 95% може да се твърди, че няма статистически значима разлика между здравите контроли и MC болните по отношение на броя точки от теста Beck.

В обобщение, оценката на промените в афекта при здравите индивиди и групата на MC пациентите установи при всички изследвани тестове тенденция за влошено представяне на MC пациентите. Не се установи статистически значима разлика между MC болни и здрави контроли.

Потърсихме възможна връзка между пола и депресията при MC болните, оценена чрез прилагане на Goldberg DI и Beck DI.

За да се изследва връзката между пола и депресията, трансформирахме диапазона от точки от двата теста в условни скали (таблица 2).

И при двата теста преобладаваща бе нормата или липсата на депресия. Разпределението по пол и тежест на депресията са изложени според различните скали във фигури 3 и 4 съответно.

На пръв поглед се наблюдаваше тенденция за преваляване на депресивна симптоматика при жените в сравнение с изследваните мъже. Не се видя никаква съществена разлика между мъжете и жените по тежест на депресивната симптоматика. Потърсихме връзка между две качествени променливи – депресия и пол. Приложихме Хи-квадрат анализ (Chi-square test) (таблица 3).

Въпреки наличие на очаквана връзка между тежестта на депресията и пола, такава не се потвърди при извадката.

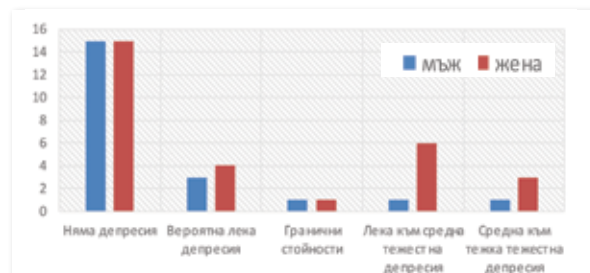
Резултатите за връзка между пола и тежестта на депресивна симптоматика, оценени с приложение на Goldberg DI, имаха равнище на значимост ($\text{Sig.}=0,474$), по-голямо от риска за грешка ($\alpha=0,05$). Следователно с вероятност за сигурност от 95% може да се твърди, че няма статистически значима връзка между пола и тежестта на депресията, оценена с теста на Goldberg.

Резултатите за връзка между пола и тежестта на депресивна симптоматика, оценени с приложение на Beck DI, имаха равнище на значимост ($\text{Sig.}=0,217$), по-голямо от риска за грешка ($\alpha=0,05$). Следователно с вероятност за сигурност от 95% може да се твърди, че няма статистически значима връзка между пола и тежестта на депресията, оценена с теста на Beck.

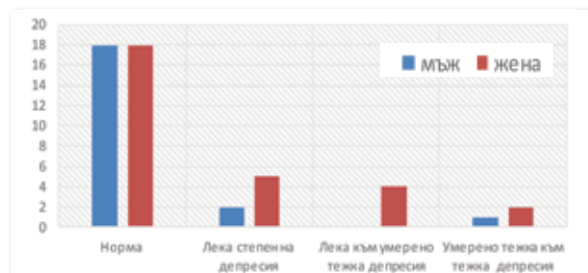
Оказа се, че полът не е фактор за развитието на депресия. Някои от условията за надеждно приложение на Хи-квадрат метода обаче не са изпълнени, което означава, че липсата на връзка не бива да се абсолютизира и такава всъщност може да съществува.

Обсъждане

При изследване на промените в настроението, в частност наличие на депресия, данните и от двата приложени теста демонстрираха промени в групата на MC пациентите с наличие на депресивна симптоматика в 40% от изследваните според GDI и в 38% от пациентите с MC според BDI. Разпределението по пол отчита по-изявена депресивна симптоматика според двата теста за индивидите от женски пол. Най-голям процент пациентки и според двата теста попадат в категорията на лека депресивна симптоматика. По



Фигура 3. Разпределение на MC болните по пол и тежест на депресивна симптоматика, оценени с приложение на Goldberg DI



Фигура 4. Разпределение на MC болните по пол и тежест на депресивна симптоматика, оценени с приложение на Beck DI

литературни данни промени в афекта се срещат при над 75% от пациентите с МС. Депресията е най-честото поведенческо разстройство при пациентите с МС (18). Наблюдава се при 50% от пациентите (4). По-често се развива при по-млади индивиди, при по-голяма продължителност на заболяването, при прогресиращи форми и при по-голяма степен на инвалидизация на пациентите (4). Връзката на фактора пол с развитието на депресия се обяснява с ефекти на естроген на ниво ЦНС. Естрогенът:

- регулира невротрансмитерни системи, свързани с контрол на настроение, като серотонин, допамин, адреналин, норадреналин;
- промените в нивата на естроген се отчитат на ниво амигдала, която е свързана с процесите на регулация на настроението/емоциите;
- стимулира активността в хипокамп, свързани с емоциите – реакции на възнаграждение.

Някои жени са изключително чувствителни към промени в нивата на половите хормони, което обуславя голяма податливост към депресия при спад на тези нива.

В исторически аспект депресията е описвана с психодинамични термини като „обърната враждебност към самия себе си“. BDI е разработена в разказвателен стил чрез съпоставяне дословно на описание, представено от пациента, към неговите симптоми. Тези данни са приложени за структуриране на скала, която може да отрази интензивността или тежестта на съответните симптоми. Векс привлича вниманието към важността на негативното познание „negative cognitions“, представено като продължителни, неточни и често пъти напращащи негативни мисли за самия себе си. Погледнато така, това съзнание (cognitions) предизвиква депресия, а не се провокира от самата депресия. Векс разработва триада от негативни „съзнания“, отнесени към света, към бъдещето и към самия себе си, които изграят основна роля при депресия. Тестът като всяка скала за само-

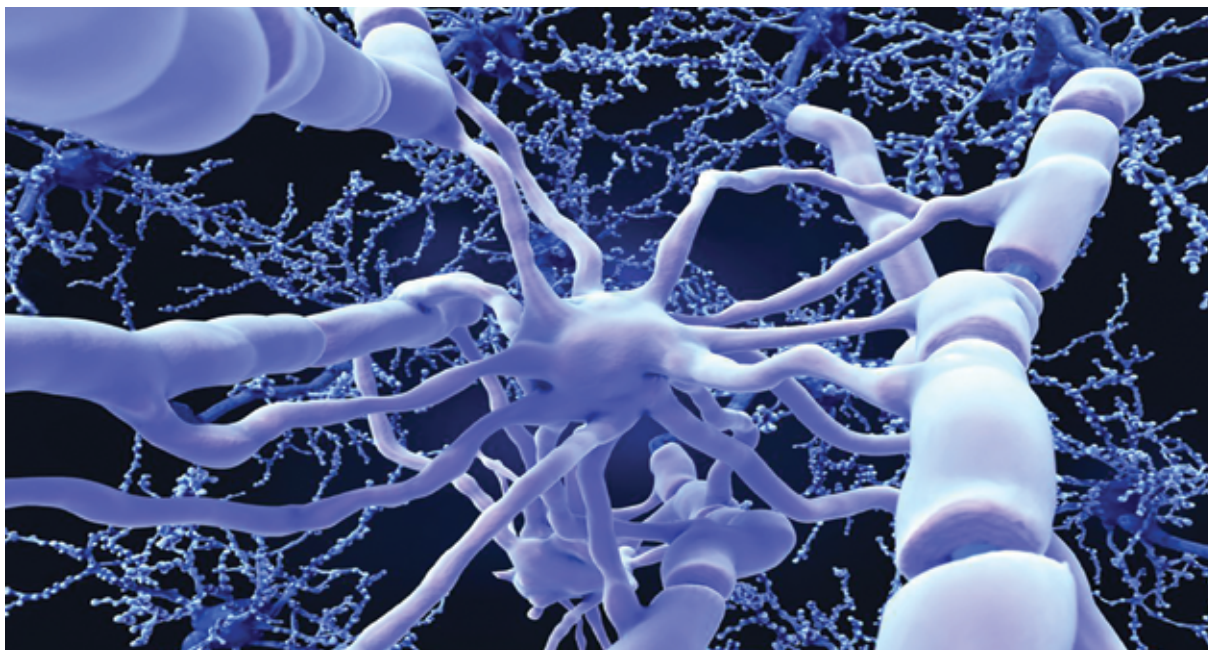
оценка страда от недостатъка пациентът да преувеличава или да подценява и минимализира състоянието си и неговата оценка. Наблюдава се, както при групи въпросници, ефект на социалната среда. Ако пациентът трябва да попълни въпросника в болнична обстановка или в присъствие на медицински персонал, социалните очаквания предизвикват отговори, които се различават от тези, дадени в случай че въпросите се попълват и изпращат по пощата. Векс DI отчита влиянието на категории като негативно възприемане на собствената личност, нарушения в телесни функции. Goldberg DI оценява и налична тревожност. Прегледът възрастна на изследваните МС пациенти, малката степен на инвалидизация (EDSS до 3,5) и наличието на работна заетост би следвало да се обсъжда влиянието на психологически и социални фактори за проява на промени в афекта. МС е хронично заболяване с непредвидима прогноза и без възможности за дефинитивно лечение. В сравнение с групи хронични неврологични заболявания при МС се наблюдава по-голяма тенденция за развитие и изява на депресивна симптоматика. Наличието на „coping стратегии“ се явява съществен фактор за адаптиране на пациентите с МС. Професионалната реализация и семейно-битовите неблагоприятия се явяват допълнителна психологическа тежест в социална среда с определени изисквания и възможности за социална реализация на жените с МС. Въздействието е двупосочно. Социалните фактори повлияват развитието на депресия. Депресията засилва негативните тенденции по отношение на социалния статус.

Заклучение

Резултатите от нашето проучване не потвърждават ролята на фактора пол за развитие на промени в афекта при МС пациенти в ранните етапи на заболяването. Необходимо е да се изследва влиянието на психологически и социални фактори.

Библиография:

1. Генов, К., Фактори, влияещи на когнитивното влошаване при болни с множествена склероза (клинико-психологично проучване), София, 2015.
2. Генов, К. Промени на когнитивните функции при болни с множествена склероза (клинико-психологично проучване). Дисертационен труд, Ц., 2003.
3. Калоянов, Т., В. Петров, Статистика, УНСС, 2014.
4. Миланов, И., Множествена склероза и автоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система, София, 2014, Медицина и физкултура.
5. Мишев, Г., В. Гоев. Статистически анализ на времеви редове, Авангард Прима, 2010, стр. 301.
6. Национален консенсус за диагноза и лечение на множествена склероза, София, 2018.
7. Павлова, В., С. Чипева, Статистика, Нова Звезда, 2012 г., стр. 201.
8. Сепетлиев, Д., Медицинска статистика, София, 1976.
9. Чипева, С., В. Бошнаков, Въведение в иконометрията, Издателски комплекс-УНСС, 2015, стр. 80
10. Bai Lu, Guhan Nagappan, Xiaoming Guan, Pradeep J. Nathan, Paul Wren. BDNF- Based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. Nature Reviews Neuroscience 14, 401- 416 (2013).
11. Beat Knusel, John W. Winslow, Arnon Rosenthal, Louis E Burton, Derice P. Seid, Karoly Nikolics, Franz hefti. Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3. Proc Natl Acad Sci. USA Neurobiology 1991 Feb; Vol. 88: 961-965.
12. Diaz-Olavarrieta, C., Cummings, J.L., Velazquez, J., Garc de la Cadena, C. Neuropsychiatric manifestations in multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1999 Winter, 11 (1): 51-7.
13. Lotrich, F.E., El-Gabalawy, H., Guenther, L.C., Ware, C.F. (2011). The role of inflammation in the pathophysiology of depression: Different treatments and their effects. Journal of Rheumatology. Supplement, 88, 48- 54.
14. Meksa, L., Karelis, G., vainsteine, L. Svilpe, S., Gulbe, G., Gudreniece, A., Kalnina, J. Brief cognitive monitoring in multiple sclerosis patients in Latvia. Proc Latvian Acad Sci, Section B, Vol. 69 (2015), No. % (698), pp 228-231.
15. Messinis, L., Kosmodis, M.H., Lyros, E., Papathanasopoulos, P. (2010). Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. International review of psychiatry, 22(1), 22-34.
16. Rahn, K., Slusher, B., Kaplin, A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Forgotten Disability Remembered. Cerebrum, 2012 Nov, 2012:14.
17. Savettieri, G., messina, D., Andreoli, V., Bonavita, S., Caltagirone, C., Cittadella, R.,...Quattarone, A. (2004). Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. Journal of Neurology, 251 (10), 1208- 1214.
18. Siegert, R.J., Abernethy, D. Depression in multiple sclerosis: a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005 Apr; 76 (4): 469-475.
19. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. Epidemiology. 2009; 20: 714-9.
20. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:3908-3913
21. Wallin, M.T., Wilken, J.A., Kane, R. (2006). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging and risk factors. Journal of rehabilitation research and Development, 43 (1), 63-72.



Съвременни насоки за терапия на мултиплена склероза

Йоана Миленова

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

Резюме: Мултиплена склероза (МС) е аутоимунно заболяване на централната нервна система, характеризиращо се с имуномедирана демиелинизация на бялото мозъчно вещество и напредваща невродегенерация, водещи до неврологичен дефицит и инвалидизация на пациентите. Съвременните насоки в терапията на МС се основават на напредъка в разкриването на имунопатологичните механизми на заболяването и са насочени към прекъсване на патологичната каскада, свързана с възпалителния процес, съпътстващ заболяването. Цел на лечението на мултиплена склероза е понижаване на риска за нови пристъпи и забавяне и намаляване на инвалидизацията на пациентите в дългосрочен план. По време на ремисия на болестта се прилага лечение, модифициращо хода на МС (DMT-disease modifying therapy), с цел имуномодулация, понижаване на честотата на пристъпите, намаляване на натрупването на МРТ лезии и забавяне инвалидизацията на болните. Лечението на мултиплена склероза е предизвикателство за всеки невролог, необходимо е да се подходи индивидуално към пациентите и направи баланс между ползите и рисковете при приема на всеки медикамент при непрекъснато динамично проследяване на хода на болестта.

Мултиплена склероза (МС) е аутоимунно заболяване на централната нервна система, характеризиращо се с имуномедирана демиелинизация на бялото мозъчно вещество и напредваща невродегенерация, водещи до неврологичен дефицит и инвалидизация на пациентите (1). Въпреки че механизмите на развитие на МС не са напълно изяснени, през последните години бе прието, че се касае за мултифакторно заболяване (12). Болестта се развива при определено генетично предразположение, с участието на фактори от околната среда, водещи до тригеране на имунна реакция, в която участват Т- и В-лимфоцитите и макрофагите (12). Болестността от МС в България през 1997 г. е била 44,5 души на 100 000. В световен план в резултат на подобрената диагностика и намалена смъртност се наблюдава покачване до около 100 души на 100 000 население, което предполага, че броят на боледувачи пациенти в страната е око-

ло 7000 (1, 12). Тези данни, както и засягането предимно на млади хора, определят мястото на мултиплена склероза като най-честата нетравматична причина за инвалидизация в млада възраст и голямата социална значимост на заболяването (12, 13). Клинично болестта протича с проява на различни неврологични симптоми, най-често зрителни, очедвигателни, моторни или координационни, и се класифицира според времевия си ход в три форми – пристъпно-ремитентна, вторично прогредивна и първично прогредивна. Диагнозата се поставя на базата на ревизираните от Thompson et al през 2017 г. критерии на McDonald след внимателна оценка на анамнезата, неврологичния статус, невроизобразителните и неврофизиологичните изследвания, включително и на ликворната находка (20). Основен акцент в последните ревизии на критериите е възможно най-ранното идентифициране на пациенти с МС или

типичен клинично изолиран синдром и съвременното започване на лечение, поради данните за намаляване на честотата на пристъпите, забавяне на инвалидизацията и дори удължаване на продължителността на живота (13, 20).

Съвременните насоки в терапията на МС се основават на напредъка в разкриването на имунопатологичните механизми на заболяването и са насочени към прекъсване на патологичната каскада, свързана с възпалителния процес, съпътстващ заболяването. Цел на лечението на мултиплена склероза е понижаването на риска за нови пристъпи, както и забавянето и намаляването на инвалидизацията на пациентите в дългосрочен план (8, 13).

Лечението на МС при пристъп се провежда на първо място с глюкокортикостероиди, които имат доказано противовъзпалително, имunosупресивно и стабилизиращо кръвно-мозъчната бариера действие. По време на ремисия на болестта се прилага лечение, модифициращо хода на МС (DMT – disease modifying therapy), с цел имуномодулация, понижаване на честотата на пристъпите, намаляване на натрупването на МРТ лезии и забавяне на инвалидизацията на болните (22). Чрез DMT се постига почти пълен контрол върху активния имуномедиран възпалителен процес, определящ пристъпния ход на болестта, като на преден план остава постепенната прогресия на заболяването, дължаща се на невродегенерация, която трудно се повлиява от съвременните средства (22). Появата на повече от 10 препарата, използвани за лечение на МС, изисква доброто познаване на механизма им на действие, възможните им странични реакции и профила на безопасност при взимане под внимание на индивидуалните нужди на болния (13, 16).

Терапията при пациенти с пристъпно-ремисентен ход на МС (ПРМС) започва с медикаменти от първа линия – interferon beta-1a (Avonex, Rebif, Plegridy), beta-1b (Betaferon, Extavia), glatiramer acetate (Copaxone), dimetil fumarate (Tecfidera), teriflunomide (Aubagio).

Интерфероните представляват сигнални протеини, синтезиращи се от фибробластите и моноцитите като част от естествения противовирусен имунен отговор. Чрез различни механизми (активиране на транскрипционни фактори) те участват в имунорегулацията, като в резултат се постига потискане на клетъчната пролиферация, активиране на апоптозата, но и повишаване на секрецията на антиинфламаторни цитокини. За нуждите на медицината интерферони се създават чрез рекомбинантни технологии – beta-1a от овариални клетки на китайски хамстер, beta-1b – от бактериите *E. Coli* (21).

Interferon beta-1b е първият регистриран медикамент за лечение на МС (през 1993 г. в САЩ и през 1995 г. в Европа), с което се поставя основата на концепцията за DMT. Впоследствие е обект на множество проучвания, с доказан ефект върху намаляване на честотата и тежестта на пристъпите при пристъпно-ремисентна МС, включително времето до първи пристъп, и намаляване на броя нови Т2 и усилващи се от контрастна материя Т1 лезии в МРТ (21). Механизмът на действие на interferon beta-1b е свързан с потискане на пролиферацията и миграцията на активирани Т-лимфоцити, понижаване на секрецията на проинфламаторни цитокини и адхезионни молекули, участващи във възпалителния процес при МС, както и стабилизиране на кръвно-мозъчната бариера и спиране на навлизането на активирани Т-клетки през нея (21). Interferon beta-1b се прилага през ден подкожно в доза 250 g (8 млн IU), което осигурява постоянна биологична активност и по-добра клинич-

на ефективност в сравнение с другите интерферони (по-висока от интерферон бета-1a, подобна на пезилираните интерферони). Честите апликации на препарата са свързани и с по-честото развитие на неутрализиращи антитела – до 30-35% след една година, водещи до намаляване на клиничната му ефективност (1, 21). Страничните ефекти от терапията с интерферон бета са основно локални кожни реакции и „грипоподобни оплаквания“ – покачване на телесната температура, треска, мигалгия, които обикновено отшумяват до седмица и се повлияват добре от нестероидни противовъзпалителни средства.

Изборът на подходящ момент за преминаване от медикаменти от първа линия към тези от втора („ескалраща терапия“) се основава на преценка на белезите за активност на заболяването (1, 15, 16). Дефиницията за „активна мултиплена склероза“ включва наличие в рамките на една година на поне два пристъпа и/или нови Т2 лезии в МРТ при провеждане на лечение с медикамент от първа линия (13, 15). За определена група пациенти – с данни за чести пристъпи рано в хода на болестта, акумулиращи голям брой Т2 лезии и пациенти с бързо влошаване, съществуват данни и за възможност за стартиране на DMT с медикамент, който се използва обикновено по-късно, на втора линия – т.нар. „индукционна терапия“ (15).

Съвременните препарати на втора линия, използвани за лечение на активна МС в България, са S1P рецепторният модулатор fingolimod (Gilenya), моноклоналните антитела natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab и селективният имуномодулатор cladribine.

Cladribine (Mavenclad) представлява синтетичен аналог на геоксиагенозин, използван първоначално в онкохематологията за терапия на космато клетъчна анемия (19). Механизмът му на действие не е напълно изяснен, но се предполага, че въздейства селективно на пролифериращите и латентни Т- и В-лимфоцити, като клетките на вродената имунна система остават запазени (19, 20). По време на лечението е отчетено понижаване на броя на CD4+ и CD8+ клетките (последните по-слабо и с по-бързо възстановяване), водещо до временно понижаване и на съотношението CD4+/CD8+. Cladribine намалява броя на CD19+ В-лимфоцитите, както и на CD16+/CD56+ клетките естествени убийци (2, 18, 19). Действието на медикамента е проучено в CLARITY, неговото продължение CLARITY EXT и ORACLE-MS, като от обобщените данни става ясно, че приемът му води до намаляване на годишната пристъпна честота с 58%, рискът от прогресия на инвалидизацията с 47% и броят на новопоявилите се МРТ T1 Gd+ лезии с 86%, сравнено с плацебо (4-6, 19). Прилага се перорално в кумулативна доза 3,5 mg/kg телесно тегло за две години в рамките на два курса от по две седмици, по време на всяка седмица пациентът приема за 4-5 дни по 10-20mg като еднична дневна доза (в зависимост от т.т.) (1). Доказано е продължаващото действие на cladribine през 3-та и 4-та година и заради това не се налага друг прием до 4-та година. Нуждата от следващ курс на лечение след 4-та година не е проучена (4-6). Основните странични ефекти на cladribine са развитието на херпес зостер и лимфопения. Това налага и задължителното изследване на антитела срещу вируса, както и изключването на инфекция с HIV и други хронични инфекции като хепатит и туберкулоза. Страничен ефект е и преходната лимфопения, като в под 1% от лекуваните болни лимфопенията е 4-та степен. Възстановяването на броя на лимфоцитите отнема около 9 месеца. Медикаментът е противопоказан при бременни и кърмещи жени, имунокомпрометирани и имunosупресирани болни, както и при

активно злокачествено заболяване и умерено и тежко бъбречно увреждане (7). Кладрибин е и един от трите медикамента (заедно с mitoxantrone и alemtuzumab), които могат да се използват при провеждането на „индукционна терапия“ при болни, отговарящи на определени критерии (15).

Преминването на МС от пристъпно-ремитентна във вторично прогресираща форма (ВПМС) е белязано от постепенна, но необратима инвалидизация, с или без наличие на отделни пристъпи (1, 10). Около 50% от болните с ПРМС преминават във ВПМС средно за 10-15 години от началото на заболяването (15). Известно е, че в тази фаза инфламаторният процес намалява своята активност, но отстъпва място на засилващата се невродегенерация, обуславящо и трудностите при откриването на специфичен медикамент, повлияващ този етап (10, 16). След одобряването си през 2020 г. от ЕМА siponimod (Mayzent) се превръща в първия препарат с модифициращо хода на МС действие, препоръчан за употреба при ВПМС. Проучването EXPAND, което включва най-тежко инвалидизирани болни с ниска активност на болестта, доказва ефект на медикамента върху потвърдената прогресия на заболяването (CDP) на 3-ия и 6-ия месец и намалението на обема мозъчна тъкан (PBVC) (10). Съществуват противоречиви данни за използване и на interferon beta-1b при ВПМС, особено при пациенти, които все още получават клинично различни пристъпи, като данните от някои проучвания показват забавяне на прогресията на заболяването и по-ниска честота на пристъпите (11, 15, 21).

Библиография:

1. Национален консенсус за диагностика и лечение на множествената склероза. Под редакцията на Акад. проф. Д-р И. Миланов, д.м.н. София, 2021г.
2. „Мултиплена склероза“, Проф. Д-р Пенко Шотеков, дмн, издателство „Медик принт“ ЕООД, София, 2020г., ISBN 978-616-91371-5-4
3. „Имунопатогенеза и терапия на мултиплената склероза“ - монография, д-р Детелина Стоилова, дмн, издателство „Мултипринт“ ООД, 2019г., ISBN 978-619-188-348-6
4. Имунопатогенеза и терапия на мултиплената склероза – монография, д-р Детелина Стоилова, 2019
5. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):329–37.
6. Giovannoni G, Soelberg SP, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2017;1352458517727603.
7. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY extension studies (abstract no. DX30 plus poster). *Int J MS Care.* 2017;19(Suppl 1):21–2.
8. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018.
9. Cook S, Vermersch P, Comi G, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler J.* 2011;17(5):578–93.
10. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017;264(12):2351–74.
11. Mahad DH, Trapp PBD, Lassmann PH. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14:183–93.
12. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263–73.
13. Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G, et al. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(4):533–543.

Третата форма на клинично протичане на мултиплена склероза е първично прогресиращата, която обхваща около 10% от болните (1). Възможно е да протече доброякочително – относително бавна прогресия и по-леки пристъпи с бързо възстановяване, или злокачествено – с бързо развитие на сериозен неврологичен дефицит (1). Единственият до този момент медикамент, използван в България, повлияващ ППМС, е окрелизумаб, моноклонално антитяло, насочено срещу CD20+ В-лимфоцитите.

За съжаление възможностите за лечение, модифициращо хода на болестта, при пациенти с МС в детска възраст са все още ограничени поради липсата на сигурни данни от достатъчно проучвания. Към момента при пристъпи на МС при деца се пристъпва към пуск терапии с глюкокортикостероиди. По време на ремисия при деца с ПРМС на възраст над 12 години и с телесно тегло над 40 kg е разрешен единствено финголимод (Gileniya).

Напредването на заболяването е свързано и с нуждата от повлияване на специфични симптоми – най-често умора, когнитивни нарушения, депресия, болки по тялото, влошаващи качеството на живот на болните с МС. Тогава се пристъпва към симптоматично лечение, насочено към всяко от тези оплаквания.

Лечението на мултиплена склероза е предизвикателство за всеки невролог. Необходимо е да се подходи индивидуално към пациентите и да се направи баланс между ползите и рисковете при приема на всеки медикамент, при непрекъснато динамично проследяване на хода на болестта.

14. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler.* 2017; doi: 10.1177/1352458516686847.
15. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96–120.
16. Tedeholm H, Skoog B, Lisovskaja V, et al. The outcome spectrum of multiple sclerosis: disability, mortality, and a cluster of predictors from onset. *J Neurol.* 2015;262:1148–1163.
17. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, Tintore M, Brundin L; 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020;26(9):1352458520925369. 10.1177/1352458520925369. Epub ahead of print16. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis?. *Revue neurologique* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.04.004>
18. Alexander Rae-Grant, Gregory S. Day, Ruth Ann Marrie, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology* 2018;90:789-800
19. Giovannoni Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis *Neurotherapeutics* (2017) 14:874–887 DOI 10.1007/s13311-017-0573-4
20. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, et al. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;0:1–6. doi:10.1136/jnnp-2017-317411
21. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al. effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014;13:257–67.
22. Tompson, A., Barkof, T., et al. Diagnosis of multiple sclerosis; 2017 revision of McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018, 17,2, 62-173
23. McCormack PL, Scott LJ. Interferon-beta-1b: a review of its use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2004;18(8):521–546.
24. Hauser S. L., Cree B. A. C. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am. J. Med.* 133 (12), 1380–e2. 10.1016/j.amjmed.2020.05.049

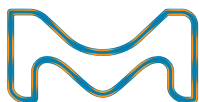


MERCK

Добре дошли в света на
MAVENCLAD®

*Най-много 20 дни перорален прием в рамките на 2 години, като през следващите 2 години не е необходимо допълнително лечение. За важна информация относно безопасността, моля, направете справка със съкратената Продуктова информация.

Mavenclad, 10 mg таблетки, е лекарствен продукт по лекарско предписание, съдържащ кладрибин (cladribine).
Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Обединено кралство
Дата на последно одобрение на КХП: 03.02.2021г.
BG-MAV-00016, ИАП-31971/29.06.2021



MAVENCLAD®
cladribine tablets

INNOVATIVELY SIMPLE®



Приложение на *piracetam* в клиничната практика

Кристина Димитрова, Яна Грънчарова, Цветомила Колева, Мария Димитрова

Отделение по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

Резюме: Piracetam (piracetam, 2-оксо-1-пиролидин-ацетамид) е циклично производно на гама-аминомаслена киселина (GABA), получена след загубата на една молекула вода, последвано от образуване на пръстени. Piracetam е синтезиран от Пюржея в UCS Laboratories, Белгия, и е в клинична употреба от 1972 г. Доказани са множество различни физиологични ефекти на съединението в човешкия организъм. На невронално ниво piracetam модулира невротрансмисията в редица предавателни системи (включително холинергични и глутаматергични), има невропротективни свойства и подобрява невропластичността. С клинични проучвания е доказано, че намалява адхезията на еритроцитите към съдовия ендотел, възпрепятства вазоспазма на съдовете и по този начин подобрява микроциркулацията. Подобрява и редица когнитивни дейности, особено екзекутивните функции. Той улеснява ученето и запаметяването при пациенти, чиято мозъчна функция е нарушена, и подобрява междухемисферния трансфер на информация чрез калозално предаване. Piracetam има възможни невромодулаторни, мозъчно-съдови и електрофизиологични ефекти, както и благоприятни ефекти върху микроциркулацията. Предполага се, че основният му механизъм на действие е свързан с улесняване на ефективността на холинергичната невротрансмисия на централната нервна система. Неговите хемореологични и антитромботични свойства предполагат възможната му употреба като церебропротективно средство при исхемичен мозъчен инфаркт. Ефикасността му е документирана при когнитивни разстройства и деменция, световъртеж, кортикален миоклонус, дислексия и сърповидно-клетъчна анемия. Дори прилаган и във високи дози piracetam е с много добра поносимост.

Въведение

Piracetam е синтезиран за първи път през 1964 г. от UCS, Белгия. (1) Година след откриване на молекулата му започва провеждане на клинични изпитвания за ефектите на медикамента при болест на пътуването, вертиго, нистагъм и детска епилепсия (1). През периода 1968-1971 г. са изследвани ефектите му върху паметовите възможности при хипоксия и амнезия. Две години по-късно Corneliu E. Giurgea създава концепцията за ноотропните лекарства, която се базира на фармакологията на piracetam и се отнася за лекарства, които повишават обмена и трансфера на интерцеребралната информация, без да проявяват други значими фармакологични ефекти (1). Piracetam е въве-

ден за първи път в клиничната практика във Франция през 1971 г. (1).

Това е първото „ноотропно“ лекарствено средство, което действа върху когнитивните функции, без да причинява седация или стимулация (2). Влиянието на piracetam е на съдово и невронално ниво. Съдовите ефекти са както периферни, така и централни, което означава, че клиничната полза от piracetam надхвърля неговите ноотропни характеристики (3, 4).

Медикаментът може успешно да се използва за лечение на сенилна деменция, световъртеж, сърповидно-клетъчна анемия (2-4). Доказано е, че piracetam може да увеличи разбирането при четене при деца с дислексия (5). Предполага се и ефект с подобрена бдителност, со-

циализация и IQ при възрастни с психиатрични разстройства. Може да се използва и при лечение на алкохолизъм. Подобрява когнитивните функции при условия на хипоксия, а също така подобрява паметта и ученето (6). Когато piracetam се приема с холин, с който имат синергичен ефект, се постига по-голямо подобрене в паметта (7).

Механизми на действие

Специфичните фармакологични свойства на piracetam са били докладвани преди почти 30 години, но механизъмът му на действие е бил неизвестен дълго време. Въпреки че е производно на инхибиторен невротрансмитер GABA, механизмът му не е свързан с този на GABA. Piracetam е с малък афинитет към глутаматните рецептори, въпреки това има различни ефекти върху невротрансмисията на глутамат. Един подтип на глутаматния рецептор е AMPA рецепторът. Микромолярни количества (нива, които се постигат чрез перорален прием) на piracetam повишават ефикасността на индуцирания от AMPA приток на калий в мозъчните клетки, като по този начин се потенцира освобождаването на глутамат от хипокампа нервни (7). Piracetam може да проявява своите ефекти върху някои видове молекули, присъстващи в плазмената мембрана. Механизъмът му на действие е свързан с потенцирането на вече налична дейност, т.е. не притежава собствена невротрансмитерна активност (7). Поради това медикаментът не е склонен към „типичните“ странични ефекти на лекарствата, които директно усилват или инхибират невротрансмитерното действие, напр. МАО инхибитори, серотонин инхибитори, трициклически антидепресанти или амфетамини.

Установено е, че piracetam улеснява интерхемисферния трансфер и засилва церебеларната устойчивост на вредни стимули като хипоксията (8, 9). Намаленият пермеабилитет на мембраните на мозъчните клетки (вероятно причинен от по-високи мембранны концентрации на наситени мастни киселини) представлява механизъм, свързан с функционалните промени при „стареене“ на мозъчната тъкан (10) и може да е отговорен за дефицити или дисфункции на механизмите на предаване на сигнала (11). Основният ефект на piracetam е да възстанови нормалния пермеабилитет на клетъчната мембрана. Няколко *in vitro* проучвания са оценили пермеабилитет по време на лечението с piracetam, използвайки анизотропия на мембранно свързан 1,6-дифенил-1,3,5-хекса триен. Инкубацията с piracetam възстановява нормалната пропускливост в мозъчните мембрани на възрастни мишки (12). Също така е доказано, че 8-седмично лечение на възрастни плъхове с piracetam (300mg/kg/дневно) значително възстановява мембранны пермеабилитет във фронталната кора, хипокампуса и стриатума (12). Не е открит ефект върху обучението или мембранната пропускливост при млади плъхове, получаващи piracetam (12).

Тъй като възстановяването на мембранны пермеабилитет не е специфично нито за клетките, нито за органите, може да предположим едно разнообразие от физиологични ефекти на piracetam. Клетъчните мембрани включват два слоя от липидни молекули, с междинни белтъчни молекули. Тези структура е флуидна. Молекулите, съдържащи се в мембраната, могат да дифузират, като същевременно поддържат цялостното устройство. Счита се, че мембранны пермеабилитет е важен за редица дейности, включително

мембранны транспорт, ензимната активност, химическата секреция, свързването и стимулирането на рецепторите (13).

Взаимодействието на медикамента с клетъчните мембрани е съобщено за първи път в проучване, в което piracetam частично предотвратява свързването на етиловите молекули с фосфолипидите на клетъчните мембрани (14). Впоследствие това наблюдение е подкрепено от МРТ проучване, включващо изкуствени мембрани. То показва как молекулите на piracetam обграждат групата на фосфолипидите. Счита се, че получените мобилни комплекси лекарство-липид индуцират реорганизацията на липидите, което може да повлияе благоприятно на мембранната функция (15).

Взаимодействието на piracetam с мембраните също е съобщено в друго *in vitro* проучване, изследващо токсичния ефект на амилоидните пептидни агрегати върху невронната мембрана (16). Показано е, че амилоидният пептид причинява липидна дезорганизация в рамките на клетъчни мембрани. Инкубацията с piracetam значително намалява дестабилизиращите ефекти на амилоидния пептид. Авторите предполагат, че този ефект може да е резултат от взаимодействие между piracetam и фосфолипидни главни групи в клетъчните мембрани.

Описани са многобройни невронални и съдови ефекти на piracetam. В проучване, докладвано от Müller и съавтори, инкубация с piracetam (1,0 mmol/L) значително подобрява пермеабилитета на тромбоцитните мембрани (както се измерва с помощта на анизотропни техники) в проби от възрастни, но не и при млади хора (17).

Ефекти

Ефекти върху невротрансмисията

Piracetam има важни ефекти върху невротрансмисията, които не се ограничават до нито един тип невротрансмитер. Доказано е, че влияе върху холинергичните, серотонинергичните, норадренергичните и глутаматергичните системи (18). Модулацията на тези системи от piracetam не е резултат от директен рецепторен агонизъм или антагонизъм (piracetam няма афинитет към тези рецептори) (19). Вместо това изглежда, че piracetam увеличава броя на постсинаптичните рецептори и/или възстановява функцията на тези рецептори.

Мембранната хипотеза за действието на piracetam би предсказала тази невротрансмитерна функция. Мембранны пермеабилитет се влияе от протеините, вградени в мембраната. Невротрансмитерите се свързват с тези протеини и модулират потока от йони в и извън клетката, следователно влияе върху клетъчната сигнализация. Ако пермеабилитетът е модифициран, то ще се промени действието на невротрансмитерите и клетъчната сигнализация също ще бъде засегната.

Ефектът на piracetam върху холинергичните и глутаматергичните системи ще бъде особено важен за неговата клинична полза при когнитивни разстройства, предвид нарастващите доказателства, че дисфункцията в тези системи може да е свързана с когнитивен спад. Piracetam модифицира нивата на ацетилхолин в хипокампа при плъхове и увеличава популацията на мускаринови холинергични рецептори във фронталната кора на възрастни мишки до 40% (16). Освен това индуцираното от карбахол натрупване на инозитол-монофосфати (марка за

мускаринова холинергична рецепторна функция, която намалява с възрастта) е повишено след лечение с piracetam, което предполага, че той може да нормализира функционалния дефицит, свързан със стареенето (18).

Доказано е, че piracetam значително увеличава плътността на N-метил-D-аспартат рецептори (NMDA) в предния мозък при застаряващите мишки с приблизително 20%. Освен това лечението с piracetam нормализира свързания с възрастта повишен афинитет на L-глутамат към NMDA рецептор, което предполага, че може да възстанови функцията на NMDA рецепторите (20).

Хипокампадни мембрани на пациенти с болестта на Алцхаймер показват намален пермеабилитет, което се различава от специфичните за възрастта изменения на мембраната. Клиничните данни сочат, че дългосрочното лечение с piracetam изглежда забавя прогресията на Алцхаймер, което най-вероятно се дължи на възстановяване на мембранный пермеабилитет (17).

Невропротективни ефекти

Предклиничните проучвания показват, че piracetam има невропротективни преимущества при определени обстоятелства. Това е в съответствие с предположението, че взаимодействията между него и мембранните липиди може да намали риска от сливане на мембраната (21).

Piracetam намалява честотата на смъртни случаи на животни след предозиране с барбитурати и защитава от морфологичните промени, свързани с продължителна употреба на алкохол (22). При плъхове, лекувани с алкохол, приложението на piracetam е свързано с намаляване на липофусцини (маркер за увреждане на невронната мембрана) (12).

Съобщава се, че piracetam увеличава компрометирания регионален мозъчен кръвоток при пациентите с остър инсулт, даден скоро след мозъчно-съдовия инцидент (23). Прилагането му при плъхове започва 1 час след появата на кортикални лезии и продължава двукратно дневно в продължение на 3 седмици. Също така намалява степента на исхемично увреждане в сравнение с плацебо. В края на периода на лечение животните, получаващи piracetam, показват 20-21% намаление на кортикалната тъкан в измерената област, докато намаляването на тези, получаващи плацебо, е 26-30%. Въпреки тези обещаващи предклинични открития, клиничните проучвания не успяват да демонстрират значителни ползи на piracetam при лица след остър инсулт (24). Това може да се дължи на трудности при изучаването на хетерогенната популация от инсулт.

Ефекти върху невропластичността

Невропластичността се отнася до адаптация на невронни вериги чрез модифициране и развитие на синаптични и неврални връзки. Участва и в ограничаването на уврежданията от исхемия и поява на дегенеративни лезии. Невропластичните ефекти на piracetam са докладвани в две проучвания, включващи плъхове, на които е даван алкохол (25, 26). Консумацията на алкохол е свързана със загуба на неврони, която може да се влоши по време на абстиненция. В допълнение към намаляването на свързаната с отнемането невронна загуба (26), е доказано, че piracetam увеличава и броя на синапсите в хипокампа с до 20% (25). Това наблюдение предполага, че piracetam има благоприятен ефект върху невропластичността, когато невронните вериги са възстановими.

Антиконвулсивни ефекти

Антиконвулсивното действие на piracetam е добре документирано при проучвания върху животни. Прилагането на медикамента преди конвулсивен стимул намалява тежестта на гърчовете при плъхове, склонни към аудиогенни атаки (27). Освен това piracetam засилва антиконвулсантните ефекти на carbamazepine и diazepam. Например комбинацията от piracetam с carbamazepine защитава 80% вместо 30% животни от конвулсии, предизвикани от електрошок (28). Антиконвулсивният механизъм на piracetam не е напълно изяснен, но вероятно е обвързан с неговите ефекти върху невротрансмитерите.

Ефекти върху еритроцитите

Изследванията показват, че piracetam оказва редица ефекти върху еритроцитите – като намалена адхезия към ендотела (29). Тези ефекти вероятно улесняват движението на еритроцити в кръвообращението. Кръвен серум, взет от здрави индивиди и от пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, се инкубира с разтвор на 1.5 mmol/L piracetam за 30 минути и след това допълнително се инкубира с ендотелна клетъчна култура (29). Piracetam значително намалява адхезията на червените кръвни клетки към ендотелните клетки.

Ефекти върху кръвоносните съдове

Проучванията показват, че лекарството оказва ефект върху кръвоносните съдове. Например в *in vitro* опит при зайци е доказано, че 2 mg/kg piracetam намалява времето, необходимо за възстановяване на нормалния диаметър на съдовете след индуциран артериален спазъм (30). Съобщава се също, че доза от 4.8 или 9.6 g стимулират синтеза на простаглицин (31). Това допринася за съдовите ефекти на piracetam, тъй като простаглицинът е вазодилатор, а също така и инхибира тромбоцитната агрегация.

Ефекти върху кръвосъсирването

Piracetam може също да повлияе на кръвосъсирването. При здрави хора еднократната доза (3.2 до 9.6 g) намалява плазмените нива на фибриноген и фактор на фон Вилебранд по дозозависим начин с до 40% (31). Модификация на функцията на тромбоцитите, включително инхибирането на тромбоцитната агрегация от piracetam, е механизъм, известен от повече от 20 години (32). Режимът на неговото действие все още се дискутира (31). Piracetam нормализира хиперактивните тромбоцити при различни условия, включително по време на остър инсулт (32), преходни церебрални исхемични атаки, феномен на Рейно и захарен диабет (31). Предполага се, че инхибиторните ефекти на тромбоцитите се дължат на намалена реакция на ADP или на инхибиране на синтез на тромбоксан A₂ (31). За piracetam също се съобщава, че има директен ефект върху съдовата стена, стимулираща производството на простаглицин в ендотел със съпътстващо намаляване на фактора на von Willebrand (31). Дозите, необходими за постигане на реологични и/или анти-тромбоцитни ефекти, са около 2-4 пъти по-високи от дозите, необходими за постигане на ноотропни ефекти (31). Въпреки това дори при тези повишени дози медикаментът се понася добре (33).

Тъй като промените на нивото на тромбоцитната мембрана изглежда са замесени в каскадата от събития, които водят до адхезия и агрегация на тромбоцитите, този ефект на модифициране на мембраната може да е основен механизъм на действие на piracetam. Това разграничава piracetam от други лекарства, използвани за инхибиране на тромбоцитната агрегация,

като ASA, тиклопидин или тирофибан. Тиклопидинът обаче като липофилно лекарство може също да промени флуидността на тромбоцитната мембрана.

Ефекти върху микроциркулацията

Съобщава се за засилен мозъчен кръвоток след лечение с piracetam при хора с остра церебрална исхемия (34). Освен това изглежда, че той влияе върху микроциркулацията на периферно ниво. След лечение с piracetam бъбречният кръвоток е значително по-голям при исхемично увредени плъхове. В отделен експеримент притока на кръв е значително повишен в кохлеята на морски свинчета, без значителна промяна в кръвното налягане (35). Тази подобрена микроциркулация от piracetam вероятно е резултат от комбинация на неговите ефекти върху еритроцитите, кръвоносните съдове и кръвосъсирването.

Фармакокинетика

Piracetam бързо се абсорбира от чревния тракт. След перорално приложение пиковите плазмени концентрации при гладуващи се постигат за приблизително 30 минути (36). След еднократна перорална доза от 3.2 g пиковата концентрация обикновено е 84 µg/mL. Пероралните форми на piracetam се абсорбират с добра бионаличност, близка до 100% (36). Няма открити метаболити на piracetam. Лекарството се екскретира непроменено с урината от гломерулната филтрация (36). Въпреки че храната не влияе върху степента на абсорбция на piracetam, тя намалява максималната плазмена концентрация на лекарството със 17% и удължава максималното време до 1,5 часа.

Дозировка

Лечението на последствията от исхемични мозъчно-съдови инциденти е в 6-9 g дневна доза в подострия стадий, а в хроничния – 4.8-6 g (24). Дневната доза се разпределя на 2 или 3 приема. Препаратът се използва като симптоматично лечение на психоорганичен синдром и вертиго в дневна доза 2.4-4.8 g, разпределена в 2 или 3 отделни приема. При лечение на миокло-нус с кортикален произход началната дневна доза е 7.2 g, която се увеличава средно с 4.8 g на всеки 3 до 4 дни до достигане на максимална дневна доза от 24 g (28). При лечение на дислексия в комбинация с говорна терапия препоръчаната дневна доза (при деца над 8-годишна възраст и юноши) е 3.2 g, разделена в два приема (25). Профилактиката на кризи при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия се постига с дневна доза е 160 mg/kg, разделена в 4 приема. Препоръчителната дневна доза за ремисия е 300 mg/kg, приложена интравенозно. Дневна доза, по-ниска от 160 mg/kg, или нередовен прием може да доведат до подновяване на кризата (29).

Piracetam не бива да се приема в случаи на свръхчувствителност към 2-оксо-1-пиролдин-ацетамид или към някоя от останалите съставки. В случай на мозъчен кръвоизлив медикаментът може да доведе до разширяване на хеморагичното огнище. Поради това че piracetam се елиминира от организма чрез бъбреците, продуктът се прилага с внимание при пациенти с бъбречни заболявания. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 20 ml/min) препаратът е противопоказан. Piracetam не се прилага и при хорея на Хънтингтън. При пациенти с миокло-нус трябва да се избягва рязкото прекъсване на лечението, тъй като това може да предизвика изолирани или генерализирани гърчове (36).

Взаимодействия с други лекарства

При едновременно приложение с лекарства, съдържащи хормони на щитовидната жлеза, са наблюдавани единични случаи на обърканост, раздразнителност и смущения в съня. Едновременно лечение с антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти (включително ниска доза ацетилсалицилова киселина) повишава риска от кръвене (31).

Бременност, кърмене

Няма данни piracetam да предизвиква увреждания или да има други неблагоприятни ефекти върху плода. Необходимо е да се знае, че лекарството преминава през плацентата и навлиза в кръвообращението на плода. Тъй като неговата безопасна употреба при бременни жени не е установена със сигурност, лечението с продукта по време на бременност следва да не се предприема, освен в случаи на категорична необходимост (36, 53).

Piracetam се отделя в човешката кърма, поради което не се използва по време на кърмене, кърменето следва да се преустанови, докато се провежда лечение с piracetam (53).

Възможни нежелани реакции

Обикновено се съобщава, че piracetam има минимални или никакви странични ефекти. Интересно е обаче да се отбележи, че от време на време се съобщава за безпокойство, безсъние, възбуда, раздразнителност и тремор. Тези ефекти са идентични със симптомите на прекомерна невроактивност на ацетилхолин/глутамат (6). Въпреки тези ефекти piracetam обикновено не се счита за значителен агонист или инхибитор на синаптично действие на повечето невротрансмитери (6, 7).

Лекарството е с доказана ниска токсичност. Към честите (засягат 1 до 10 на 100 пациенти) НЛР спадат нарушения от страна на нервната система (хиперкинезия), повишаване на телесната температура и психомоторна възбуда. Нечестите (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти) НЛР са психични нарушения по типа на депресия, сънливост и астения. Към НЛР с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) спадат хеморагични нарушения, вертиго, стомашно-чревни нарушения (болка в корема, болка в горната част на корема, диария, гадене, повръщане), нарушения на имунната система (анафилактична реакция, свръхчувствителност), нарушения на нервната система (атаксия, дискоординационен синдром, влошаване на епилепсията, главоболие, безсъние), психични нарушения (възбуда, тревожност, обърканост, халюцинации) и нарушения на кожата и подкожната тъкан (ангионевротичен оток, дерматит, пруритус) (6, 7, 24, 36). Последният прием на продукта се препоръчва да става не по-късно от 16.00-17.00 ч., тъй като предизвиква в някои случаи нервност и възбуда. Може да се появят нарушения на съня при късен прием на лекарството. Piracetam може да съдържа манитол и аспартам. Манитолът може да има леко слабително действие, ако се приемат дневни дози от 8.7 g piracetam и повече. Аспартам представлява източник на фенилаланин и може да е вреден за хора с фенилкетонурия (41).

Дискусия – клинична употреба

Когнитивни нарушения

Процесът на стареене неизменно се придружава от нарушения в когнитивните функции. Все още е въ-

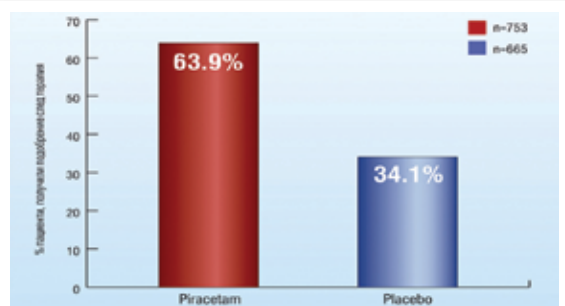
прос на дискусия да се определи точната граница между нормално „стареене“ на мозъка и кога започва патологичният когнитивен спад. Тъй като застаряващото население нараства, става все по-важно да се разработят лечения, насочени към обхвата на когнитивната дисфункция при възрастните хора. Редица фармакологични свойства са от значение за употребата на piracetam при когнитивни нарушения. Например предполага се, че свързаните с възрастта когнитивни промени са резултат от промени в структурата и функцията на клетъчната мембрана (37). Освен това холинергичната и глутаматергичната невротрансмитерна система са замесени в свързания с възрастта когнитивен спад (37), а невропластичността е доклаждана като компенсаторен механизъм в отговор на патологичните промени при болестта на Алцхаймер. Ползите от piracetam при редица когнитивни нарушения при възрастни хора са докладвани в няколко проучвания (38). В едно от тях са описани 162 пациенти с възрастово зависимо увреждане на паметта, които са получавали piracetam в дози 2.4 g/дневно, 4.8 g/дневно или плацебо за период от 3 месеца (38). Отчетено е, че има значително подобрение на когнитивните функции при пациенти, приемащи piracetam 4.8g/дневно, спрямо тези, приемащи плацебо. Ползата от препаратата при лечението на деменция е ограничена от степента на патология на заболяването. Независимо от това проучванията показват, че piracetam подобрява когницията при пациенти с деменция (38).

Изследване на 130 пациенти, диагностицирани с лека до умерена деменция, сравнява ефекта на piracetam (4.8 g на ден) с плацебо за 12 седмици чрез редица психометрични и клинични скали за оценка (39). В края на лечението пациентите са имали значително по-добри резултати с piracetam, отколкото при плацебо на всички скали. Това проучване показва, че медикаментът подобрява функционирането, като резултатите са категорични за всички клинично значими скали. По-продължителното лечение с piracetam може също да ограничи когнитивните нарушения.

Едногодишно двойно-сляпо проучване оценява ефекта на лекарството при 33 пациенти с ранна (вероятна) болест на Алцхаймер. Сравнени са с плацебо група и изследвани с 14 психометрични теста (5). След 1 година лекуваните с плацебо пациенти показват влошаване на девет от 14-те скали, докато пациентите, приемащи piracetam – само по една скала.

Посредством два метаанализа е оценен ефектът на piracetam върху хора с когнитивни нарушения (40). И при двата анализа са използвани данни от Clinical Global Impression of Change (CGIC) рейтингови скали от различни проучвания. Малък метаанализ включва шест рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на пациенти със съдова деменция, неклассифицирана деменция, болест на Алцхаймер или когнитивно увреждане, което не отговаря на критериите за деменция (5). Съотношението на шансовете за подобрение на CGIC при пациенти, получаващи piracetam, в сравнение с тези, получаващи плацебо, е 3,47 или 3,55 в зависимост от това дали е използван модел на случайни или фиксирани ефекти. Вторият метаанализ, изследващ ефекта на piracetam с CGIC, използва по-голям брой проучвания и по-голям брой пациенти (40). Общо са включени 19 проучвания, с близо 1500 пациенти. Всички са паралелни, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, проведени между 1972 и 1993 г., включващи пациенти на възраст над 50 години с когнитивни нарушения, свързани с възрастта и дегенеративна деменция. Метаанализът обхваща проучвания, които продължават 6-52 седмици и изпитват дози piracetam от 2.4-8 g на ден. Този ме-

таанализ показва, че повече от 60% от пациентите, лекувани с piracetam, са имали подобрение върху CGIC в сравнение с приблизително 30% от пациентите, получаващи плацебо (40).



Адаптирано по: T. Waegemans et al, Dement Geriatr Cogn Disord, 2002

Постисхемични промени

Повечето пациенти след исхемичен инсулт подобряват някои от нарушените функции. Подобриенето на сензорно-двигателната функция е придружено от повишен кръвоток в нарушени мозъчни области. Докато ефектът от физиотерапията за подобряването на сензомоторните дефицити е безспорен, ефикасността на логопедичната терапия все още е съмнителна. Дали рехабилитацията може да бъде засилена от адювантна фармакотерапия при пациенти с мозъчни разстройства, също е въпрос на спекулации (14). Първите изпитания започват през 40-те години и се отнасят до различни агенти при различни неврологични разстройства (14). Kessler et al. изследват през двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване дали piracetam подпомага възстановяването на езиковите функции при афазия след инсулт (41). Откриват, че препаратът значително подобрява активирания кръвен поток и улеснява рехабилитацията при пациенти с афазия след инсулт (41). Piracetam като адювант на речевата терапия подобрява възстановяването на различни езикови функции и този ефект е придружен от значително увеличаване на активирането на кръвотока, свързано със задачата в лявото полукълбо (41). Въпреки това механизмът, чрез който piracetam подобрява възстановяването от афазия, все още е дискутабилен въпрос. Тъй като загиналата мозъчна тъкан не може да се регенерира, възстановяването е за сметка на региони извън морфологично увредената зона, които вероятно поемат езиковите функции, загубени при остър инсулт. Може да се дължи на модифициране на реологичните свойства на циркулираща кръв чрез промяна на реакциите на тромбоцитите (агрегация и адхезия) и благоприятен ефект върху деформацията на червените кръвни клетки, водеща до предполагаемо намаляване на освобождаването на ADP от увредени еритроцити (39).

Експерименталните данни показват, че тази ефикасност на piracetam за вторична профилактика на инсулт не е толкова добра, колкото тази на ацетилсалициловата киселина (ASA), но от друга страна, piracetam се понася по-добре (39). Следователно препаратът може да бъде алтернатива за вторична профилактика на инсулт при пациенти, които не могат да бъдат лекувани с ASA или други антитромботични средства.

Световъртеж

Вертигето е вид световъртеж, който конкретно се отнася до илюзията за движение на околната среда. Това е резултат от смущения във вестибуларната

система, които могат да бъдат от периферен (напр. аномалии във вестибуларния апарат) или централен тип (напр. при мозъчно-съдова болест). Липса на сензорни данни от проприоцепторите или визуални източници също могат да допринесат за симптомите. Клиничната полза от piracetam в световъртежа може да е резултат от неговите ефекти върху невротрансмисията и микроциркулацията.

В двойно-сляпо проучване на 143 пациенти в напреднала възраст с хроничен световъртеж от централен, периферен или неуточнен произход piracetam (2.4 g на ден) е сравнен с плацебо (42). След 8 седмици лечение броят на епизодите на световъртеж е намалял с приблизително девет с piracetam в сравнение с увеличаване с приблизително три епизода с плацебо. Няма разлика спрямо тежестта на атаките, но в периода между атаките piracetam има значително по-благоприятен ефект върху общото неразположение отколкото плацебо.

Кортикален миоклонус

Кортикалният миоклонус се отнася до редица дъгизателни състояния, които са резултат от необичайна електрическа активност в сензомоторната кора. Тези състояния се характеризират с неконтролируеми мускулни дъгизания, които могат да бъдат изцяло спонтанни или да възникнат в отговор на някои сензорни стимуланти или дъгизание. Миоклонусът може също да бъде придружен от генерализирани припадъци (43). Piracetam намира приложение при няколко вида кортикален миоклонус, като понякога причинява изразени подобрения, когато други терапии са неуспешни (44).

Дислексия

Дислексията може да се определи като специфична трудност при тълкуване на писмен език въпреки адекватната интелигентност и нормалното зрение. Често е придружена от проблеми с писането или правописа. Няколко двойно-сляпо проучвания са изследвали piracetam при лечение на дислексия и макар констатациите да не са съвсем последователни, повечето съобщават за значителен ефект на препаратата спрямо плацебо за скоростта и/или точността на четене (45). В едно проучване 225 деца с дислексия на възраст между 7 и 12 години са получили piracetam 3.3 g дневно или плацебо за 36 седмици (45). В края на лечението се отчита значително подобро четене в първата група. Подобряването на дислексията с piracetam обаче е умерено и може да отнеме месеци, за да се прояви.

Сърповидно-клетъчна анемия

Сърповидно-клетъчната анемия е генетично състояние в резултат на аномален или сърпообразен хемоглобин. Този необичаен хемоглобин прави еритроцитите по-твърди и ги кара да прилепват по-лесно към ендотелната стена (46). Загържането на еритроцитите има тенденция да запуши капилярите и да доведе до локално увреждане на тъканите и периоди на болка, известни като сърповидно-клетъчни кризи. Piracetam оказва редица ефекти върху еритроцитите, което го прави потенциален кандидат за лечение на това заболяване, проучванията показват неговата ефикасност при профилактика и по време на кризи (47). В най-голямото от тях 101 деца на възраст между 3 и 12 години са получили piracetam (300 mg/kg/дневно по време на кризи и 160 mg/kg/дневно като профилактика) или плацебо според двойно-сляпо дизайн за период от 1 година (47). Данните за деца от 3 до 6 години и на възраст от 7 до 12 години са анализирани отделно. И в двете възрастови групи медикаментът значително намалява (спрямо изходното ниво) индекса на тежест, броя кризи, броя хоспитализации и броя кръвопреливания. В края на проучването и в двете възрастови групи броят на

кризите е значително намален при деца, получаващи piracetam, в сравнение с тези, получаващи плацебо. Освен това лечуването с piracetam деца на възраст от 3 до 6 години са имали значително намален индекс на тежест в сравнение с плацебо-лекувани деца на тази възраст.

Заздравяване на рани от изгаряне

Лекарството упражнява мембраностабилизиращ ефект чрез намаляване на скополаминовия стрес след летално увреждане на клетките, което увеличава липидната пероксидация (48). Увеличението на липидната пероксидация е придружено от инхибиране на Т-клетките, като последното индуцира нормализиране на имунитета чрез намаляване на липидната пероксидация (49). Piracetam има и аналгетични ефекти (50), намалявайки термичната хипералгезия, индуцирана от тумор-некротизиращ фактор- α (TNF- α) (51). Това му свойство може да бъде полезно за намаляване на болезнените стимули при изгаряния на кожата. Проучване върху зайци (52) определя ефекта от системното и локално приложение на piracetam върху заздравяването на рани с пълна дебелина на кожата. Критерии за заздравяване на рани от изгаряне са качеството на епителизация и дебелината на епидермиса и кожата. Дебелината на епидермиса и качеството на епителизиране на контролните и piracetam групите са сходни. Кожната дебелина в piracetam групите е почти същата като тази на контролната група. Следователно piracetam заздравява рани от изгаряне без хипертрофични белези, когато се прилага както системно, така и локално. Очакваните промени, водещи до зарастване на рани, са неоваскуларизация, намалено възпаление в областта на изгарянето и засилена бърза епителизация. В този контекст piracetam изглежда ефективен при заздравяване на рани с пълна дебелина.

Фетален дистрес

Смята се, че piracetam насърчава метаболизма на мозъчните клетки, когато те са хипоксични. Следователно се счита за възможна ролята му за подобряване от перинаталната асфиксия (53). Употребата му при персистиращ интрапартален фетален дистрес за „лечение“ на плода за предотвратяване на всякакви нежелани ефекти е оценена в едно плацебо-контролирано проучване. То рандомизира 96 жени, които са разделени на две групи – първата, получаваща piracetam, и втора, получаваща плацебо. Лечението с piracetam е свързано с тенденция към намалена нужда от цезарово сечение като метод на раждане и подобрен резултат за новороденото от гледна точка на дихателни проблеми и признаци на хипоксия. Изпитването не е предоставило информация за каквито и да е странични ефекти, наблюдавани при майките. Тези доказателства обаче са недостатъчни за смислени заключения.

Заклучение

Piracetam е добре поносимо лекарство с документирани клинична полза при няколко състояния: свързани с възрастта когнитивни нарушения, световъртеж, кортикален миоклонус, дислексия и сърповидно-клетъчна анемия. Използва се широко за церебрална съдова недостатъчност. Намалява времето за възстановяване от хипоксия и засилва синтеза както на фосфолипиди, така и на протеини. Също така повишава премеабилитета на мембраните и стабилизира липидните мембрани в стресови ситуации. Piracetam намалява периферното възпаление, невротичната болка и термичната хипералгезия. Широкият обхват от клинични показания, ниската му токсичност и рядко проявяващите се нежелани лекарствени реакции правят молекулата необходима и приложима в клиничната практика.

Библиография:

- Strubbe J.H., Cyprisiak E.: *Rev. Indust. Chim. Belge* 32, 112 (1967).
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, et al. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol* 1996; 13: 239–249.
- Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol* 1995; 12: 279–288.
- Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord* 1993; 8: 63–68.
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A, et al. Piracetam in elderly and psychiatric patients with mild diffuse cerebral impairment. *Psychopharmacology* 1983; 81: 100–106.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/newp055395en.pdf>
- Croisile B, Trillet M, Fondarai J, Laurent B, et al. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 301–305.
- Cullum S, Huppert FA, McGee M, et al. Decline across different domains of cognitive function in normal ageing: Results of a longitudinal population-based study using CAMCOG. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 853–862.
- De Araujo JT, Nero GS. Piracetam and acetamide in sickle cell disease. *Lancet* 1977; 2: 411.
- Deza Bringas L. Tratamiento del síndrome subjetivo post-traumático con piracetam. (Treatment of the subjective post-traumatic syndrome with piracetam). *Rev Neuro-Psiquiatria* 1984; 47: 74–86.
- Di Ianni M, Wilsher CR, Blank MS, et al. The effects of piracetam in children with dyslexia. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 272–278.
- Müller WE, Koch S, Scheuer K, et al. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 135–140.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular biology of the cell*. Chapter 10. 3rd Edition. New York: Garland publishing Inc., 1994.
- Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kaniaris P, et al. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg* 1985; 36: 47–51.
- Peuvot J, Schank A, Deleers M, Brasseur R. Piracetam-induced changes to membrane physical properties. A combined approach by ³¹P nuclear magnetic resonance and conformational analysis. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1129–1134.
- Mingeot-Leclercq M-P, Lins L, Bensliman M, et al. Piracetam inhibits the lipid-destabilising effect of the amyloid peptide A β C-terminal fragment. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1609: 28–38.
- Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 (Suppl 1): 2–9.
- Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. *Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation*. Int Acad Biomed Drug Res. Basel: Karger 1992; 2: 35–40.
- Gualtieri F, Manetti D, Romanelli MN, Ghelardini C. Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 125–138.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology* 1993; 47: 217–222.
- Mingeot-Leclercq M-P, Lins L, Bensliman M, et al. Piracetam inhibits the lipid-destabilising effect of the amyloid peptide A β C-terminal fragment. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1609: 28–38.
- Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol* 1995; 12: 279–288.
- Crest C., Dupont S., Leguern E., Adam C., Baulac M.: *Neurology* 62, 640 (2004).
- Orgogozo JM. Piracetam in the treatment of acute stroke. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 (Suppl 1): 25–32.
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, et al. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol* 1996; 13: 239–249.
- Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol* 1995; 12: 279–288.
- Benesova O. The effects of nootropic drugs on the susceptibility to audiogenic seizures in rats. *Act Nerv Super* (Praha) 1980; 22: 192–193.
- Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 1986; 74 (Suppl 109): 113–116.
- Nalbandian RM, Henry RL, Burek CL, et al. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam. *Am J Hematol* 1983; 15: 147–151.
- Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol* 1979; 34: 35–36.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 110–118.
- Bick R.L.: *Lancet* 2, 752 (1979).
- Noble S., Benfield P.: *CNS Drugs* 9, 497 (1998).
- Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 790–792.
- Maass B, Soetanto R. Prüfung der Wirkung von Piracetam auf die Wasserstoff — Clearance am Innenohr (Examination of the effect of piracetam on the hydrogen clearance to the inner ear). *Laryngorhinootologie* 1988; 67: 132–135.
- Gobert JG. Genèse d'un médicament: le piracetam. *Métabolisation et recherche biochimique*. (Genesis of the drug piracetam. Metabolism and biochemical research). *J Pharm Belg* 1972; 27: 281–304.
- Sun AY, Sun GY. Neurochemical aspects of the membrane hypothesis of ageing. *Interdiscipl Top Gerontol* 1979; 15: 34–53.
- Israel L, Melac M, Milinkevitch D, Dubos G. Drug therapy and memory training programs: A double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 155–170.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin* 1978; 73: 195–202.
- Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 217–224.
- Gobert JG. Genèse d'un médicament: le piracetam. *Métabolisation et recherche biochimique*. (Genesis of the drug piracetam. Metabolism and biochemical research). *J Pharm Belg* 1972; 27: 281–304.
- Rosenhall U, Deberdt W, Friberg U, Kerr A, Oosterveld W. Piracetam in patients with chronic vertigo. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 251–260.
- Van Vleymen B, Van Zandijck M. Piracetam in the treatment of myoclonus: An overview. *Acta Neurol Belg* 1996; 96: 270–280.
- Shorvon S. Pyrrolidine derivatives. *Lancet* 2001; 358: 1885–1892.
- Wilsher CR, Bennett D, Chase CH, et al. Piracetam and dyslexia: effects on reading tests. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 230–237.
- Kenny MW, Meakin M, Worthington DJ, Stuart J. Erythrocyte deformability in sickle-cell crisis. *Br J Haematol* 1981; 49: 103–109.
- El-Hazmi MAF, Al Fawaz I, Warsy AS, Opawoye AD, Abu Taleb H, Howsawi Z. Piracetam for the treatment of sickle cell disease in children — a double-blind test. *Saudi Med J* 1998; 19: 22–27.
- Rozhkovskii YV, Kresin VI. Activity of marker enzymes and status of the erythrocyte membrane lipid matrix in stress and during its correction using medications. *Ukr Biokhim Zh* 1991; 63: 74–80.
- Verma A, Kulkarni SK. Effect of a herbal psychotropic preparation, BR-16A (Mentat), on performance of mice on elevated plus-maze. *Indian J Exp Biol* 1991; 29: 1120–3.
- Abdel-Salam OME. Vinpocetine and piracetam exert antinociceptive effect in visceral pain model in mice. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 680–91.
- Navarro SA, Serafim KG, Mizokami SS, Hohmann MS, Casagrande R, Verri WA Jr. Analgesic activity of piracetam: effect on cytokine production and oxidative stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 105: 183–92.
- Elif Sari; Gungor C Dincel. Effect of piracetam and nimodipine on full-thickness skin burns in rabbits. *Int Wound J*. 2016 Aug; 13 (4): 563–571.
- Margaria Mutani E. Preliminary experimental and clinical trials of prevention and therapy of perinatal distress with piracetam. *Anesthesie, Analgesie, Reanimation* 1974; 3: 397–408.

Lucetam[®]

Piracetam



**Достъпна невропротекция,
за да помним и познаваме!**

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

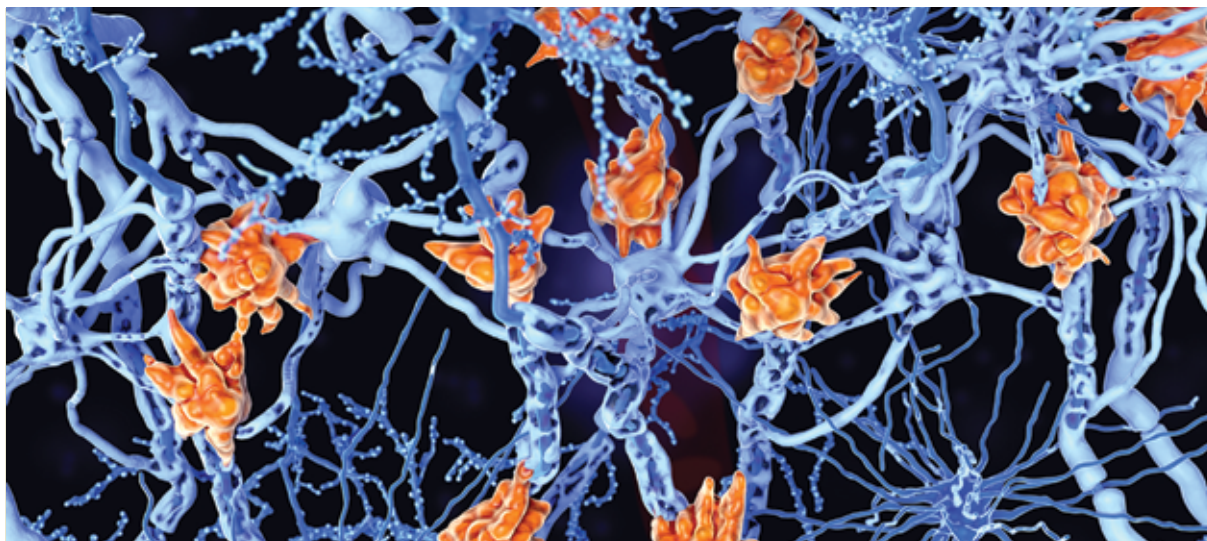
Моля, преди да предпишете Lucetam, прочетете кратката характеристика на продукта.

Дата на последно одобрена КХП на продукта: 27.04.2017. BG 17 LUC 003 – PA, IAL 26306/21.06.2017

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС

София 1113, ул. Александър Жендов 6, ет. 6, тел.: 02/987 60 40, www.egis.bg





Приложение на *natalizumab* при лечение на пациенти с множествена склероза

Кристина Димитрова¹, Васил Василев¹, Цветомила Колева¹, Мария Димитрова¹, Красимир Генов²

¹Отделение по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

²Клиника по неврология, Втора МБАЛ – София

Резюме: Множествената склероза (МС) е хронично демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС) с аутоимунен компонент. Решаваща и ранна роля в процеса на демиелинизация е миграцията на лимфоцитите през кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Един от механизмите, участващи в адхезията и миграцията на лимфоцитите към ЦНС, е свързан с взаимодействието на $\alpha 4 \beta 1$ интегрин, експресиран на тяхната повърхност, със съдово-клетъчната адхезионна молекула 1 (VCAM-1), разположена на повърхността на съдовите ендотелни клетки на кръвоносните съдове на ЦНС. Предполага се, че $\alpha 4 \beta 1$ интегрин може да взаимодейства с други протеини, като фибронектин и остеокалцин, като по този начин насърчава оцеляването и активирането на левкоцитите в ЦНС. Към последните тенденции за модифициране хода на МС спада моноклонално антитяло natalizumab. То е с висока ефективност при лечението на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на МС. Медикаментът е насочено срещу α -веригата на VLA-4 интегрин (CD49d) и е мощен инхибитор на клетъчната миграция към тъканите, включително ЦНС. Силно намалява рецидивите и активните мозъчни лезии в пристъпно-ремитентната форма на заболяването. Той обаче е свързан и с тежко инфекциозно усложнение – прогресиращ мултифокален левкоенцефалит (ПМЛ).

Цел: Да се идентифицират одобрените индикации на natalizumab, да се обобщи терапевтичния механизъм на действие, както и потенциалните му неблагоприятни и токсични ефекти.

Методи: Ретроспективен преглед на доклади и клинични проучвания относно механизма, показанията и безопасността на моноклоналното антитяло natalizumab при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

Ключови думи: множествена склероза, natalizumab, модифициращи хода на заболяването медикаменти, пристъпно-ремитентна форма

Множествената склероза е най-разпространеното хронично възпалително заболяване на ЦНС, засягащо над 2 милиона души по света. Заболяването е с генетично предразположение, което в комбинация с фактори на околната среда, води до каскада от имунни отговори и нарушаване на КМБ. В резултат настъпва възпалителна демиелинизация на бялото мозъчно вещество в ЦНС с участието на Т и В лимфоцитите и макрофагите. Клиничният неврологичен дефицит е следствие от наруше-

ното провеждане на импулсите в ЦНС. Обикновено след 10-20 години се достига до „прогресивен“ клиничен ход, водещ до тежък неврологичен дефицит, нарушаващ в значителна степен качеството на живот (1).

Болестността показва географски и расови различия в своето разпространение по света. Засяга предимно млади хора, най-често между 30-34-годишна възраст. Предразположението на женския пол към заболяването е двойно по-голямо. По-честа е в северните географски зони и

сред бялата раса. Болестността през 1997 г. в България е 44,5/100 000 население, а заболяемостта е 1,03/100 000 население. Тези данни показват, че в България боледуват около 3600 души, а всяка година се разболяват нови 80 (1). Миелиновата обвивка на аксоните действа като изолатор за преминаващите електрически импулси. Импулсите се провеждат скокообразно от едно прищъпване на Ranvier към следващото. Така се осигурява висока скорост на провеждане на нервните сигнали. При МС се развиват огнища на демиелинизация, наречени плаки. Този процес ангажира бялото мозъчно вещество като аксоните на нервните клетки са относително съхранени. Плаките могат да бъдат пресни (активни) с изразени прояви на възпаление (оток, периваскуларни инфилтрати от лимфоцити и макрофаги). Броят на олигодендроцитите, които са отговорни за продукцията на миелин е малък. Миелинът е разрушен с оголване на аксоните. В хроничните неактивни плаки се наблюдава развитие на глиоза. Оголените, т.е. демиелинизирани аксони не могат да провеждат нервните импулси ефективно. Сигналите не могат да прескачат, а трябва да изминават цялата дължина на нервното влакно. Това е много по-бавно в сравнение със скокообразното предаване на сигнала. Към този процес се прибавя и влиянието на промените, които настъпват локално при развита реакция на възпаление. Нервната трансмисия се забавя или дори блокира напълно, което води до загуба на функция, чиято клинична изява са разнообразните симптоми. При отзвучаване на възпалението се включват в действие възстановителни механизми, които водят до ремиелинизация. Това е свързано с подобрение в нервното провеждане и съответно подобрение на неврологичния дефицит. Тази ремиелинизация обаче не е пълноценна. Миелinovата обвивка е по-тънка и с по-голям брой прищъпвания на Ranvier. Процесите на увреждане и възстановяване може да се развиват многократно през различни интервали от време (2).

МС се класифицира в четири клинични форми според времеви профил на заболяването. Пристъпно-ремисентната (ПРФ) е най-честата форма и се среща при 85% от пациентите (около 5950 болни за страната). Характеризира се с ясни пристъпи от неврологични симптоми, които показват бавно обратно развитие (пълно или частично) за няколко седмици. Следващите екзацербации настъпват през неправилни интервали от време. Между пристъпите не се наблюдава прогресия. В тази форма се включват случаите с пристъпи и кумулирани последици от пристъпите поради непълно възстановяване. При вторично-прогресираща форма (ВПФ) се наблюдава постепенна акумулация на невъзвратима инвалидност, с или без отделни пристъпи, малки ремисии и плато. След 6 до 10 години от началото на заболяването 70% от болните с ПРФ преминават във ВПФ. Първично-прогресиращата форма (ППФ) е най-рядко срещаната (при 10% от болните; около 700 болни за страната). Всяка година се разболяват нови около 16 души. При нея симптомите и дефицитът се влошават постоянно и бавно от началото, без ясно отграничени пристъпи или ремисии, независимо, че могат да се наблюдават плато и временни минимални подобрения. Има още една форма на множествена склероза, която е най-рядко срещаната. Тя засяга около 5% от всички пациенти и се нарича прогресивно-пристъпна форма (ПрПФ). При нея от самото начало на заболяването се наблюдава прогрес без ясно изразени периоди на обостряне и ремисии (1).

МС може да се подраздели според степенята и скоростта на развитие на неврологичния дефицит на доброкачествена

и злокачествена форма. Доброкачествената форма се идентифицира ретроспективно, когато 15 години след началото на заболяването, честотата и тежестта на пристъпите, както и прогресиращият неврологичен дефицит, са по-слабо изразени, в сравнение с тези при другите групи. Инвалидизацията е значително по-малка и позволява на пациента да остане относително функционално пълноценен. Злокачествена МС се среща при по-малко пациенти, при които заболяването се развива бързо с честти пристъпи и непрекъсната прогресия на инвалидността. Пациентите бързо (за месеци или няколко години) развиват тежък неврологичен дефицит (1). Клиничното протичане на демиелинизиращото заболяване се характеризира с пръснати преходни или прогресиращи неврологични симптоми (пирамидни, координационни, сетивни, тазово-резервоарни и др.). Симптомите при МС са много разнообразни и вариат значително при различните пациенти, както и в различните моменти от развитие на болестта при един и същ човек. Някои пациенти може да не развият симптоми за различно дълъг период от време, а други може да развият само част от типичните симптоми (2). Заболяването най-често започва със зрителни или очедвигателни симптоми (49%), следвани от парези на крайниците или парестезии (42%), координационни (23%) или тазоворезервоарни (10%) нарушения. Симптомите могат да се появят изолирано или в комбинация (30 до 50% от пациентите). По-рядко (5%) първоначални симптоми са вертиго, тригеминална невралгия, пароксизмални симптоми, екстрапирамидни двигателни нарушения или дизартрия. В хода на заболяването при всички пациенти се развиват зрителни или очедвигателни симптоми, парези на крайниците или парестезии (88%), координационни (82%), тазоворезервоарни (63%) или когнитивни (40%) нарушения (1).

Диагнозата се поставя на база на подробна анамнеза, прецизен неврологичен и офталмологичен статус, параклинични изследвания и МРТ с контрастна материя. Процесът на поставяне на диагноза МС започва с изключване на други възможни заболявания. Нито едно изследване само по себе си не е категорично доказателство за наличие на МС. Диференциална диагноза се прави с широк кръг заболявания, като други възпалителни заболявания на ЦНС, които протичат с огнища на демиелинизация (системни заболявания на съединителната тъкан с ангажиране на ЦНС; мозъчносъдови болести, дегенеративни и метаболитни заболявания, неоплазми и други) (1).

МРТ на главен и гръбначен мозък дава възможност да се диагностицират уврежданията в бялото мозъчно вещество. С помощта на това изследване е установено, че при пациенти с МС може да се открият огнища на демиелинизация, които са „глухи“, т.е. не водят до изява на симптоми. МРТ изследването не може да се използва като показател за предвиждане на хода на болестта. Все пак изследването е важно при поставяне на диференциална диагноза между МС и други заболявания на ЦНС, при които може да се наблюдават същите симптоми. Находката при МС не е специфична за заболяването (2).

Ликворно изследване дава възможност да се отчетат промени в общия белтък, албумина и клетките. Може да се установи нарастване на клетъчния брой с преобладаване на Т-лимфоцитите и повишено ниво на ликворния протеин. Чрез електрофоретично изследване на ликвор се търси относително нарастване на имуноглобулините (предимно IgG) спрямо ликворния албумин. Това е показател за синтез на имуноглобулини интратекално. Изследването позволява да се прецени активността на процеса за даден момент (2).

За да се постави диагноза МС е необходимо да се покрият ревизираните от Tompson и сътр. през 2017 г. критерии на McDonald.

За съжаление, все още не съществува дефинитивно лечение на хроничното заболяване. За момента най-важната цел е да се забави и намали инвалидизацията на пациента в дългосрочен аспект. Лечението се различава според формата на протичане и според това дали заболяването е в пристъп или в ремисия. Подразделя се на лечение на пристъпите, модифициращо хода на заболяването и симптоматично. Лечението на пристъпа има за цел да ускори и засили възстановяването на неврологичните симптоми получени по време на пристъпа (1). Средство на избор при наличие на пристъп са кортикостероиди. Те имат противовъзпалително и имunosупресивно действие, но краткотраен ефект. Не повлияват прогресията на болестта. Прилагат се за ускоряване на възстановяването при отделния пристъп. Съществуват различни схеми на лечение. Предпочита се приложението на големи дози във венозна инфузия всеки ден или през ден (2). Друго средство на избор по време на пристъп е плазмаферезата. Тя е процедура, при която плазмата на пациента се отделя и отстранява от цялата кръв. Целта е да се отстранят автоантителата. Може да се използва скоро след остър и тежък пристъп, с непълно възстановяване на неврологичните симптоми от приложените кортикостероиди. Прилагат се седем процедури през 1-2 дни, като при всяка процедура 54 ml/kg плазма се заместват със смес от 5% албумин и физиологичен разтвор (3).

Медикаментите насочени към модифициране хода на заболяването имат за основна цел да отдалечат във времето следващия пристъп и да запазят една стабилна ремисия. Прилагат се извън пристъп за да намали клиничната и субклинична активност на болестта, която допринася за дългосрочната инвалидизация. Определя се от формата на заболяването и неговата активност. До този момент повечето медикаменти от тази група се прилагат при ПРФ на заболяването (1). Новата подкласификация на модулиращите хода на заболяването медикаменти включва – имуномодулация, селективна и неселективна имуно-възстановителна терапия (IRT) и имunosупресия (3).

Natalizumab (Tysabri®) е показан като самостоятелно, модифициращо болестта, лечение при възрастни с ви-

сокоактивна ПРФ на МС, въпреки проведен пълен и подходящ курс на лечението с най-малко една болест-модифицираща терапия. Natalizumab е хуманизирано анти- $\alpha 4$ интегрина моноклонално антитяло, което свързва $\alpha 4$ субединицата на $\alpha 4 \beta 1$ и $\alpha 4 \beta 7$ интегрина, блокирайки свързването с техните ендотелни рецептори, като по този начин отслабва възпалението на ЦНС (4). В допълнение, natalizumab действа и чрез инхибиране на взаимодействието между $\alpha 4$ -положителни левкоцити, фибронектин и остеокалцин (5). Natalizumab е одобрен първоначално от Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) през 2004 г. за ПРФ и болест на Крон, въз основа на междинните резултати от две проучвания фаза III, AFFIRM и SENTINEL (5, 6). През 2005 г. е изведен от пазара след появата на три случая на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (7). Предвид голямата ефикасност на natalizumab, той е пуснат отново на пазара в Европейския съюз през 2006 г. и към днешна дата е одобрен при пациенти с бързо прогресираща тежка ПРФ, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече мозъчни гадолинификсирани лезии на МРТ, или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, наскоро направен МРТ.

Молекула за natalizumab е открита през 1992 г. (8), но взаимодействието между ендотел и лимфоцити е изследвано едва в средата на 60-те години на XX век. Тогава за пръв път при плъхове е установено, че лимфоцитите навлизат в лимфните възли чрез специализирани кръвоносни съдове, наречени високи ендотелни венули (9). По-късно, през 80-те и началото на 90-те години, няколко проучвания се фокусират върху картографирането на молекули, участващи в процеса на миграция на лимфоцитите, подчертавайки ролята на интегрините и селектините, особено молекулите на клетъчната адхезия, включително молекулата на вътреклетъчната адхезия (ICAM) и адхезията на VCAM (10). Интегрин, с много късно активиращ се антиген 4 ($\alpha 4 \beta 1$ -интегрин; VLA-4), е идентифициран като рецептор за VCAM-1 и се предполага, че двойката VCAM-1 / VLA-4 лиганд-рецептор играе основна роля в набирание на мононуклеарни левкоцити до възпалителни места in vivo (11). В опит да идентифицират допълнително рецепторите на адхезия, участващи в насочването на лимфоцитите към възпаления мозъчен ендотел, учени

Клинични симптоми	Брой на лезиите с обективни клинични доказателства	Допълнителни изследвания
≥2 пристъпа	≥2 лезии	Не се налагат
≥2 пристъпа	1 лезия + ясни анамnestични данни за предишен пристъп, включващ лезия с различна анатомична локализация	Не се налагат
≥2 пристъпа	1 лезия	Дисеминация в пространството, демонстрираща се с допълнителен клиничен пристъп, засягащ друга мозъчна област или с МРТ
1 пристъп	≥2 лезии	Дисеминация във времето, демонстрираща се с допълнителен клиничен пристъп или МРТ или с олигоклонален ликвор
1 пристъп	1 лезия	Дисеминация в пространството, демонстрираща се с допълнителен клиничен пристъп, засягащ друга мозъчна област или с МРТ и Дисеминация във времето, демонстрираща се с допълнителен клиничен пристъп или МРТ или с олигоклонален ликвор

Таблица 1. Критерии за МС на McDonald, ревизирани от Tompson и сътр. през 2017 г.

от университета в Станфорд и Athena Neurosciences си сътрудничат за създаване на животинския модел на МС, наречен експериментален аутоимунен енцефаломиелит (ЕАЕ) (8). Използвайки *in vitro* анализ на адхезията върху замразени участъци от ЕАЕ, те показват, че лимфоцитите и моноцитите селективно се свързват с лумена на съдовете, в съответствие с ендотелното взаимодействие. Те откриват, че това свързване е блокирано от антитела срещу молекулата $\alpha 4$ -интегрин, а не от антитела срещу многобройни алтернативни рецептори на адхезия (8). Тази констатация е последвана от *in vivo* експеримент, при който прилагането на антитела към $\alpha 4$ -интегрин на ЕАЕ при плъхове подобрява парализата и предотвратява натрупването на левкоцити в ЦНС. Това е първото проучване, предоставящо преки доказателства, които предполагат, че терапиите, базирани на интерфериране с $\alpha 4\beta 1$ -интегрин, могат да бъдат полезни при лечението на възпалителни заболявания на ЦНС като МС (8).

Natalizumab представлява селективен инхибитор на адхезионни молекули и се свързва с $\alpha 4$ -субединица на човешките интегрини (по-точно с $\alpha 4\beta 1$ 16 интегрин), която е обилно експресирана по повърхността на всички левкоцити, с изключение на неутрофилите. По този начин natalizumab блокира взаимодействието на интегрин с разпознавателния рецептор, VCAM-1 и лиганда остеоопонтин, и получения при алтернативен сплайсинг фибронектинов домейн, свързващ сегмент-1 (CS-1). Чрез предотвратяване на взаимодействието на $\alpha 4\beta 1$ интегрин (експресиран върху лимфоцитите) към неговия лиганд VCAM1 (върху ендотелните клетки) natalizumab инхибира миграцията през МКБ в паренхима на ЦНС. Този ефект се подкрепя от факта, че в периферната кръв се наблюдава увеличение на левкоцитите (12), а в цереброспиналната течност се отчита намаляване на инфилтриращите клетки. Друг възможен допълнителен механизъм на действие на natalizumab е да потисне наличните възпалителни реакции в заболяемите тъкани, чрез потискане на взаимодействието между $\alpha 4$ -експресиращите левкоцити с техните лиганди в екстрацелуларния матрикс и върху паренхимните клетки. Възможно е, по този начин, natalizumab да потиска възпалителната активност, възникваща в мястото на увреждането и да инхибира по-нататъшното привличане на имунни клетки във възпалените тъкани. Лимфоцитите, инфилтриращи ЦНС, са намалени при пациенти, лекувани с natalizumab, в сравнение с нелекувани пациенти или нива преди начало на лечението. Това се наблюдава за Т-лимфоцитите (главно за CD4 + клетките) и за В клетките (13, 14) и води до намалено ниво на имуноглобулини (IgM, IgG), включително олигоклонални ленти, с намаляване на местното производство (13). Тези ефекти изчезват в рамките на 6 месеца след прекъсване на терапията (14). Установено е още, че моноцитите са увеличени спрямо лимфоцитите по време на лечението, което предполага, че тяхната миграция може да бъде по-малко зависима от VLA4 (15, 16). Малко доклади анализират ефектите на natalizumab върху антиген представящи клетки, но в периваскуларните пространства в постмортални проби на пациент, лекуван с медикамента, се наблюдава намален брой генеритни клетки (DCs) (17). Освен това, в допълнение към намалената експресия на CD49d, както миелоидните, така и плазмоцитогените DC имат намалена възможност да стимулират Т-лимфоцитите (18).

Като последица от тази екстравазация на блокада, мононуклеарните клетки се натрупват в циркулацията. В допълнение, някои хематопоеични предшественици мо-

гат да бъдат освободени от костния мозък поради загуба на взаимодействия на VLA4-VCAM1 със стромалните клетки или променено самонасочване (19). Нетният резултат е лимфоцитоза след първата инжекция, която скоро достига стабилно плато. При В-лимфоцити се отчита покачване с над 3 пъти стойности преди третирането, а NK и Т-лимфоцити се покачат съответно 2 и 1,8 пъти, без да има промяна на съотношението CD4+/CD8+ (20). Броят на клетките намалява след 8 седмици от прекъсването на лечението и се връща към базовите нива около 16 седмици след това прекъсване (21).

Ролята на директно активиране на natalizumab чрез CD49d е изключена за всички видове клетки (22). В периферната циркулацията се натрупват потенциално активирани клетки, поради инхибирането на миграцията им. Това може да благоприятства повторната поява на заболяването след прекъсване на лечението, наблюдавано в приблизително $\frac{1}{3}$ от случаите (23). В някои случаи се наблюдава по-тежък рецидив в сравнение със състоянието на пациента преди лечението, описан като отскочен ефект (24) и може да бъде свързан с миграцията на автореактивни клетки Th1, Th17 или Th1/17, натрупани в циркулация по време на лечението с natalizumab (25).

Първоначалната употреба на natalizumab е главно като терапия от втора линия за пациенти, които са провели неефективен курс на лечение с интерферони и глатирамер ацетат. Tysabri® 300 mg се прилага чрез интравенозна инфузия веднъж на всеки 4 седмици. Налага се внимателно да се прецени продължаването на лечението при пациенти, които не показват терапевтична полза след 6 месеца (26).

След многократно интравенозно приложение на 300 mg natalizumab при пациенти с МС, средната стойност на максималната серумна концентрация е $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Средната стойност на минималната концентрация в стационарно състояние по време на приложение варира в диапазона $23 \mu\text{g/ml}$ до $29 \mu\text{g/ml}$, като очакваното време за достигане на това състояние е приблизително 24 седмици. Изчислената медиана на линейния клирънс за популацията е $6,21 \text{ ml/h}$, а изчислената медиана на полуживота е 26,8 дни. Установено е, че само телесното тегло, наличието на анти-natalizumab антитела и използваната във фаза 2 проучвания лекарствена форма повлияват фармакокинетиката на natalizumab. Клирънсът на natalizumab се повишава непропорционално спрямо телесното тегло, така че промяна от $\pm 43\%$ в телесното теглото води до промяна на клирънса само с 38% до 36% . Наличието на персистиращи анти-natalizumab антитела е довело до почти 2,54кратно повишаване на клирънса на natalizumab, отговарящо на намалената серумна концентрация на natalizumab, наблюдавана при пациенти с персистиращи анти-natalizumab антитела (26).

Natalizumab е одобрен за лечение на пациенти с ПРФ на МС. Медикаментът е показан е при пациенти на възраст от 18 до 59 години, с активна фаза на заболяването, при които се наблюдава агресивен ход на протичане и зачестяване на пристъпите, въпреки проведеното лечение с медикаменти от първа линия. Препоръчва се да не се прилага в комбинация с други медикаменти модифициращи хода на заболяването, поради риск от потенциални странични ефекти (1). Лекарството е познато под търговското наименование Tysabri® и се прилага в доза 300 mg интравенозно на всеки 4 седмици. След две години на лечение с медикаментът, продължаването му трябва да стане след преоценка за възможните ползи и рискове. Ако след проведен 6-месечен курс на лечение с natalizumab не се наблюдава терапевтичен ефект, също може да се

направи преценка за продължаване на терапията с този медикамент (26).

Някои от най-честите странични ефекти от терапията с natalizumab са умора, главоболие, депресия, ставни болки, уринарни и белодробни инфекции, абдоминален дискомфорт. В по-малък процент от случаите възникват реакции на свръхчувствителност. При някои пациенти се установяват хепатотоксичност, поради което пациентът е противопоказан при пациенти с данни за чернодробно заболяване. Най-тежкото усложнение на лечението е мултифокалната прогресивна левкоенцефалопатия (PML) (1). Това е демиелинизиращо заболяване предизвикващо се от вируса на John Cunningham (JCV), който е обичайно непатогенен полиомавирус, проявяващ се при пациенти с имунен дефицит (4). Заболяването настъпва поради нарушаване на Т-клетъчната имунна защита (грастично намаляване на Т-клетките) и предсрочно освобождаване на пре-В-клетки от костния мозък. Natalizumab повишава нивото на В-клетките в циркуляцията, които са носители на JCV. Намаленият брой на CD4 клетките, също има основна роля за възникване на заболяването. Клинично PML се проявява с когнитивен дефицит, прогресираща демения, зрителни увреди, централни парези (хемипарези или квадрипареза), координационни нарушения, афазия и количествени промени в съзнанието. При ЯМР се установяват обширни подкорови хиперинтензни лезии при T2 и хипоинтензни при T1 изобразяване. Диагнозата се поставя въз основа на анамнезата, данни от образните изследвания и позитивиране на JCV вирусна ДНК чрез полимеразно-верижна реакция (PCR) в ликвор. Мозъчната биопсия също може да се използва като средство за потвърждаване на диагнозата. За определяне на риска за възникване на PML е необходим скрининг за антитела към JCV преди започване на лечението. Препоръчва се ежегодно тестване на пациентите, защото годишно при 2% от населението настъпва сероконверсия в антигенния статус. При пациенти, които са позитивни за антитела спрямо JCV полиомавирус, след едногодишен или двугодишен курс на лечение с natalizumab трябва да се обмисли смяна на терапията с друг медикамент (1). Също така, при пациентите, носители на анти-JCV антитела, е възможно да се премине на т.нар. удължен интервал между прилагането на Tysabri®. При него инфузиите се прилагат на среден интервал от приблизително 6 седмици (вместо 4 седмици). Предполага се, че така се намалява значимо рискът от развитие на ПМЛ в сравнение с одобрения интервал на прилагане. Ако се използва удълженият интервал на прилагане, се изисква повишено внимание, защото ефикасността при използването на natalizumab не е установена и свързаното с него съотношение полза:риск понастоящем не е известно.

Нивата на анти-JCV антитела („индекс“) могат да диференцират PML риск при пациенти, лекувани с natalizumab с МС без предварителна анамнеза за имunosупресори. Изследванията показват, че по-ниският индекс е свързан с по-ниския PML риск, но клиничната полезност на индекса зависи отчасти от индекса стабилност във времето. STRATIFY-2 е наблюдаващо, лонгитудинално проучване, проведено в Съединените американски щати при пациенти с рецидивираща МС, получаващи natalizumab. При него се оценява стабилността в продължение на 4 години при пациенти, лекувани с natalizumab, без предварително използване на имunosупресори. Резултатите от проучването показват, че нивото на индекса на анти-JCV антитела остава стабилно във времето. Между 1,4% и 6,7% от пациентите сменят серостатуса от отрицателен към положителен всяка година. Между 0,9% и 3,6% от

пациентите са променили серостатуса от положителни към отрицателни всяка година. Оценката в проучването STRATIFY-2 показва, че при пациенти със стойности на изходния индекс $\leq 0,9$, кумулативните вероятности да останат на или под 0,9 и 1,5 индексните прагове са 80% за 4 години. Малка част от пациентите ($\leq 5\%$ годишно) са се променили от индекса $\leq 0,9$ към индекс $> 0,9$ или към индекс $> 1,5$. Тези резултати са в съответствие с данните от AFFIRM и STRATIFY-1 проучвания, които показват, че 96% -97% от пациентите които са били с отрицателен индекс в началото, са останали или отрицателни, или постоянно под праговете от 0,9 или 1,5 за 18 месеца.

Преди започване на лечение с този лекарствен продукт трябва да се разполага с наскоро проведено (обикновено в рамките на 3 месеца) МРТ изследване, което да служи като референтен критерий за пациента, и което да се повтаря най-малко всяка година. При пациенти с повишен риск от ПМЛ трябва да се обмислят по-чести ЯМР изследвания (напр. от 3 до 6 месеца) по съкратен протокол. В групата на пациентите с повишен риск от ПМЛ се включват пациенти, които са положителни за анти-JCV антитела и/или са провеждали лечение с този лекарствен продукт повече от 2 години и/или преди това са употребявали имunosупресори).

Настоящите данни предполагат, че рискът от ПМЛ е нисък при индекс, равен на или под 0,9, и нараства значително при стойности над 1,5 при пациенти.

Клиничните проучвания STRATIFY-1, AFFIRM и TYGRIS потвърждават ролята на три рисков фактори за появата на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, а именно: наличие на високо ниво на JCV антитела, дълготрайно лечение и прилагана преди това имunosупресивна терапия. Резултатите от тези клинични проучвания показват наличие на 212 потвърдени случаи на PML сред 99 571 пациенти лекувани с natalizumab. И при трите проучвания от 5896 пациенти се наблюдава наличие на анти-JCV антитела в около 54%. Най-голям риск за появата на PML се установява при пациенти получаващи терапия с медикамента продължаваща над 2 години. Също така, резултатите показват, че 34,5 % от пациентите, развили това усложнение след терапия с natalizumab, преди това са лекувани с един или повече имunosупресивни медикаменти (mitoxantrone, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide и mycophenolate mofetil) (31). Проучването STADA оценява безопасността и ефективността на терапията с natalizumab за 240 седмици при 1094 пациенти. То изчислява кумулативната честота на PML. Тя възлиза на 12,8 на 1000 пациенти, лекувани с медикамента (32). Друго проспективно проучване (STRATIFY-2) потвърждава, че честотата на пациентите с отрицателни JCV-антитела, развили левкоенцефалопатия е 1 на 1000 пациенти (33).

Клиничните изпитвания показват, че natalizumab притежава репродуктивна токсичност, поради което е необходимо прекратяване на приема при бременност. Тъй като медикаментът преминава в кърмата е препоръчително да се преустанови прилагането му по време на кърмене. Относно фертилитета предклиничните данни не показват рискове за хората въз основа на проведените експериментални изпитвания при животни (26).

Дискусия

Проведени са две рандомизирани двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания за оценка на безопасността и ефективността на лечението самостоятелно с natalizumab (AFFIRM) или в комбинация с интерферон b1-a (SENTINEL) при пациенти с ПРФ на МС. Основните цели

на двете проучвания са проследяване на честотата на клинични рецидиви за 1 година и вероятността за прогресия на инвалидизацията, продължаваща 12 седмици за период от 2 години (27, 28). При проучването AFFIRM не са били подходящи пациентите, които са имали прогресираща форма на МС, които са имали рецидиви в рамките на 50 дни от лечението, след започване на лечение или са лекувани с interferon b, глатирамер ацетат самостоятелно или в комбинация в продължение на 6 месеца. Една част от подходящите пациенти получават интравенозна инфузия с natalizumab, а друга част плацебо, в съотношение 2:1, на всеки 4 седмици в продължение общо на 116 седмици. В проучването SENTINEL пациентите са провели лечение с interferon b-1a поне 12 месеца или са имали поне 1 рецидив през предходната година въпреки проведеното лечение с interferon. Пациенти с прогресиращи форми на МС, които са претърпели рецидив в рамките на 50 дни преди прилагане на изследваното лекарство или са провели лечение с медикамент различен от interferon в рамките на 12 месеца преди това, не са включени в проучването (28). Резултатът от проучването AFFIRM показва намаление на инвалидизацията с 42% при пациентите получавали инфузия с natalizumab в сравнение с пациентите получавали плацебо, а прогресия на заболяването получават 17% от пациентите, лекувани с natalizumab в сравнение с 29% от пациентите, лекувани с плацебо.

При проучването AFFIRM се установява и редукция на клиничните рецидиви с 68% в сравнение с плацебо, като резултатът се запазва в продължение на около 2 години (29). В проучването SENTINEL се наблюдава, че лечението с natalizumab добавен към interferon b1-a, намалява прогресията на заболяването с 24% в сравнение със самостоятелно приложение на interferon b1-a (30). Комбинираната терапия с natalizumab и interferon води до намаление на честотата на клиничните рецидиви с около 54%, а самостоятелната терапия с interferon намалява честотата на рецидивите с 32%. И при двете проучвания се установява, че терапията с natalizumab, като монотерапия или в комбинация с interferon, води до значителна редукция на броя и обема на Т2 хиперинтензни лезии на ЯМР, с около 83% за период от две години (30).

Моноклоналните антитела увеличиха значително терапевтичните възможности в лечението на МС, но въпреки развитието на молекулярното инженерство на хуманизирани молекули, тези протеини запазват своята потенциална имуногенност. При 9% от пациентите, лекувани с natalizumab се откриват анти-NAT-антитела, а 6% придобиват имунитет към медикамента (5). Някои от пациентите, които изграждат имунитет към natalizumab могат да останат безсимптомни, а в друга част от случаите има риск от възникване на рецидиви на заболяването, поради намалената на ефективност на терапията. В тези случаи е необходимо провеждане на скрининг за анти-NAT-антитела или изследване модуляцията на CD49d за даден пациент (34). Измерването на лимфоцитозата също може да се разглежда като маркер за ефективност, но не отразява нивата на natalizumab и наличието на анти-NAT-антитела.

Персистиращи антинatalizumab антитела (положителният тест остава положителен поне 6 седмици) се развиват при приблизително 6% от пациентите. Антитела са установени еднократно при други 4% от пациентите. През 32-седмичното проучване DELIVER при пациенти с МС, които досега не са имали експозиция на natalizumab, персистиращи анти-natalizumab антитела са се развили при 1 участник (4%) от 26 участници, на които е приложен natalizumab подкожно. Има само един случай на ус-

тановени антитела сред други 5 участници (19%). През 60-седмичното проучване REFINE при пациенти с МС няма участници (136 участници), преминали от интравенозно приложение на natalizumab към подкожно приложение, при които да е имало установими ADA по време на проучването.

Ако след около 6-месечно лечение се подозира наличие на персистиращи антитела поради намалена ефикасност или поява на инфузионни реакции (втрисане, гагене, повръщане и зачервяване на лицето), те могат да се установят и докажат с повторен тест 6 седмици след първия положителен тест. Лечението трябва да се спре при пациенти, които са развили персистиращи антитела, тъй като ефикасността може да бъде намалена или честотата на свръхчувствителност и инфузионни реакции да бъде повишена

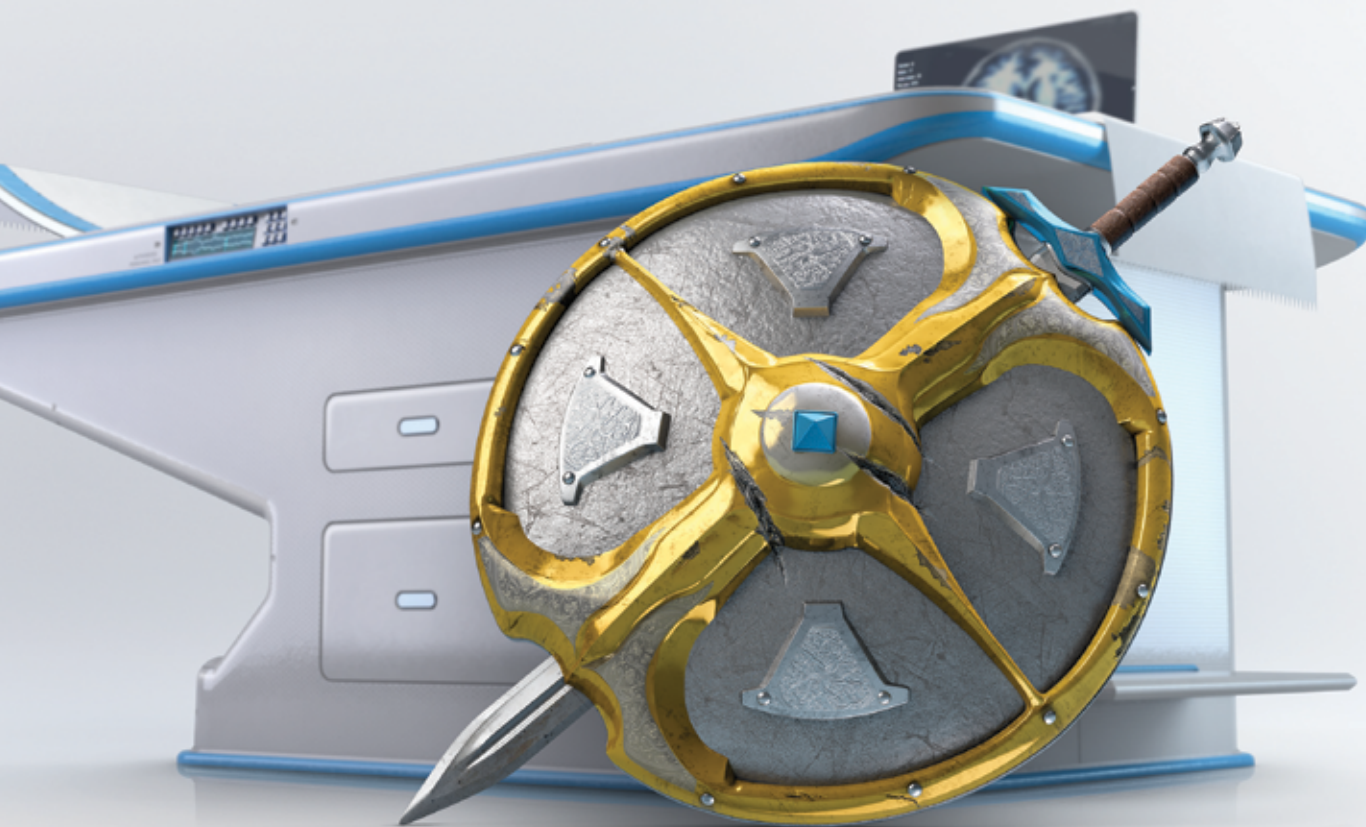
Според данни от имунологичното проучване на Stüve и колеги (35), natalizumab трябва да поддържа устойчива ефикасност дори след прекратяване на лечението. Известно е обаче, че спирането на терапията с MAT може да доведе дори до по-висока клинична и радиологична активност на заболяването. O'Connor и колеги (32) ретроспективно анализират голяма група от пациенти с ПРФ на МС от проучванията AFFIRM (5), SENTINEL (6) и GLANCE (36), които прекратяват доброволно дозиране на natalizumab. В този метаанализ са включени общо 1866 пациенти, като 544 пациенти, които не са получили алтернативно лекарство след спиране на natalizumab, получават рецидив на активността на МС с пик след 4-7 месеца. В проучването RESTORE (37) 7 от 41 пациенти са имали активност на МС по време на т.нар. период на „ваканция от лекарството“. Неотдавнашно многоцентрово проучване (38) е проведено при 124 пациенти с ПРФ на МС, които са достигнали клинична и рентгенологична ремисия след 24 курса на natalizumab. След отнемане на медикамента при 73 пациенти се установява четирикратно по-висока честота на годишния рецидив и по-висока рентгенологична активност. Освен това Iaffaldano и колеги (53) установяват, че положителните ефекти на natalizumab върху когнитивните функции са загубени при група от пациенти, преустановили приема на MAT за една година. В неотдавнашно проучване (54) се анализират два начина за спиране на natalizumab – незабавен и низходящ. Измерена е активността на заболяването през 12-месечен период на проследяване. Установено е, че процентът на рецидив е по-висок в групата с внезапно спиране на natalizumab, в сравнение с постепенно намаляващата група. Повечето от рецидивите са настъпили в рамките на три месеца след прекратяване на приема на natalizumab. Групата за незабавно прекратяване също показва значително по-голям брой нови Т2 лезии в рамките на 6-12 месеца след преустановения прием на MAT (54).

Заклучение

Natalizumab е общоприет като високоефективна терапия за МС. Показан е за лечение на пациенти с ПРФ на МС. Доказано е, че е ефективен при намаляване на клиничните рецидиви и предотвратяване на нова МРТ активност. Въпреки че обикновено се понася добре, natalizumab носи риск за животозастрашаващото състояние ПМЛ. Информаността за намаляване на риска и разработването на официална програма за мониторинг насърчават внимателното предписване на natalizumab, въпреки че рискът от ПМЛ не е напълно елиминиран. Бъдещата работа продължава в разработването на нови биомаркери, които могат по-добре да предскажат риска на индивиди от ПМЛ и допълнително да подобрят безопасността на natalizumab.

Библиография:

1. Миланов, И., Трайков, Л., Търнев, И. „Национален консенсус за диагностика и лечение на множествената склероза“, София, 15.03.2021 г.
2. Felecia M Hart, Jacquelyn Bainbridge. “Current and emerging treatment of multiple sclerosis”. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(6 Suppl):s159-70
3. доц. д-р Калина Дренска. „Множествена склероза - същност, коморбидност и влияние върху качеството на живот“, 2021 април
4. Yednock T.A., Cannon C., Fritz L.C., et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha 4 \beta 1$ integrin. *Nature*. 1992; 356:63–66. doi: 10.1038/356063a0
5. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E., et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354:899–910. doi: 10.1056/NEJMoa044397
6. Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A., et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354:911–923. doi: 10.1056/NEJMoa044396
7. Kleinschmidt-DeMasters B., Tyler K.L., Bkk-d N. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353:369–374. doi: 10.1056/NEJMoa051782
8. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha 4 \beta 1$ integrin. *Nature* 1992. 356: 63–66
9. Gowans JL, Knight EJ. The route of re-circulation of lymphocytes in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 159: 257–282. 1964
10. Osborn L, Hession C, Tizard R, et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 59: 1203–1211. 1989.
11. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 60: 577–584. 1990.
12. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. (2003) 348:15–23. 10.1056/NEJMoa020696
13. Mancuso R, Franciotta D, Rovaris M, et al. Effects of natalizumab on oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: a longitudinal study. *Mult Scler*. (2014) 20:1900–3. 10.1177/1352458514538111
14. Stuve O, Marra CM, Bar-Or A, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. (2006) 63:1383–7. 10.1001/archneur.63.10.1383
15. Dallari S, Franciotta D, Carluccio S, et al. Upregulation of integrin expression on monocytes in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuroimmunol*. (2015) 287:76–9. 10.1016/j.jneuroim.2015.08.010
16. Schneider-Hohendorf T, Rossaint J, Mohan H, et al. VLA-4 blockade promotes differential routes into human CNS involving PSGL-1 rolling of T cells and MCAM-adhesion of TH17 cells. *J Exp Med*. (2014) 211:1833–46. 10.1084/jem.20140540
17. del Pilar Martin M, Cravens PD, Winger R, et al. Decrease in the numbers of dendritic cells and CD4+ T cells in cerebral perivascular spaces due to natalizumab. *Arch Neurol*. (2008) 65:1596–603. 10.1001/archneur.65.12.noc80051
18. de Andres C, Teijeiro R, Alonso B, et al. Long-term decrease in VLA-4 expression and functional impairment of dendritic cells during natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. (2012) 7:e34103. 10.1371/journal.pone.0034103
19. Mattosio M, Nicholas R, Sormani MP, et al. Hematopoietic mobilization: potential biomarker of response to natalizumab in multiple sclerosis. *Neurology*. (2015) 84:1473–82. 10.1212/WNL.0000000000001454
20. Kaufmann M, Haase R, Proschmann U, et al. Real-world lab data in natalizumab treated multiple sclerosis patients up to 6 years long-term follow up. *Front Neurol*. (2018) 9:1071. 10.3389/fneur.2018.01071
21. Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G, et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurology*. (2017) 89:1584–93. 10.1212/WNL.0000000000004485
22. Mellergard J, Edstrom M, Jenmalm MC, et al. Increased B cell and cytotoxic NK cell proportions and increased T cell responsiveness in blood of natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *PLoS One*. (2013) 8:e81685. 10.1371/journal.pone.0081685
23. Fox RJ, Cree BA, De Seze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. (2014) 82:1491–8. 10.1212/WNL.0000000000000355
24. Gonzalez-Suarez I, Rodriguez de Antonio L, Orviz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after Natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav*. (2017) 7:e00671. 10.1002/brb3.671
25. van Langelaar J, van der Vuurst de Vries RM, Janssen M, et al. T helper 17.1 cells associate with multiple sclerosis disease activity: perspectives for early intervention. *Brain*. (2018) 141:1334–49. 10.1093/brain/awy069
26. Кратка характеристика на лекарствения продукт 31-32, 24.
27. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2; 354(9):899-910.
28. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2; 354(9):911-23.
29. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11. doi: 10.1212/wnl.46.4.907. PMID: 8780061.
30. Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(2):259-268. doi:10.2147/tcrm.2007.3.2.259
31. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C, Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 17; 366(20):1870-80.
32. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, Hauswirth K, Cristiano LM, Forrestal F, Duda P. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 2014 Jul 1; 83(1):78-86.
33. Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-JCV Antibody prevalence in patients with relapsing multiple sclerosis receiving or considering treatment with natalizumab: baseline results of STRATIFY-2 (S41.002) *Neurology*. 2012;78(1 Supplement):S41.002.
34. Vennegoor A, Rispens T, Strijbis EM, Seewann A, Uitdehaag BM, Balk LJ, Barkhof F, Polman CH, Wolbink G, Killestein J, Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr; 19(5):593-600.
35. Stüve O., Marra C.M., Jerome K.R, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann. Neurol*. 2006;59:743-747. doi: 10.1002/ana.20858.
36. Goodman A.D., Rossman H., Bar-Or A., et al. GLANCE: Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009;72:806–812. doi: 10.1212/01.wnl.0000343880.13764.69.
37. EMA Confirms Recommendations to Minimise Risk of Brain Infection PML with Tysabri. [(accessed on 16 February 2017)]; Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/02/WC500202389.pdf.
38. Clerico M., Schiavetti I., De Mercanti S.F., Piazza F., et al. Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis After 24 Doses of Natalizumab: Evidence From an Italian Spontaneous, Prospective, and Observational Study (the TY-STOP Study) *JAMA Neurol*. 2014;71:954–960. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1200.
39. Iaffaldano P., Viterbo R.G., Trojano M. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *J. Neurol*. 2016;263:1620–1625. doi: 10.1007/s00415-016-8177-1
40. Weinstock-Guttman B., Hagemeyer J., Kavak K.S., et al. Randomised natalizumab discontinuation study: Taper protocol may prevent disease reactivation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016;87:937–943. doi: 10.1136/jnnp-2015-312221.



КЛИНИЧНО ДОКАЗАН

В БОРБАТА СРЕЩУ ПРМС^{1,2}

ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВИСОКО АКТИВНА ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА (ПРМС)

ЛЕКУВАЙТЕ СЪС СИЛАТА И ОПИТА НА TYSABRI®

TYS-advert-EWO-BG-172

References: 1. TYSABRI Summary of Product Characteristics, Biogen Idec. July 2013. 2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):899-910.

Лекарствен продукт.
По лекарско предписание.
Преди употреба прочетете листовката.
КХП: EU/1/06/346/001

Информация, относно това как Евофарма събира, обработва и съхранява лични данни може да получите тук: <https://www.ewopharma.bg/politika-za-poveritelnost/>



За допълнителна информация:
Представителство Евофарма
1618 София, ул. „Пирински проход“ 24,
Тел.: (02) 962 12 00, Факс: (02) 868 39 68
info@ewopharma.bg, www.ewopharma.bg

ИАЛ-15220/25.03.2021

**ВЕДНЪЖ НА
4 СЕДМИЦИ
300mg IV**

TYSABRI®
(natalizumab)



Ocrelizumab при пациенти с множествена склероза

Станислава Гуленова, Красимир Генов, Надка Самарджиева

Клиника по неврология, Втора МБАЛ – София

Резюме: Множествената склероза е аутоимунно заболяване. Генетичното предразположение в комбинация с фактори на околната среда довежда до каскада от имунни отговори и нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. Настъпва възпалителна демиелинизация на бялото мозъчно вещество в централната нервна система (1, 2). Главно участие вземат Т- и В-лимфоцитите и макрофагите (3). В-клетките играят централна роля в патогенезата при множествена склероза (МС), като участват в активирането на провъзпалителни Т-клетки, секрецията на провъзпалителни цитокини и производството на автоантитела, насочени срещу миелина. Следователно включването на изчерпващи В-клетките моноклонални антитела като терапия за аутоимунни заболявания, включително МС, представлява различен научен подход за лечение (5). Забавяне на прогресията на заболяването, както и намаляване на инвалидизацията на пациентите в дългосрочен план, са най-важните цели на лечението.

Ключови думи: ППМС, моноклонални антитела, ocrelizumab

Въведение

Моноклоналните антитела са насочени към определени клетки в тялото – тип имунни клетки, наречени CD20 положителни В-лимфоцити, които играят ключова роля в заболяването (5, 6). Ocrelizumab е терапевтично хуманизирано моноклонално антитяло. Одобрен е от FDA за лечение на рецидивиращи или първично прогресиращи форми на множествена склероза (PPMS) при възрастни (включително клинично изолиран синдром, рецидивиращо ремитентно заболяване (RRMS) и активно вторично прогресиращо заболяване – SPMS) (7). В Европейския съюз Ocrevus е одобрен за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), с активно заболяване, определено на базата на клинични или образно-диагностични характеристики, както и за лечение на възрастни пациенти с ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС) по отношение на продължителност на заболяването и ниво на

инвалидизиране, и с образно-диагностични характеристики на възпалителна активност. Ранното започване на лечение с ocrelizumab може значително да контролира прогресията на заболяването, което да даде възможност на хората с МС да поддържат мобилността и да се ограничат уврежданията им (8).

Окрелизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, което е проектирано да насочва CD20 позитивни В-клетки. Тези бели кръвни клетки играят роля при множествена склероза, като атакуват миелиновите обвивки на нервните в главния и гръбначния мозък, причинявайки възпаление и увреждане (4). Насочвайки се към В-клетките, ocrelizumab помага за намаляване на тяхната активност и по този начин облекчава симптомите или забавя влошаването на заболяването (9). Терапията с ocrelizumab се провежда под наблюдение на опитен медицински специалист с достъп до подходяща медицинска апаратура за менажиране на възможните

При пристъпни форми на множествена склероза
Когато има нужда от
високоефективна терапия...



CREVUS
CETA

Първата и единствена терапия,
одобрена едновременно за **ПМС** и **ППМС**

OCREVUS® е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), с активно заболяване, определено на базата на клинични или образно-диагностични характеристики.

OCREVUS® е показан за лечение на възрастни пациенти с ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС) по отношение на продължителност на заболяването и ниво на инвалидизиране, и с образно-диагностични характеристики на възпалителна активност.

Научете повече на www.rochemd.bg

За пълна информация относно този лекарствен продукт, моля направете справка с Кратката характеристика на продукта:

▼ Този информация продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. От медицински специалисти се изисква да съобщават всяка подозрително нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Итальянската агенция по лекарствата уи. „Доман Граве“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Рш България ЕОД на тел. 359 2 818 44 44, факс: +359 2 8591199, гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), е-

[†]interferon beta-1a 44mg 3 пъти седмично приложен

[†]Началната доза 600 mg се прилага като две отделни интравенозни инфузии; първоначално като инфузия на 300 mg, последвана 2 седмици по-късно от втора инфузия на 300 mg. Последващите дози Oscevus се прилагат след това като еднородна интравенозна инфузия на 600 mg през 6 месеца.

References: 1. Окрівцус КХП. 2. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376(3):221-234. 3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis (Supplementary appendix). N Engl J Med 2017;376(3):e1-e8.

M-BG-00000569 Уведомление към ИАЛ- 46239/28.09.2021

Лекарствен продукт по лекарско предписание за възрастни пациенти. Окревус КХП от 09.04.2020 г.

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

Рoш 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), e-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com

OCREVUS®
ocrelizumab



алергични инфузионни реакции. За намаляване на честотата и тежестта на евентуалните нежелани реакции се провежда премедикация със 100 мг метилпреднизолон (или еквивалентен кортикостероид), прилаган интравенозно 30 минути преди всяка инфузия на ocrelizumab. Допълнителното включване на антихистамин (например дифенхидрамин) и добавянето на антипиретик (например ацетаминофен) също влизат в съображение. Ocrelizumab се прилага веднъж на шест месеца чрез интравенозна (IV) инфузия с начална доза от 300 мг, последвана 2 седмици по-късно от втора инфузия от 300 мг (300 мг от това лекарство се разрежда в 250 мл 0,9% натриев хлорид); и поддържаща доза: 600 мг на всеки 6 месеца последващи инфузии (600 мг от лекарството в 500 мл 0,9% натриев хлорид). Профилът на безопасност на ocrelizumab остава непроменен при съкращаването на времето за инфузия на до 2 часа – резултат от рандомизираното, двойно-сляпо подпроучване ENSEMBLE PLUS. Това може да намали общото време на болничния престой и тежестта върху пациентите и персонала, което е от особено значение в светлината на настоящата пандемия (10).

Лечението с ocrelizumab осигурява постоянна полза в продължение на една година при пациенти, които наскоро са били диагностицирани с RRMS и не са получавали предишно модифициращо заболяването лечение (DMT) според междинен анализ на отворено проучване фаза IIIb ENSEMBLE*. След 48 седмици 85% от пациентите, лекувани с ocrelizumab, не са показали данни за болестна активност (NEDA; няма рецидиви, влошаване на увреждането или нови/увеличаващи се мозъчни лезии с предварително определено повторно изобразяване на ЯМР на 8 седмици). Средната годишна честота на рецидив при всички пациенти е много ниска (0,005), средната промяна в оценката на скалата за разширена инвалидност (EDSS) спрямо изходното ниво значително се подобрява (8).

Проучванията показват, че ocrelizumab е по-ефективен от интерферон β-1а за намаляване на броя на рецидивите при пациенти с рецидивиращи форми на множествена склероза (3, 9). Тези резултати са потвърдени в две проучвания фаза III (OPERA I и II), които

сравняват ефикасността на ocrelizumab с интерферон бета-1а при пациенти с рецидивираща МС и показват намалена годишна честота на рецидиви (46% при OPERA I и 47% при OPERA II), както и по-малък брой лезии, усилени с гадолиний при сканиране с магнитен резонанс (ЯМР) (94% при OPERA I и 95% при OPERA II). Ocrelizumab е първото лекарство, което намалява нивата на клинична и MRI доказана прогресия при пациенти с първична прогресивна МС (PPMS) (11, 3).

Ефектът на ocrelizumab е изследван и в голямо рандомизирано, плацебо-контролирано многоцентрово проучване фаза II при пациенти с рецидивиращо ремитираща болест. В сравнение с плацебо две дози ocrelizumab (600 и 2000 мг на ден 1 и 15) показват изразен ефект върху активността на заболяването, наблюдавана при магнитно-резонансната томография (ЯМР) като лезии, усилени с гадолиний (89% и 96% относително намаление, и двата $p < 0,001$) и имат значителен ефект при рецидиви. При изследователските анализи и двете дози ocrelizumab имат по-добър ефект върху лезии, усилени с гадолиний, отколкото интрамускулно интерферон бета-1а, който се използва като референтно рамо (4)*.

Заклучение

Ocrelizumab е нова високоефективна терапия, модифицираща болестта за RMS, която е по-результатна от интерферон β-1а. Той предлага удобен режим на лечение на всеки 6 месеца, без да е необходимо рутинно наблюдение (15). С бързо нарастващ опит в реалния свят и повече от 200 000 души, лекувани в световен мащаб, ocrelizumab е първата и единствена одобрена терапия за рецидивираща МС (RMS); включително RRMS и активна или рецидивираща вторично прогресивна МС (SPMS), в допълнение към клинично изолиран синдром (CIS) в САЩ и PPMS (8). Ocrelizumab е одобрен в 95 страни в Северна Америка, Южна Америка, Близкия изток, Източна Европа, както и в Австралия, Швейцария, Обединеното кралство и Европейския съюз (ЕС).

**Статията съдържа и off-label информация, изложено е мнението на авторите и не ангажира трети страни.*

Библиография:

1. Неврология, под редакцията на проф. д-р И.Миланов, дмн, Медицина и Физкултура.
2. Неврологичен консенсус по МС – 2019.
3. Кратка характеристика на продукта.
4. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy – Patricia Mulero, Luciana Midaglia, and Xavier Montalban Published online 2018 May 10.
5. Huan Shin Ng, Constanza Luzon Rosenbult, Helen Tremlett. Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis; a systematic review. Expert opinion of Drug Safety, vol. 19, Issue 9, Pages 1069-1094.
6. Информация за продукта <https://www.gene.com/media/product-information/ocrevus>
7. New data for Roche's OCREVUS (ocrelizumab) reinforce significant benefit on slowing disease progression in relapsing and primary progressive multiple sclerosis <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-04-16.htm>
8. Lori Mayer, Ludwig Kappos, Michael K. Racke, Kottil Rammohan et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II and ORATORIO studies. Multiple Sclerosis and Related Disorders, vol. 30, May 2019, Pages 236-243.
9. https://www.gene.com/download/pdf/ocrevus_prescribing.pdf
10. Ocrelizumab shorter infusion – Primary results from the ENSEMBLE PLUS substudy in patients with MS – View ORCID Profile Hans-Peter Hartung <https://nn.neurology.org/content/77/5/e807>
11. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies Lori Mayer 1, Ludwig Kappos 2, Michael K Racke 3, Kottil Rammohan 4, Anthony Traboulsee 5, Stephen L Hauser 6, Laura Julian 7, Harold Köndgen 8, Carrie Li 8, Julie Napieralski 8, Hanzhe Zheng 7, Jerry S Wolinsky 9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844611/>
12. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis Benjamin Turner 1, Bruce A C Cree 2, Ludwig Kappos 3, Xavier Montalban 4 5, Caroline Papeix 6, Jerry S Wolinsky 7, Regine Buffels 8, Damian Fiore 9, Hideki Garren 9, Jian Han 9, Stephen L Hauser 2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30820738/>
13. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis Frederik Barkhof 1, Ludwig Kappos 2, Jerry S Wolinsky 2, David K B Li 2, Amit Bar-Or 2, Hans-Peter Hartung 2, Shibeshih Belachew 2, Jian Han 2, Laura Julian 2, Annette Sauter 2, Julie Napieralski 2, Harold Koendgen 2, Stephen L Hauser 2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31484710/>
14. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects Per Soelberg Sorensen 1, Morten Blinkenberg 2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26788130/>
15. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis Yahiya Y Syed 1 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171504/>



Duloxetine в лечението на невропатната болка при диабетна невропатия

Румяна Димова

Катедра по ендокринология, МУ – София

Диабетната невропатия е най-честото хронично усложнение на захарния диабет. Тя обхваща хетерогенна група от състояния, които засягат различни части на нервната система и се манифестира с голямо разнообразие от клинични симптоми в зависимост от вида на засегнатите нервни влакна. Диагнозата диабетна невропатия се поставя след изключване на друга причина за невропатно засягане при пациенти със захарен диабет и дори в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс. До 50% от случаите могат да бъдат асимптоматични (1).

Според препоръките на Американската диабетна асоциация диабетната невропатия се класифицира както следва:

1. Дифузна невропатия:
 - 1.1. Сензорна полиневропатия;
 - 1.2. Автономна невропатия;
2. Мононевропатия;
3. Радикалопатия (1).

Особен интерес представлява болковата форма на диабетната сензорна полиневропатия, тъй като тя е терапевтично предизвикателство и води до намаляване на качеството на живот и инвалидизация на пациентите със захарен диабет. Данните показват наличие на болкова форма на диабетна невропатия дори при състоянията на предиабет с установена честота от 10 до 30% (2-4) и при наличие на метаболитен синдром (5).

Невропатната болка е израз на засягането на малките нервни влакна и може да бъде първият клиничен симптом, който е причината пациентът да потърси лекарска помощ. Честотата му достига 25% при пациентите със захарен диабет и наличие на диабетна сензорна полиневропатия (6-8). Характерно за невропатния болков синдром е, че болката е пареща, пронизваща, стрелкаща; придружена с парестезии, изтръпване; изясняваща се в различни комбинации от симптоми и обичайно се влошава през нощта. Невропатната болка може да се съчетава и с повишена реактивност към болкови стимули (хипералгезия), както и болка, предизвикана от допир, например с чорапи, обувки и спално бельо (алодиния). Наличието на невропатна болка може да доведе до невъзможност за изпълняване на ежедневните дейности, инвалидизиране, психосоциални увреждания, както и влошаване на качеството на живот като цяло (9-11).

Терапевтична стратегия за лечение на невропатна болка при диабетна невропатия

Акцент в грижата за пациентите със сензорна полиневропатия е лечението на невропатната болка. Няма убедителни доказателства в подкрепа на ролята на гликемичния контрол или промяната в стила на живот по отношение на повлияване на невропатната болка при захарен диабет или предиабет (12, 13).

Лечението на болковия синдром при диабетна невропатия е истинско предизвикателство пред ендокринолога и невролога. Алфа-липоевата киселина като

единственото доказано ефективно патогенетично средство в лечението на диабетната невропатия, приложена интравенозно за период над 3 седмици в доза 600 мг дневно, има благоприятен ефект върху болковия синдром при диабетна полиневропатия (14). Предвид голямата хетерогенност и вариации в дизайна на наличните интервенционални проучвания на този етап Агенцията за контрол на храните и лекарствата на САЩ (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA) не препоръчват употребата на алфа-липоева киселина за лечение на болковата форма на диабетна невропатия.

Към настоящия момент са утвърдени голям брой симптоматични медикаменти, които обаче рядко повлияват ефективно болковата симптоматика, като е явна необходимостта от дългосрочни „head-to-head“ проучвания, които допълнително да категоризират и индивидуализират избора на един или комбинация от медикаменти (15). При лечението на болковата форма

на диабетната невропатия следва да се спазва следният алгоритъм: индивидуален подбор на оптимален ефективен медикамент при всеки пациент, с внимателно постепенно покачване на дозата на базата на баланса ефективност/странични ефекти; липсата на ефект следва да бъде оценена за период от 2-4 седмици; комбинацията от аналгетични средства вероятно би имала полза; трябва да се имат предвид вероятни лекарствени взаимодействия, тъй като повечето пациенти със захарен диабет приемат няколко медикамента (16).

На таблица 1 са представени наличните препоръки за лечение на болковия синдром при диабетна невропатия (1, 15).

Според препоръките на Американската диабетна асоциация се препоръчва следният терапевтичен подход (фигура 1):

1. Първо средство на избор за лечение на невропатна болка при захарен диабет са duloxetine или pregabalin,



Фигура 1. Алгоритъм за лечение на невропатна болка при пациенти със захарен диабет и диабетна невропатия (адаптирано по Pop-Busui R, et al. 2017)

Групи медикаменти	AAN 2011 г.	NICE 2013 г.	EFNS 2010 г.	NeuPSIG IASP 2015 г.	ADA 2017 г.
антидепресанти					
трициклически антидепресанти Amitriptyline Nortriptyline Desipramine Imipramine	втора линия	първа линия	първа линия	първа линия	втора линия
инхибитори на обратното захващане на серотонин и нореpineфрин (SNRIs) Duloxetine* Venlafaxine	втора линия	първа линия	първа линия	първа линия	първа линия
антиконвулсанти					
аналоги на гама-аминомаслена киселина Gabapentin Pregabalin *	първа линия	първа линия	първа линия	първа линия	втора линия
опиоидни аналгетици					
Tramadol Tapentadol Capsaicin 0.075% крем	втора линия	втора линия	втора линия	втора линия	

AAN – Американска академия по неврология; ADA – Американска диабетна асоциация; EFNS – Европейска федерация на неврологичните дружества; NeuPSIG IASP – Група със специален интерес към невропатната болка към Международната асоциация за изучаване на болката; NICE – Национален институт за здравеопазване и високо клинично качество.

* Pregabalin и Duloxetine – одобрени от FDA за лечение на болкова форма на диабетна невропатия

Таблица 1. Препоръки за лечение на болкова форма на диабетна невропатия (източник: Pop-Busui et al., 2017; Javed et al., 2015)

Проучване	Проследяване	Участници	Сравнявани групи	Резултати
Tesfaye S, et al. (22)	8 седмици	173 170	1) Duloxetine 120 mg или pregabalin 600 mg 2) Duloxetine 60mg + pregabalin 300 mg	BPI * Няма разлика
Tesfaye S, et al. (22)	8 седмици	401 403	1) Duloxetine 60 mg 2) Pregabalin 300 mg	Duloxetine превъзхожда pregabalin
HMAW (23)	12 седмици	112 109 115	1) Duloxetine 60 mg еднократно 2) Duloxetine 60 mg двукратно 3) Плацебо	24 ч. оценка на интензитета на болката Duloxetine в двата дозови режима 60 mg и 120 mg дневно превъзхожда плацебо
Goldstein DJ, et al. (25)	12 седмици	115 114 113 115	1) Duloxetine 20 mg еднократно 2) Duloxetine 60 mg еднократно 3) Duloxetine 60 mg двукратно 4) Плацебо	24 ч. оценка на интензитета на болката Duloxetine в двата дозови режима 60 mg и 120 mg дневно превъзхожда плацебо
Wernicke JF, et al. (26)	12 седмици	114 112 108	1) Duloxetine 60 mg еднократно 2) Duloxetine 60 mg двукратно 3) Плацебо	Седмична оценка на интензитета на болката Duloxetine в двата дозови режима 60 mg и 120 mg дневно превъзхожда плацебо
Raskin J, et al. (27) (отворено проучване за безопасност, вторична крайна цел – ефективност)	28 седмици	115 334	1) Duloxetine 120 mg еднократно 2) Duloxetine 120 mg двукратно	BPI * ; CGI-S ** Подобрение от duloxetine в двата дозови режима 60 mg и 120 mg дневно
Raskin, et al. (28)	12 седмици	116 116 116	1) Duloxetine 60 mg еднократно 2) Duloxetine 60 mg двукратно 3) Плацебо	Седмична оценка на интензитета на болката
Gao, et al. (29)	12 седмици	общо 215	1) Duloxetine 60 mg еднократно 2) Duloxetine 120 mg еднократно 3) Плацебо	BPI*; 24 ч. оценка на интензитета на болката Подобрение от duloxetine в двата дозови режима 60 mg и 120 mg дневно на 4-та седмица, без ефект на 8-ма и 12-та седмица
Yasuda, et al. (30)	12 седмици	75 75 150	1) Duloxetine 40 mg еднократно 2) Duloxetine 60 mg еднократно 3) Плацебо	Седмична оценка на интензитета на болката Подобрение от duloxetine в двата дозови режима 40 mg и 60 mg дневно
Boyle J, et al. (31)	1 седмица 2 седмици 2 седмици	28	Плацебо Duloxetine 60 mg еднократно Duloxetine 120 mg двукратно	BPI * Подобрение от duloxetine в двата дозови режима 60 mg и 120 mg дневно
Rowbotham, et al. (32)	8 седмици	51 57	1) Duloxetine 60 mg еднократно 2) Плацебо	Седмична оценка на интензитета на болката Duloxetine превъзхожда плацебо
Tanenbergh RJ, et al. (33)	12 седмици	138 134	1) Duloxetine 60 mg еднократно 2) Pregabalin 150 mg (3x50 mg / 2x75 mg)	Седмична оценка на интензитета на болката Duloxetine превъзхожда pregabalin

*BPI – Brief Pain Inventory; ** Clinical Global Impression of Severity scale

Таблица 2. Двойно-слепи рандомизирани клинични проучвания за duloxetine като терапевтично средство за лечение на болкова форма на диабетна невропатия

като и двата медикамента са одобрени от (FDA) за употреба при пациенти със захарен диабет и болкова форма на диабетна невропатия. Габапентин също може да се използва като първо ефективно средство на избор, въпреки липсата на одобрение от FDA за тази индикация и след индивидуална преценка за съпътстващите заболявания и потенциалните лекарствени взаимодействия.

2. Трициклическите антидепресанти (не са одобрени от FDA) също са ефективни средства за лечение на невропатна болка при захарен диабет, но трябва да се използват, като се има предвид повишеният риск от странични ефекти.

3. Използването на опиати, включително tapentadol и tramadol (не са одобрени от FDA), не се препоръчва като първо или второ средство на избор за лечение на болкова форма на диабетна невропатия предвид високия риск от пристрастяване и други усложнения (1).

Единствените медикаменти, които имат одобрено показание за лечение на невропатна болка при захарен диабет, са duloxetine и pregabalin.

Duloxetine в лечението на невропатната болка

Duloxetine е антидепресант от групата на инхибиторите на обратното захващане на серотонин и нореpineфрин (SNRIs). Duloxetine е сравнително балансиран и мощен инхибитор на обратното захващане на невротрансмитерите серотонин и нореpineфрин, със

слаб афинитет към транспортера на допамин и незначителен афинитет към повече от 60 рецептора за невротрансмитери, включително мускаринов, хистаминов, опиоиден, глутамат и GABA рецептори; както и натриеви, калиеви и калциеви канали (17).

Duloxetine има бърза абсорбция, достигайки максимални плазмени концентрации приблизително 6 часа след приложението, и се съдържа в стабилно състояние в кръвообращението в рамките на 3 дни (18). При пациенти с чернодробно увреждане се наблюдава намалена способност за метаболизиране и елиминиране на duloxetine, поради което не се препоръчва приема му при пациенти с чернодробна недостатъчност (18, 19). По отношение на бъбречната функция не се изисква коригиране на дозата на duloxetine при леко до умерено бъбречно увреждане, като приложението следва да се преустанови при гломерулна филтрация <30 ml/min/1.73 m² (19). Примът на duloxetine в комбинация със SSRIs увеличава риска от серотонинов синдром и трябва да се избягва, особено комбинацията му с MAO инхибитори или tramadol (19).

Серотонин и нореpineфрин участват в модулирането на болката чрез низходящи инхибиторни пътища в мозъка и гръбначния мозък. Данните от проведените многоцентрови рандомизирани клинични проучвания показват, че duloxetine в дози 60 mg и 120 mg дневно е ефективен при лечение на болков синдром, свързан с диабетна невропатия, въпреки че при някои от тези

проучвания се наблюдава голям процент на участници, незавършили проучването (20-33) (таблица 2). Duloxetine показва ефективност по отношение на повлияване на невропатната болка при диабетна невропатия спрямо плацебо във всички проучвания, като благоприятният ефект се проявява в доза над 40 mg и е сходен в двата дозови режима 60 mg и 120 mg дневно. NNT за duloxetine 60 mg дневно за намаляване на интензитета на болката с 50% е 5.0 (95% CI 4.0-7.0) (34). При директно сравняване на аналгетичната ефективност на duloxetine върху болковия синдром спрямо други симптоматични средства се установява сходна (31) или дори по-висока (22, 33) ефективност в сравнение с тази на amitriptyline и pregabalin. Данните показват също, че duloxetine води до подобряване на качество на живот при пациентите с диабетна невропатия (26). В проучванията с дългосрочно проследяване се отчита леко покачване на гликирания хемоглобин при пациентите със захарен диабет, лекувани с duloxetine, в сравнение с плацебо (35). Страничните

реакции от duloxetine са по-тежки при възрастни хора, но могат да бъдат значително намалени с прилагане на по-ниски дози и постепенно титриране на дозата, като се стартира от начална доза 20-30 mg дневно. Честите странични ефекти на duloxetine включват: загене, сомнолентност, световъртеж, умора, безсъние, главоболие, сухота в устата, анорексия, диспепсия, констипация, диария, изпотяване, намалено либидо. Тежките странични ефекти включват: синдром на Stevens-Johnson, хепатотоксичност, хипертонична криза, гастроинтестинална хеморагия, делириум, миокарден инфаркт, сърдечна аритмия, глаукома, суицидизъм, манично състояние при пациенти с биполарно разстройство, припадъци, тежка хипонатриемия, костни фрактури, серотонинов синдром, невролептичен малигнен синдром (21). В обобщение, големите рандомизирани проучвания показват висока ефективност и безопасност на duloxetine при приложението му за лечение на болкова форма на диабетна невропатия.

Библиография:

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 136-154.
2. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1448-1453.
3. Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2014; 37: 2643-2646.
4. Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1141-1146.
5. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, et al.; Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care* 2016; 39: 801-807.
6. Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976-982.
7. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1518-1522.
8. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009; 10: 393-400.
9. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care* 2005; 28: 2378-2383.
10. Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H. Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications: an overview. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Suppl. 1): S13-S18.
11. Vinik E, Silva MP, Vinik AI. Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 97-109, viii.
12. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1294-1299.
13. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002; 19: 870-873.
14. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup S, Perkins B, Baconja M, Vinik A, Boulton A, on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 629-38.
15. Javed S, Alam U, Malik RA. Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer; 12 (1-2): 63-83.
16. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev*. 2011; 7 (3): 208-20.
17. Wong DT, Bymaster FP. Dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor class of anti-depressants-potential for greater efficacy or just hype? *Prog Drug Res* 2002; 58: 169-222.
18. Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin Ther*. 2005; 27 (8): 1126-43.
19. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50 (5): 281-94.
20. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173.
21. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 639-649.
22. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The „COMBO-DN study“-a multinational, randomized, double-blind, parallel group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013; 154: 2616-2625.
23. Quilici S, Chancellor J, L'othgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9:6.
24. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics* 2004; 45: 17-28.
25. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118.
26. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420.
27. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med* 2006; 7: 373-385.
28. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005; 6: 346-56.
29. Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123: 3184-92.
30. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig*. 2011; 2: 132-9.
31. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2451-8.
32. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, et al. Efficacy and safety of the α 2 neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012 Apr; 153 (4): 862-868.
33. Tanenberg RJ, Clemow DB, Giaconia JM, Risser RC. Duloxetine compared with pregabalin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with suboptimal pain response to gabapentin and treated with or without antidepressants: a post hoc analysis. *Pain Pract*. 2014; 14 (7): 640-8.
34. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 (1): CD007115.
35. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007; 30: 21-26.

Dulodet®

duloxetine

По-лесно е в дует!



Терапевтични показания:

-  Лечение на голямо депресивно разстройство
-  Лечение на диабетна периферна невропатна болка
-  Лечение на генерализирано тревожно разстройство



Лекарствен продукт по лекарско предписание.

Моля, преди да предпишете Dulodet®, прочетете кратката характеристика на продукта (КХП).
Дата на последно одобрена КХП – 19.02.2021. BG 21 DUL 002 PA; ИАЛ-12570/11.03.2021

Търговско представителство ЕГИС Фармасютикълс
София 1113, ул. Александър Жендов 6, ет. 6
тел.: 02/ 987 60 40, www.egis.bg





Луитјев за овладяване на постпрандиалните хипергликемии при пациенти с тип 1 и тип 2 захарен диабет

Цветелина Тотомирова, Мила Арnaudова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, ВМА – София

Въпреки напредъка в лечението на захарния диабет постигането на гликемични цели остава значимо и често пъти недостижимо предизвикателство. За да се постигне оптимално постпрандиално повлияване на глюкозния контрол, идеалният прандиален инсулин трябва да има абсорбция, съвпадаща с резорбцията на въглехидратите. Бързодействащите инсулинови аналози (като инсулин lispro, aspart и glulisine) са разработени с оглед постигане на по-бърза абсорбция и на по-бързо начало на инсулиново действие в сравнение с обикновения човешки инсулин. Въпреки тези подобрения те не са достатъчно бързи, за да съответстват на абсорбцията на въглехидратите, което ограничава тяхната ефикасност при контролиране на постпрандиалните гликемии. Ултрабързият lispro инсулин (URLi, с търговско име Луитјев) е нова формула за ултрабързо действие, разработена, за да

съответства по-точно на физиологичната секреция на инсулина, с цел подобряване на постпрандиалния гликемичен контрол. Проучванията на ефективността и безопасността му показват оптимално повлияване на постпрандиалните гликемии при тип 1 и тип 2 захарен диабет.

Въпреки напредъка в лечението на захарния диабет постигането на гликемични цели остава значимо и често пъти недостижимо предизвикателство. Само 30% от пациентите с тип 2 захарен диабет постигат стойности на HbA1c под 7,0% (1). Този процент не показва тенденция за подобрене през последните години.

Гликираният хемоглобин (HbA1c) е мярка за цялостната експозиция на глюкоза и е предиктор за усложненията, свързани със заболяването. HbA1c представлява интегрален показател, зависещ както от

глицемиите на гладно, така и от постпрандиалните глицемии. За да се достигнат HbA1c целите и двете – и хиперглицемиите на гладно, и след хранене, трябва да бъдат добре контролирани. Същевременно колкото гликираният хемоглобин доближава желаните таргети, относителният принос на постпрандиалните глицемии за общия глицемичен контрол се увеличава (2). За да се постигне оптимално постпрандиално повлияване на глюкозния контрол, идеалният прандиален инсулин трябва да има абсорбция, съвпадаща с резорбцията на въглехидратите, т.е. трябва да демонстрира по-бързо усвояване, по-бързо начало на действие и по-кратка продължителност на действие в сравнение с настоящите използвани бързи инсулини.

Бързодействащите инсулинови аналози (като инсулин lispro, aspart и glulisine) са разработени с оглед постигане на по-бърза абсорбция и на по-бързо начало на инсулиново действие в сравнение с обикновения човешки инсулин. Въпреки тези подобрения те не са достатъчно бързи, за да съответстват на абсорбцията на въглехидратите, което ограничава тяхната ефикасност при контролиране на постпрандиалните глицемии.

Редица проучвания показват, че въвеждането на прандиален инсулин като част от базално-болусния режим при пациенти със захарен диабет тип 2 е по-ефективно от терапията само с базален инсулин, като се отчита подобряване на стойностите на HbA1c, тъй като предоставя по-значимо овладяването на прандиалните глицемии от прилагания бърз инсулин (3).

Ултрабързият lispro инсулин (URLi, с търговско име Lyumjev) е нова формула за ултрабързо действие, разработена, за да съответства по-точно на физиологичната секреция на инсулина с цел подобряване на постпрандиалния глицемичен контрол. Използвани са две помощни вещества за ускоряване на усвояването на инсулин lispro на мястото на инжектиране: микродоза на трепростинил, простациклинов аналог, което увеличава локалната вазодилатация, и цитрат, който подобрява локалната съдова пропускливост (4).

В проучване фаза 1, сравняващо фармакокинетиката и фармакодинамика на Lyumjev с lispro (Humalog®) чрез еуглицемична кламп-техника при пациенти със захарен диабет тип 2, се установява, че началото на проявата на инсулин lispro в серума е 5 минути по-бързо при Lyumjev, което води до шест пъти по-висока експозиция на инсулин в първите 15 минути след инжектирането (5). В допълнение продължителността на експозицията е намалена с 51 минути при лечение с URLi. Съответно се наблюдава промяна във фармакодинамичния профил. Четирократно увеличение в количеството глюкоза, вливано в рамките на първите 30 минути, и 19% намаление на инсулиновото действие от 4 часа до края на извършване на пробата са наблюдавани при сравняване на URLi с lispro.

В проучване с еуглицемична кламп-техника, сравняващо URLi с lispro (Humalog®) при пациенти със захарен

диабет тип 1, URLi отново демонстрира по-ранно действие с по-кратка продължителност (6). Началото на появата на инсулин lispro в серума е с 6 минути по-бързо с Lyumjev, което води до седемкратно по-висока експозиция на инсулин през първите 15 минути след инжектирането. В допълнение URLi води до 41% по-ниска „късна“ експозиция на инсулин lispro (започвайки от 3 часа след инжектиране). Съответно промяна се наблюдава във фармакодинамичния профил. Началото на инсулиновото действие е 11 минути по-рано с URLi, което води до трикратно увеличение на количеството глюкоза, вливано в рамките на първите 30 минути. Късното действие на инсулина (количеството глюкоза, вливано от 4 часа до края на кламп-методиката) е намалено с 54%, а продължителността на действието е 44 минути по-кратка с URLi в сравнение с lispro.

В проучване PRONTO-T2D (фаза 3, treat-to-target, двойно-сляпо 26-седмично проучване) след 8-седмично въвеждане с цел оптимизиране на базалния инсулин glargine или degludec в комбинация с лечението с прандиален инсулин lispro пациентите са рандомизирани в две заслепени групи, получаващи URLi (n = 5336) или lispro (n = 5337), инжектирани 0-2 минути преди хранене. Първичната крайна точка е промяна в HbA1c от изходното ниво на 26-та седмица (граница за неинфектиорност 0,4%), с многократно коригирани цели за постпрандиални глюкозни екскурзии по време на стандартизиран тест за хранене (7).

Отчита се подобрение на HbA1c както за групата на Lyumjev, така и за тази на lispro, като се потвърждават данните за неинфектиорност: прогнозна разлика в лечението е 0,06% (95% CI -0.05; 0.16). Средната промяна в HbA1c е съответно -0.38% за URLi и -0.43% за lispro, като в края на лечението HbA1c е съответно 6,92% и 6,86% в двете групи. URLi превъзхожда lispro при контролиране на глюкозните екскурзии на 1-ви и 2-ри час по време на стандартизирания тест с хранене на 26-та седмица, отговаряйки на съответните предварително определени цели – на 1-ви час: -0.66 mmol/L (95% CI -1.01; -0.30); 2-ри час: -0.96 mmol/L (95% CI -1.41, -0.52). Значително по-ниски постпрандиални глюкозни екскурзии се регистрират от 30-та минута до 4-ти час след хранене при лечение с URLi. Не се отчитат значителни разлики при лечението по отношение на степента на тежка или документирана хипогликемия (<3.0 mmol/L). Честотата на общите нежелани реакции, възникнали по време на лечението, е сходна в двете групи.

Изследванията на бързодействащ инсулинов aspart в базално-болусни схеми с инсулин glargine или degludec при пациенти със захарен диабет тип 2 също показват неинфектиорност по отношение на HbA1c. Тези проучвания доказват статистически значимо намаляване на постпрандиалните екскурзии на 1-ви час, екскурзия от съответно 0.59 и 0.40 mmol/L с бързодействащ инсулин aspart срещу инсулин aspart, но няма разлика в резултатите на 2-рия час при прием на стандартизирана течна храна (8).

В проучване PRONTO-T1D е оценена ефикасността и безопасността на ултрабързия lispro (Lyumjev, URLi)

спрямо lispro при възрастни със захарен диабет тип 1 в 26-седмично проучване фаза 3, treat-to-target дизайн (9). След 8-седмичен период на въвеждане за оптимизиране на базалния инсулин glargin или degludec пациентите са рандомизирани да получават заслепен медикамент URLi по време на хранене (n = 451) или lispro (n = 442), или URLi с отворен етикет след хранене (n = 329). Първичната крайна точка е промяна от изходния гликиран хемоглобин (HbA1c) на 26-та седмица (граница за неинфектиорност 0,4%), с проследявани глюкозни екскурзии след хранене при стандартизиран тест с хранително натоварване. URLi, приложен по време на хранене и след хранене, демонстрира неинфектиорност в сравнение с lispro за HbA1c: разлика в лечението за URLi по време на хранене -0,08% (95% CI -0,16, 0,00) и за URLi след хранене +0,13% (95% CI 0,04; 0,22), със значимо по-висок HbA1c за URLi след хранене спрямо lispro (p = 0,003). URLi по време на хранене е по-добър спрямо lispro при намаляване на постпрандиалните екскурзии на 1-ви и 2-ри час по време на теста за хранене: 1,55 mmol/L (95% CI -1,96; -1,14) на 1-ви час и -1,73 mmol/L (95% CI -2,28; -1,18) на 2-ри час (и двете намаления са сигнификантни, p<0,001). Тези резултати предполагат, че прилагането на URLi след хранене е приемлив вариант, ако е необходимо индивидуализиране на дозата, например когато глюкозата в кръвта е предварително определена и нивата са ниски, или при непрекъсваем прием на храна. Въпреки това обичайното дозиране на URLi 20 минути след хранене не се препоръчва поради намалената ефикасност, сравнено с приемането по време на хранене.

Приложението на URLi по време на хранене води до значително по-ниски екскурзии на постпрандиалната глюкоза в сравнение с лечение с lispro във всички времеви точки от 15 минути до 4 часа при теста с хранително натоварване. След хранене URLi води до значително по-големи постпрандиални екскурзии в рамките на първия час след теста в сравнение с lispro. Оценка на средните дневни 1- и 2-часови стойности на постпрандиалните екскурзии показват, че

URLi при хранене е свързан с подобрен постпрандиален контрол в сравнение с lispro и URLi след хранене. Тези резултати са допълнително подкрепени от резултати от заслепено CGM подпроучване на пациентите в PRONTO-T1D (10). При приложение на URLi по време на хранене се отчита намаление на AUC 0-4 часа след хранене след всички хранения и увеличение на времето в целевия диапазон (3,9-10,0 mmol/L) през деня с 4% спрямо lispro и 4,5% спрямо URLi след хранене (и двете p < 0,05), без да се отчита увеличаване времето в хипогликемична зона.

Честотата на тежка, документирана и постпрандиална хипогликемия (<3,0 mmol/L) са сходни между терапевтичните групи, но URLi по време на хранене показва 37% по-ниска честота в периода след 4 часа след хранене (p = 0,013). Реакциите на мястото на инжектиране са докладвани при 2,9% от пациентите, прилагащи URLi по време на хранене, 2,4% при URLi след хранене и 0,2% при lispro. Като цяло честотата на нежеланите събития, възникнали от лечението, е сходна между отделните лечения.

Heise и сътр. публикуват проучване, сравняващо фармакокинетичните и глюкодинамичните характеристики на Lyumjev, сравнен с Humalog, Fiasp и NovoRapid. Резултатите показват, че URLi има значително по-бърза абсорбция на инсулин в сравнение с другите тестови инсулини. Достигането на ранна полумаксимална концентрация на лекарството се наблюдава на 13-та минута след поставянето на Lyumjev, което е с 6 минути по-бързо от това на Fiasp, с 13 минути по-бързо от Humalog и с 14 минути по-бързо от NovoRapid (при всички p < 0,0001). Ранната инсулинова експозиция е значително по-голяма и късната експозиция на инсулин е намалена след приложение на Lyumjev в сравнение с другите инсулини. Lyumjev постигна най-голямото числено намаляване на постпрандиална глюкоза 2 часа след хранене (7 mg/dL срещу Fiasp) и е значително различен от Humalog (21 mg/dL) и Novo Rapid (29 mg/dL). Освен това глюкозните екскурзии през първите 3 часа след хранене с URLi са сравними с тези при здрави индивиди.

Библиография:

1. Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV. Achievement of glycated hemoglobin goals in the US remains unchanged through 2014. *Diabetes Ther* 2017; 8: 863-873.
2. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26: 881-885.
3. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough-what next? *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 257-264.
4. Michael MD, Zhang C, Siesky AM, et al. Exploration of the mechanism of accelerated absorption for a novel insulin lispro formulation (Abstract). *Diabetes* 2017; 66 (Suppl. 1): A250.
5. Leohr J, Dellva MA, Coutant D, et al. Ultra rapid lispro (URLi) accelerates insulin lispro absorption and insulin action vs. humalog (lispro) in patients with T2D (Abstract). *Diabetes* 2019; 68 (Suppl. 1): 1100-P.
6. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E, et al. Ultra Rapid Lispro (URLi) accelerates insulin lispro absorption and insulin action vs. Humalog® (Lispro) in patients with T1D. *Diabetes*. 2019; 68: 1107.
7. Blevins, T, Zhang, Q, Frias, JP, Jinnouchi, H, Chang, AM. Randomized Double-Blind Clinical Trial Comparing Ultra Rapid Lispro with Lispro in a Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care* 2020; 43: 2991-2998.
8. Lane W, Bozkurt K, Favaro E, Jang HC, Kjærsgaard MIS. Efficacy and safety of fastacting insulin aspart compared with insulin aspart, both with insulin degludec with or without metformin, in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62: S10-S11.
9. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid Lispro (URLi) improves postprandial glucose (PPG) control vs. Humalog (Lispro) in T1D: PRONTO-T1D study. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2020; 22: 1799-1807.
10. Candido R, Wyne K, Romoli E. A review of basal-bolus therapy using insulin glargine and insulin lispro in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2018;9 (3): 927-949.
11. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22: 1789-1798.



Повече хора с достъп до медицински специалисти благодарение на дигитална платформа

Повече хора, на които им е необходима консултация с лекар, ще могат да я осъществят чрез дигиталната платформа Medres:M, независимо от физическото им местонахождение. Платформата е разработка на Сирма Медикъл Системс – компанията създател на едни от най-използваните в света здравни приложения: за диабет Diabetes:M; за справяне със заекването MPI-2 и други. Компанията представи възможностите за телемедицина и други функционалности на Medres:M пред лекари от цялата страна. Повече от 6 години Сирма Медикъл Системс предлага решения на различни предизвикателства, свързани със здравето, а последната им разработка е модерно дигитално решение за управление на здравни заведения и лекарски практики.

Medres:M се появява в отговор на промените в здравеопазването след появата на COVID-19, необходимостта от дистанционно наблюдение и консултиране на някои заболявания, включително хронични, по-бързо и ефективно обслужване от страна на лекарите и здравните заведения, както и спестяване на ценното време на медицинските специалисти и администрацията, чрез предоставяне на достатъчно точни и добре организирани данни от пациентите преди и по време на традиционен преглед.

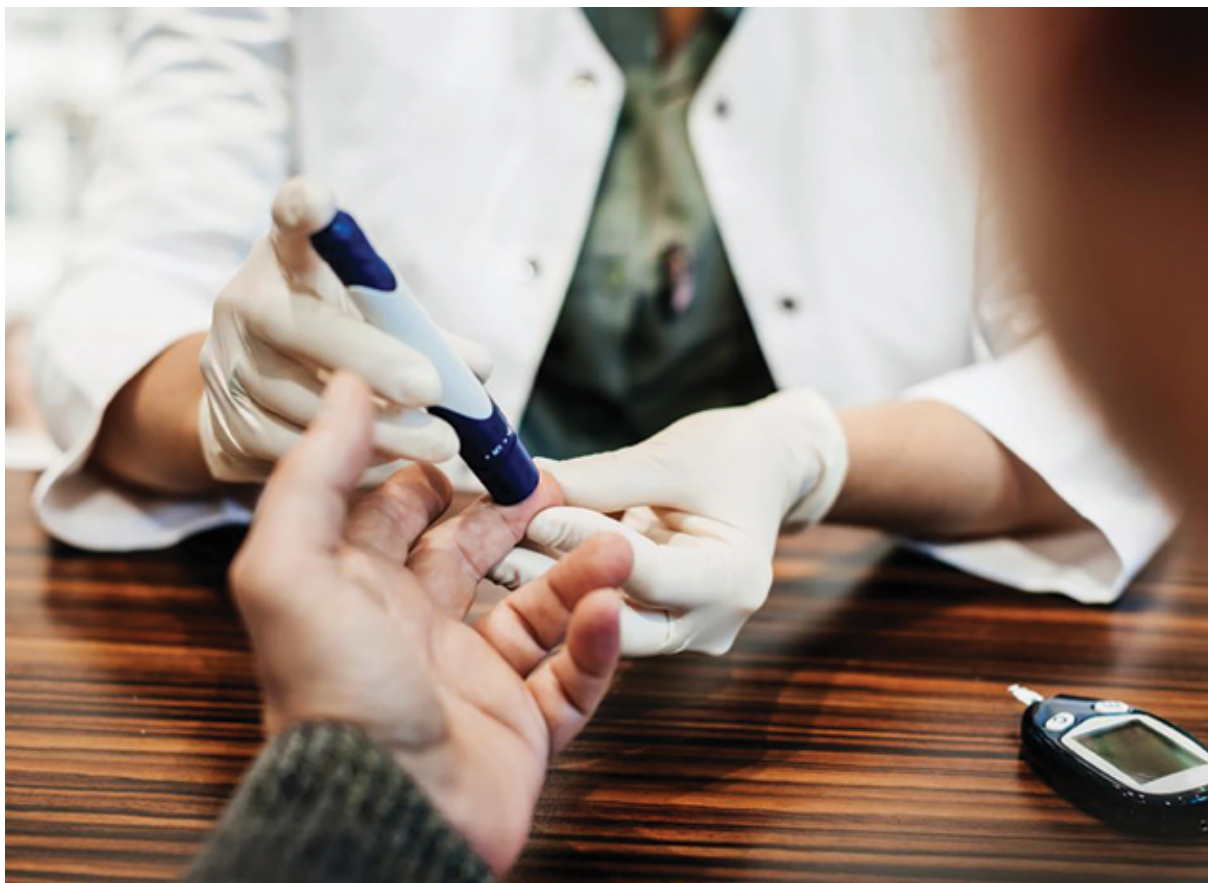
Дигиталното решение Medres:M е базирана в облак платформа за управление на здравето, която помага на клиниките и лекарите да се свързват онлайн с нови пациенти и да комуникират по-бързо и ефективно със съществуващите такива, чрез видео и глас или с електронни съобщения. Платформата предоставя възможност за достъп до споделени данни от пациенти, включително за преглед и анализ на образна диагностика – рентгенови снимки, компютърна то-

мография и други DICOM файлове, проследяване на изследвания, развитие на клиничната картина и назначеното лечение. Лекарите и здравните заведения са улеснени както административно, така и намаляват разходите си и увеличават капацитета си за реализирани прегледи.

„Дигитализацията променя предоставянето на здравни грижи по целия свят, включително България. Успешните лекари и клиници са тези, които се адаптират в бързопроменящата се обстановка. Ние предлагаме решения за по-ефективно и лесно управление на лекарски практики и клиници, за справяне с предизвикателствата. Решения, които предоставят възможности за растеж и развитие“, коментира Момчил Зарев, главен търговски директор на Сирма Груп. „Проучване на Сирма показва, че 57% от пациентите биха приели дистанционен мониторинг на хронични заболявания и между 67-73% от традиционните срещи лекар-пациент биха могли да се променят на дистанционни такива, без това да се отрази на качеството на медицинската услуга“, добави Зарев.

Пациентите очакват по-бързо и по-ефективно обслужване, като над 70% от тях биха предпочели болница или лекар, който е дигитализирал услугите си. Това е особено валидно за младите хора до 40-годишна възраст, показват още резултатите от проучването на Сирма.

Мобилното приложение Medres:M е насочено към пациентите и им дава възможност да събират личните си здравни документи и изследвания, да въвеждат и проследяват симптоми, да заложат прием на лекарства и добавки и приложението да ги подсеща за приемането им, да се споделя информация с лекари, с цел дистанционна консултация.



Инсулин *glargine U300* и риск от хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2

Антоанета Гатева

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“ – София

Резюме: Захарният диабет (ЗД) е прогресиращо заболяване, което в крайна сметка води до изчерпване на β -клетъчната функция. По тази причина на даден етап от хода на заболяването лечението с орални глюкозопонижаващи медикаменти или неинсулинови препарати се оказва недостатъчно и е необходимо добавянето на екзогенен инсулин. Ятрогенната хипогликемия е лимитиращ фактор пред постигането на оптимален гликемичен контрол при пациенти на лечение с екзогенен инсулин. Независимо, че честотата на хипогликемия при пациентите със захарен диабет тип 2 е по-ниска от тази при захарен диабет тип 1, тя се повишава с напредване на възрастта и давността на диабета. Като се вземе предвид факта, че честотата на ЗД2 е значително по-висока от тази на ЗД1, се оказва, че повечето епизоди на ятрогенна хипогликемия, включително и тежка, се наблюдават при пациенти със захарен диабет тип 2. Въвеждането на дългодействащи инсулинови аналози с по-равен профил на бионаличността значително намаляват риска от хипогликемии. Разработването на ново поколение ултра дългодействащи инсулинови аналози цели да подобри много от фармакокинетичните характеристики на преди това използваните инсулини, с което максимално да ги доближи до профила на „идеалния“ базален инсулин, което включва удължена продължителност на действието (над 24 часа), липса на пик и по-малка интра- и интериндивидуална вариабилност на действието с минимален риск от хипогликемии и наддаване на телесното тегло. Данните от клиничните проучвания и реалната клинична практика показват, че *glargine U300* има множество предимства при пациенти със захарен диабет тип 2 – висока антихипергликемична ефикасност, отличен профил на безопасност и удобно приложение веднъж дневно.

Захарният диабет тип 2 е сложно метаболитно заболяване, което изисква продължителни медицински грижи и обучение на пациента, за да се предотвратят остриите и да се намали риска от възникване на хроничните усложнения на заболяването. Ранната диагноза и поддържането на добър гликемичен контрол са ключови за отлагане на диабетните усложнения и осигуряване на оптимално качество на живот на пациентите със захарен диабет тип 2. Независимо от новите групи антидиабетни медикаменти, които навлязоха в клиничната практика през последните години и от безспорните допълнителни ползи извън антихипергликемичната им ефикасност, естественият ход на заболяването при немалко пациенти е свързан с изчерпване на β -клетъчната функция и необходимост от стартиране на инсулинолечение.

Въпреки че лечението с екзогенен инсулин е въведено преди един век и оттогава инсулиновите препарати търпят огромно развитие по отношение на безопасност, ефективност и удобство на приложение, все още съществуват някои съображения (напр. риск от хипогликемии и наддаване на тегло), които затрудняват постигането на оптимален гликемичен контрол на фона на инсулинолечение (1-3). Дори при пациенти със захарен диабет тип 2, които в сравнение със захарен диабет тип 1 имат много по-стабилно протичане на заболяването, постигането на таргетен гликиран хемоглобин $<7\%$ без хипогликемии е сравнително трудно постижимо (1-3). Хипогликемията е едно от най-честите усложнения на инсулиновата терапия, като представлява сериозна пречка пред постигане на добър метаболитен контрол при пациентите със захарен диабет тип 2 и изчерпани инсулинови резерви (1). Според дефиницията на Американската диабетна асоциация (American Diabetes Association/Endocrine Society Workgroup on Hypoglycemia) (4), хипогликемията се дефинира като „всички епизоди на абнормно ниска плазмена концентрация на глюкозата, които излагат индивида на потенциален риск“. Това е по-широко понятие от дефиницията на хипогликемията, която предполага наличието на симптоми, тъй като включва и безсимптомната хипогликемия, която пък от своя страна не е безобидна, тъй като нарушава отговора към последващи хипогликемии и прегражда към тежки хипогликемични епизоди (5).

Ятрогенната хипогликемия е лимитиращ фактор пред постигането на оптимален гликемичен контрол при пациенти на лечение със сулфанилурейни медикаменти или екзогенен инсулин. Независимо, че честотата на хипогликемия при пациентите със захарен диабет тип 2 е по-ниска от тази при захарен диабет тип 1 (6-10), тя се повишава с напредване на възрастта и давността на диабета (11, 12) и разликите между ЗД1 и ЗД2 изчезват, когато бъдат сравнени по давността на инсулинолечение. Проучването UKPDS установява честота на

тежка хипогликемия при около 7% или 10 епизода на 100 пациентогодини за пациентите със ЗД2, лекувани с инсулин за по-малко от 2 години, докато при по-голяма давност на лечението (>5 години) честотата се повишава на 25% или 70 епизода на 100 пациентогодини (7). Едно проспективно, популационно базирано проучване показва, че общата честота на хипогликемични епизоди или на епизоди на тежка хипогликемия при пациентите със ЗД2 са около $\frac{1}{3}$ от тези при ЗД1 (6). Две други подобни проучвания докладват, че честотата на тежка хипогликемия, изискваща спешно лечение при пациенти със ЗД2 с изчерпани инсулинови резерви се доближава до тази при пациентите със ЗД1 (8-13). Като се вземе предвид факта, че честотата на ЗД2 е значително по-висока от тази на ЗД1, се оказва, че повечето епизоди на ятрогенна хипогликемия, включително и тежка, се наблюдават при пациенти със захарен диабет тип 2.

Захарният диабет е прогресиращо заболяване, което в крайна сметка води до изчерпване на β -клетъчната функция. По тази причина на даден етап от хода на заболяването лечението с орални глюкозопонижаващи медикаменти или неинсулинови препарати се оказва недостатъчно и е необходимо добавянето на екзогенен инсулин. Добавянето на интермедиерен (NPH) инсулин или дълго-действащи базални инсулинови аналози в комбинация с неинсулинови антидиабетни препарати е един от стандартните подходи за интензифициране на терапията при пациенти със захарен диабет тип 2, които не могат да постигнат оптимален гликемичен контрол на фона на перорална терапия. Те са част и от интензифицирания инсулинов режим, който се стартира при пациенти с по-тежка декомпенсация или при изчерпване на собствената инсулинова секреция. Въвеждането на новите дълго-действащи и ултра дълго-действащи инсулинови препарати е свързано със значителни подобрения по отношение на вариабилността на гликемията и риска от хипогликемии в сравнение с NPH инсулина (14), с което поставят нови стандарти за фармакокинетични свойства, безопасност и ефективност на инсулиновите препарати.

В сравнение с инсулиновите аналози, продължителността на действие на NPH инсулина е значително по-кратка (до 16 часа), дозозависима и с пик на 4-6 час от приложението (1, 3, 15, 16). Това води до повишаване на риска от нощни хипогликемии, особено в интервала 2:00 до 4:00 часа при вечерно приложение или късна сутрешна хипогликемия при приложение преди закуска. Въвеждането на дълго-действащи инсулинови аналози с по-равен профил на бионаличността значително намаляват риска от хипогликемии. Въпреки това е възможно, особено при по-високи дози, при някои от тях (detemir) също да се наблюдава известен пик на ефекта известно време след инжектирането. Разработването на



ново поколение ултра дълго-действащи инсулинови аналози цели да подобри много от фармакокинетичните характеристики на преди това използваните инсулини, с което максимално да ги доближи до профила на „идеалния“ базален инсулин, което включва удължена продължителност на действието (наг 24 часа), липса на пик и по-малка интра- и интериндивидуална вариабилност на действието с минимален риск от хипогликемии и наддаване на телесното тегло. Наличните за употреба към момента базални инсулинови аналози са detemir (Levemir), glargine U100 (Lantus/Abasglar), degludec (Tresiba) и glargine U300 (Toujeo).

Инсулин glargine U300 е нова форма на glargine в концентрация 300 IU/mL за разлика от стандартния glargine 100 IU/mL, което променя фармакокинетичните и фармакодинамичните му свойства (1-3, 17-21). Glargine U300 има свойството да формира по-компактно подкожно депо с намаление на повърхността наполовина и на обема с $\frac{2}{3}$, което води до забавено и по-продължително освобождаване в подкожното пространство в сравнение с glargine U100, докато метаболитната деградация на двата инсулина е сходна (21). Смята се, че размерът и съответно повърхността на подкожното депо определят скоростта на абсорбция (22, 23). Това води до по-стабилен профил на бионаличност и по-продължително и постепенно освобождаване на инсулин от glargine U100, което може да достигне до 36 часа (21, 24-26). В рамките на двойно-слепи ранго-

мизирани проучвания при пациенти със захарен диабет тип 1 glargine U300 демонстрира по-стабилен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил и по-голяма продължителност на действието в сравнение с glargine U100 (20, 24). Освен това, инсулин glargine U300 осигурява ниска глюкозна вариабилност в рамките на деня и между дните, което е свързано с по-предвидим глюкозопонижаващ ефект в сравнение с glargine U100 (1-3, 17-20). Интраиндивидуалната вариабилност варира между 17% и 35% (21). Поради по-голямата си продължителност на действието glargine U300 дава възможност за по-голяма гъвкавост по отношение на времето на приложение ± 3 часа (32).

Други две двойно-слепи рандомизирани проучвания при пациенти със захарен диабет тип 1 сравняват фармакокинетичните и фармакодинамичните характеристики на glargine U300 с инсулин degludec. Независимо, че в едното проучване се установява, че инсулин degludec U200 (IDeg-200) има по-ниска вариабилност на глюкозо-понижаващия ефект от ден в ден, както и в рамките на деня (с 37%) в сравнение с glargine U300 (27), тези резултати не се потвърждават в другото такова при използване на degludec U100 (IDeg-100) в същите дози (0.4 U/kg/d), където glargine U300 показва по-добър фармакодинамичен профил с 20% по-ниска вариабилност в рамките на деня и по-равномерен фармакокинетичен профил (28). Разликите в двете проучвания не се свеждат само до използваната концентрация на инсулин degludec,

но и във времето на приложение (вечер/сутрин) и параметрите, използвани за изчисление на вариабилността в рамките на деня (29).

Честота на хипогликемии в сравнение с glargine U100

Ефикасността и безопасността на glargine U300 е проучена в клиничната програма EDITION при широка популация от пациенти със захарен диабет тип 2. Във всички проучвания от програмата EDITION glargine U300 показва не по-лош ефект в сравнение с U100, по отношение на редуцията на гликирания хемоглобин, докато във същото време значително намалява риска от хипогликемии, предимно през нощта (17-19, 34). В метаанализ на данните от шестия месец на проучванията, при пациенти със ЗД2 (EDITION 1, 2, 3) (30) рискът от потвърдена или тежка нощна хипогликемия е редуциран с 31%, а рискът от хипогликемия по всяко време на денонощието с 14%, като разликата е налице още през титрационния период и продължава след това. Тези резултати се наблюдават на фона на 10-18% по-висока дневна доза на glargine U300 и по-малко наддаване на телесното тегло. Наблюдаваните резултати се потвърждават и на първата година от лечението, където glargine U300 води до по-изразена редукция на гликирания хемоглобин с по-нисък риск от потвърдена или тежка хипогликемия през нощта (RR: 0.85 (95% CI: 0.77-0.92), както и по всяко време на денонощието (RR: 0.94 (95% CI: 0.90-0.98) (35). В сравнение с пациентите, лекувани с glargine U100, тези на лечение с glargine U300 показват по-голяма вероятност за достигане на HbA1c < 7.0% без нощни хипогликемии (RR: 1.24 (95% CI: 1.03-1.50).

Друг наскоро публикуван метаанализ на обобщените данни от шестия месец на пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция, включени в проучванията EDITION 1, 2, 3, също показва намален риск от потвърдена и тежка хипогликемия на фона на постигане на сходен гликемичен контрол (36).

Ефективността и безопасността на glargine U300 е оценена и при по-възрастни пациенти (≥ 65 години) със захарен диабет тип 2. Проучването SENIOR сравнява ефектите на glargine U300 и glargine U100 при 1014 пациенти на средна възраст 71 години (37). При двете групи се наблюдава сходна редукция на гликирания хемоглобин на двадесет и шестата седмица от началото на лечението (Gla-300 (0.89%) и Gla-100 (0.91%). Честотата на потвърдена или тежка хипогликемия е ниска и сравнима между двете групи, докато документирана симптоматична хипогликемия се наблюдава по-рядко в групата на glargine U300 (с 26%). По-ниският риск от хипогликемия с glargine U300 спрямо U100 е особено изразен в подгрупата на възраст ≥ 75 години, където честотата на документирана симптоматична хипогликемия е редуцирана с 55% (Gla-300: 1.12; Gla-100: 2.71; rate ratio: 0.45 (95%CI: 0.25-0.83). Post-hoc ана-

лиз на проучванията EDITION 1, 2, и 3 при пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст над 65 години също демонстрира сравним гликемичен контрол при Gla-300 и Gla-100 и 30% по-нисък риск от хипогликемия с Gla-300 в сравнение с Gla-100 (RR: 0.70; 95% CI: 0.57- 0.85) (38).

Ефектите от приложението на glargine U300 при пациенти със захарен диабет тип 2 са оценени и в реалната клинична практика при пациенти, които стартират инсулинолечението с него или преминават от друг базален инсулин. Едно ретроспективно наблюдателно проучване при пациенти с диабет тип 2, които не са лекувани преди това с инсулин, и започват терапия с glargine U300 или U100, показва значима редукция на гликирания хемоглобин (средно 1.21% (Gla-300) и 1.12% (Gla-100); $P < 0.001$) при сходна крайна титрационна доза (средно 0.43 E/kg (Gla-300) спрямо 0.44 E/kg (Gla-100); $P = 0.77$) (39). В сравнение с инсулин glargine U100, лечението с glargine U300 е свързано с по-ниска честота на хипогликемии с 69% (RR: 0.31; 95% CI: 0.12-0.81; $P = 0.018$). При пациенти, които преминават на glargine U300 от друг базален инсулин се наблюдават значимо по-ниски дневни инсулинови нужди (0.73 E/kg преди превключването спрямо 0.58 E/kg след превключването; $P = 0.02$). Средният гликиран хемоглобин е по-нисък след превключването към glargine U300 (0.95%; 95%CI: 1.13-0.78; $P < 0.0001$), а хипогликемичните инциденти са значително по-малко (с 83%) след преминаване към U300 (RR: 0.17; 95%CI: 0.11-0.26; $P < 0.0001$).

Проучването DELIVER Naïve е ретроспективно проучване при пациенти, които не са получавали инсулин (инсулин-наивни) и стартират терапия с инсулин glargine U300 или U100. По време на 6-месечния период на проследяване редуцията на гликирания хемоглобин е значимо по-голяма при пациентите, които стартират лечението с U300 в сравнение с U100 (-1.52% vs. -1.3%; $P = 0.003$), като по-голям брой пациенти постигат таргетен HbA1c < 7% (25.0% vs. 21.5%; $P = 0.029$) и HbA1c < 8% (55.0% vs. 49.2%; $P = 0.002$) и съответно HbA1c < 7% (21.9% vs. 17.4%; $P = 0.003$) и < 8% (49.1% vs. 41.8%; $P < 0.001$) без епизоди на хипогликемия. Честотата на хипогликемии на шестия месец, вкл. такива, изискващи спешно лечение (хоспитализация или посещение в спешно звено), е значително по-ниска с 39% с glargine U300 спрямо U100 (9.7% vs. 12.5%; OR 0.61; $P = 0.057$) (40).

Честота на хипогликемии в сравнение с други базални инсулинови аналози

Проучването BRIGHT е първото head-to-head клинично проучване, което директно сравнява безопасността и ефикасността на инсулин glargine U300 и инсулин degludec (U100) при пациенти със захарен диабет тип 2, които не са добре контролирани на фона на перорални антидиабетни медикаменти (с или без GLP-1 рецепторен агонист), които до мо-

мента не са получавали инсулин (45). Пациентите са рандомизирани да получаваат инсулин glargine U300 (0.2 U/kg) или инсулин degludec (10 U) веднъж на ден като се използват сходни протоколи за титрация. По отношение редукцията на HbA1c инсулин glargine U300 показва не по-лош ефект от инсулин degludec, като двата инсулина водят до сходна редукция на кръвната захар на гладно. Честотата на хипогликемии също е сходна в двете групи за целия период на проучването, но е по-ниска при glargine U300 за периода на титриране (12 седмици) – с 23% (RR: 0.77; 95%CI: 0.62-0.96) по всяко време на денонощието и с 35% (RR: 0.69; 95% CI: 0.43-0.98) през нощта (46-48).

В рамките на едно малко проучване с прекръстосване на терапевтичните групи за сравнение на безопасността и ефикасността на инсулин glargine U300 и инсулин degludec се използва продължително глюкозно мониториране, като се оценява средният процент от време със стабилни таргетни нива на глюкозата от 3.9 до 10 ммол/л (ефикасност) и честота на хипогликемии, дефинирани като кръвна захар <3.9 ммол/л (безопасност) (49). Не се установява значима разлика в средния процент от време с таргетна кръвна захар между двете групи (77.8% vs. 76.9%, respectively; $P = 0.848$), докато средният процент от време с хипогликемии е значимо по-нисък при glargine U300 (1.3% vs. 5.5% for IDeg; $P = 0.002$), като това се наблюдава и за нощните и за тежките хипогликемични епизоди. Друго подобно проучване също демонстрира сходна ефикасност на glargine U300 и инсулин degludec по отношение на гликемичния контрол (процент от време с таргетна кръвна захар) и по-добър профил на безопасност при glargine U300, особено по отношение на времето с нощни хипогликемии ($P = 0.021$), без съществена разлика в общия процент от време с кръвна захар под 3.9 ммол/л (50).

В проучването BRIGHT пациентите с нарушена бъбречна функция ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) показват по-голяма редукция на гликирания хемоглобин с glargine U300 в сравнение с инсулин degludec (-0.43%; 95%CI: -0.74 to -0.12) без значими разлики по отношение на честотата на хипогликемии (51). Освен това редукцията на HbA1c в двете групи е сходна при пациенти <70-годишна възраст, но по-изразена в групата на glargine U300 в сравнение с degludec при пациентите ≥ 70 -годишна възраст (-0.34%; 95%CI: -0.59 to -0.10) без разлики в честотата на хипогликемиите (52).

Проучването CONCLUDE е друго рандомизирано клинично проучване, което сравнява ефективността и безопасността на инсулин degludec U200 и инсулин glargine U300 при 1609 пациенти със захарен диабет тип 2, които вече са били на лечение с базален инсулин (glargine U100, инсулин detemir или NPH-инсулин) с или без перорални хипогликемизиращи медикаменти, като първичната крайна точка – общата

честота на симптоматични хипогликемии по време на поддържащия период от 36 седмици се оказва сходна за двете терапевтични групи (rate ratio (RR) 0.88 (95% CI 0.73, 1.06) (53, 54).

DELIVER 2 е ретроспективно кохортно проучване в реалната клинична практика при 3638 пациенти със захарен диабет тип 2, които са били на лечение с базален инсулин и преминават на glargine U300 или друг базален инсулинов аналог (glargine U100 или detemir) (41). Установява се сходна промяна в гликирания хемоглобин при двете групи (0.51%, Gla-300; 0.51%, other BI; $P = 0.928$), като е налице и сходна вероятност за постигане на HbA1c < 7.0% (16.8%, Gla-300; other BI, 18.4%; $P = 0.223$) и < 8.0% (44.0% Gla-300; 44.2%, other BI; $P = 0.920$) по време на проследяването. Пациентите, които преминават на glargine U300, имат по-нисък риск от хоспитализации, посещения на спешно звено и амбулаторни прегледи, свързани с хипогликемия в сравнение с базални инсулинови аналози от първо поколение, което е свързано и с по-ниски разходи за лечение (1439 щатски долара за пациент на година).

DELIVER 3 също е проучване от реалната клинична практика при пациенти над 65 годишна възраст, които преминават от терапия с базален инсулин на glargine U300 или друг базален инсулинов аналог (glargine U100 или detemir) (42). Преминаването към glargine U300 води до сходна промяна в гликирания хемоглобин в сравнение другите базални инсулини, сходен процент пациенти, постигащи HbA1c < 7.0% (variable follow-up: 18.5 vs. 19.7, respectively, $P = 0.514$; fixed follow-up: 19.3% vs 21.3%, respectively, $P = 0.292$) и < 8.0% (variable follow-up: 49.1% vs. 49.1%, respectively, $P = 1.000$; fixed follow-up: 50.9% vs. 51.8%, respectively, $P = 0.773$), по-нисък риск от хипогликемии и хипогликемии, водещи до хоспитализация.

DLIVER-D+ е проучване от реалната клинична, оценяващо резултатите за ефективност и безопасност при 3184 пациенти с диабет тип 2, преминали от първа генерация (инсулин glargine U100 или инсулин detemir) към втора генерация базални инсулинови аналози (съответно glargine U300 или degludec U100) (43). Резултатите в двете групи показват сходна редукция в нивата на HbA1c, съответно -0,63% за glargine U300 и -0,58% за degludec ($p < 0.5$). Сходни са резултатите и по отношение на процента пациенти постигнали HbA1c < 7,0% (15,1% спрямо 16,1%, $p = 0,628$) и HbA1c < 8% (44,3% спрямо 44,4%, $p = 0.979$). Честотата на хипогликемични инциденти след преминаване към втора генерация базални аналози, в т.ч. на хипогликемиите, довели до хоспитализация или посещение на спешно звено, е значително по-ниска спрямо периода на лечение с първа генерация и е сходна за двата инсулина.

Проучването LIGHTNING анализира честотата на тежка хипогликемия при пациенти с диабет тип 2, които или започват лечение с базален аналог или

преминават от един базален аналог на груг. Проучването използва предиктивно моделиране на данни от реалната клинична практика и установява 50% по-ниска честота на тежка хипогликемия с glargine U300 в сравнение с glargine U 100 или detemir при пациенти, които за пръв път започват лечение с базален инсулин и с 30% по-ниска честота в сравнение с инсулин detemir при пациенти, които преминават от лечение с груг базален инсулин. Наблюдава се сходна честота на тежка хипогликемия с glargine U300 и инсулин degludec, независимо от предходното лечение (44).

Заклучение

Профилът на идеалния базален инсулин предполага възможност за еднократно дневно приложение, нисък риск от хипогликемии и удобна титрация. Инсу-

лин glargine U300 показва стабилен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил и по-ниска честота на хипогликемии спрямо glargine U100 и detemir, на фона на сравним гликемичен контрол. Спрямо инсулин degludec glargine U300 демонстрира сходно понижение на HbA1c при сходен цялостен риск от хипогликемия, но по-малък риск от хипогликемия в периода на титрация. В допълнение, при пациенти с увредена бъбречна функция и възраст над 70 години glargine U300 осигурява по-добър гликемичен контрол в сравнение с инсулин degludec при сходен риск от хипогликемия. Данните от клиничните проучвания и реалната клинична практика показват, че glargine U300 има множество предимства при пациенти със захарен диабет тип 2 – висока антихипергликемична ефикасност, отличен профил на безопасност и удобно приложение веднъж дневно.

Библиография:

1. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:638–652
2. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:104–119
3. Owens DR, Rosenstock J. New forms of insulin analogs in development: the quest for a better basal insulin. In *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 6th ed. Umpierrez GE, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2014, p. 480–507
4. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American diabetes association and the endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384–1395.
5. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, et al. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2007;30:1370–1373
6. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2005;22:749–755.
7. Heller S, Choudhary P, Davies C, et al. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50:1140–1147
8. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003;26:1176–1180
9. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications*. 2006;20:395–401.
10. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:907–915
11. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med*. 1998;128: 165–175
12. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, et al. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med*. 1993;10:231–237
13. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia—a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:364–369
14. Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Insulin Glargine U300 показва стабилен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил и по-ниска честота на хипогликемии спрямо glargine U100 и detemir, на фона на сравним гликемичен контрол. Спрямо инсулин degludec glargine U300 демонстрира сходно понижение на HbA1c при сходен цялостен риск от хипогликемия, но по-малък риск от хипогликемия в периода на титрация. В допълнение, при пациенти с увредена бъбречна функция и възраст над 70 години glargine U300 осигурява по-добър гликемичен контрол в сравнение с инсулин degludec при сходен риск от хипогликемия. Данните от клиничните проучвания и реалната клинична практика показват, че glargine U300 има множество предимства при пациенти със захарен диабет тип 2 – висока антихипергликемична ефикасност, отличен профил на безопасност и удобно приложение веднъж дневно.
15. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti KGMM, Eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 4th ed. John Wiley and Sons, Sussex, England, 2015, p. 3–1224
16. Bi Y, Li X, Yang D, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting insulin analogs in patients with type 2 diabetes failing on oral therapy: Systemic review and meta-analyses. *J Diabetes Investig* 2012;3:283–293.
17. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386–394
18. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014;37:2755–2762
19. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, et al.; EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37:3235–3243
20. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units · mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015;38:637–643
21. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:261–267
22. Wang F, Zassman S, Goldberg PA. rDNA insulin glargine U300 – a critical appraisal. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:425–441
23. Pettus J, Santos Cavaioia T, Tamborlane WV, Edelman S. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:478–496
24. Shiramoto M, Eto T, Irie S, Fukuzaki A, Teichert L, Tillner J, Takahashi Y, Koyama M, Dahmen R, Heise T, Becker RH. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:254–260
25. Clements JN, Threatt T, Ward E, Shealy KM. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Insulin Glargine 300 U/mL. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:449–458
26. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how

- pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:1821-1831
27. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1032-1039
 28. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, Schmider W, Maroccia M, Nassr N, Klein O, Bolli GB, Dahmen R. Morning administration of 0.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2018;44:15-21
 29. Ghosh S, Ghosh R. Glargine-300: An updated literature review on randomized controlled trials and real-world studies. *World J Diabetes* 2020; 11(4): 100-114
 30. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Yki-Jarvinen H. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015 Sep;17(9):859-67
 31. Twigg SM, Escalada J, Grison M-L, et al. Age, BMI, and diabetes duration: effect on glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes (T2DM) (Abstract). *Diabetes* 2015;64(Suppl. 1):A260
 32. Bolli GB, DeVries JH. New long-acting insulin analogs: from clamp studies to clinical practice. *Diabetes Care* 2015;38:541-543; Riddle MC, Home PD, Avogaro A, et al. A clinically defined nocturnal window for analysis of hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes (T2DM) (Abstract). *Diabetes* 2015;64(Suppl. 1):A263
 33. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328
 34. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T et al.; EDITION JP 2 study group. Glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with T2DM receiving new insulin glargine 300 U/ml in combination with OADs (EDITION JP 2). *Diabetologia* 2014;57(Suppl. 1):S401;
 35. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:541-548.
 36. Javier Escalada F, Halimi S, Senior PA, Bonnemaire M, Cali AMG, Melas-Melt L, Karalliedde J, Ritzel RA. Glycaemic control and hypoglycaemia benefits with insulin glargine 300 U/mL extend to people with type 2 diabetes and mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2860-2868
 37. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, Muehlen-Bartmer I, Zhang N, Bertolini M, Brulle-Wohlhueter C, Munshi M, Bolli GB. A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care.* 2018;41:1672-1680
 38. Stella P, Aroda VR, Charbonnel B, Ritzel R, Merino-Trigo A, Grisoni ML, Sinclair AJ, Yale JF. Older people with type 2 diabetes: glycemic control and hypoglycaemic risk with new insulin glargine 300 U/mL (Gla-300). *Diabetes.* 2015;64 Supple 1:A252
 39. Gupta S, Wang H, Skolnik N, Tong L, Liebert RM, Lee LK, Stella P, Cali A, Preblick R. Treatment Dosing Patterns and Clinical Outcomes for Patients with Type 2 Diabetes Starting or Switching to Treatment with Insulin Glargine (300 Units per Milliliter) in a Real-World Setting: A Retrospective Observational Study. *Adv Ther.* 2018;35:43-55.
 40. Bailey TS, Zhou FL, Gupta RA, Preblick R, Gupta VE, Berhanu P, Blonde L. Glycaemic goal attainment and hypoglycaemia outcomes in type 2 diabetes patients initiating insulin glargine 300 units/mL or 100 units/mL: Real-world results from the DELIVER Naïve cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1596-1605.
 41. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, Gupta VE, Gupta RA, Sung J, Westerbacka J, Bailey TS, Blonde L. Realworld evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1293-1297
 42. Bailey TS, Wu J, Zhou FL, Gupta RA, Menon AA, Berhanu P, Westerbacka J, Van Vleet J, Blonde L. Switching to insulin glargine 300 units/mL in real-world older patients with type 2 diabetes (DELIVER 3). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2384-2393
 43. Sullivan S, Bailey T, Roussel R, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;1-11
 44. Pettus J, Roussel R, Zhou FL, et al. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther.* 2019;10:617-633
 45. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, Sieber J, Stella P, Wang X, Frias JP, Roussel R, Bolli GB. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:2147-2154
 46. Cheng A, Rosenstock J, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Stella P, Cali AM, Wang X, Frias JP, Roussel R, Bolli GB. Similar glycemic control and less or comparable hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve T2DM on antihyperglycemic drug ± GLP-1RAs—the BRIGHT randomized study. *Diabetes.* 2018;67 Supple 1.
 47. Bolli G, Cheng A, Bosnyak Z, Corfec EB, Cali AM, Wang X, Frias JP, Roussel R, Rosenstock J. Lower hypoglycemia rates with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve adults with T2DM on oral antihyperglycemic therapy ± GLP-1RA—the BRIGHT randomized study. *Diabetes.* 2018;67 Supple 1
 48. Roussel R, Rosenstock J, Pettus J, Ritzel R, Cheng A, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AM, Wang X, Bolli GB. Impact of background antihyperglycemic therapy on insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve people with T2DM from the BRIGHT randomized study. *Diabetes.* 2018;67 Supple 1
 49. Kawaguchi Y, Sawa J, Sakuma N, Kumeda Y. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles. *J Diabetes Investig.* 2019;10:343-351.
 50. Yamabe M, Kuroda M, Hirosawa Y, Kamino H, Ohno H, Yoneda M. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec using flash glucose monitoring: A randomized cross-over study. *J Diabetes Investig.* 2019;10:352-357
 51. Haluzik M, Philis-Tsimikas A, Bosnyak Z, Müller-Wieland D, Lauand Sr F, Melas-Melt L, Rosenstock J, Bolli G. 146-OR: Differences in HbA1c-lowering effect and hypoglycemia risk between Gla-300 and IDeg according to renal function in the BRIGHT trial. *Diabetes.* 2019;68 Supple 1
 52. Charbonnel B, Aroda VR, Westerbacka J, Lauand Sr F, Boelle E, Cheng AY, Rosenstock J, Bolli GB. 131-LB: Differences in HbA1c Reduction between Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) and Insulin Degludec 100 U/mL (IDeg-100) in Adults ≥70 Years of Age with T2DM in the BRIGHT Trial. *Diabetes.* 2019;68 Supple 1
 53. Philis-Tsimikas A. CONCLUDE: a trial Comparing the efficacy and safety of insulin degLUDEc and insulin glargine 300 units/mL in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately treated with basal insulin and oral antidiabetic drugs. Oral Presentation S38.2. European Association for the Study of Diabetes; 2019 Sept 16-20; Barcelona, Spain.
 54. Philis-Tsimikas A, Klonoff K, Khunti K, et al., CONCLUDE Study Group. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *2020 Apr*;63(4):698-710.

РЕШЕНИЕ ЗА ВАШИТЕ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗДТ2 НЕДОБРЕ КОНТРОЛИРАНИ С БАЗАЛЕН ИНСУЛИН ИЛИ GLP-1 РЕЦЕПТОРЕН АГОНИСТ

- ✓ **ЕФИКАСНОСТ:** цялостен гликемичен контрол*
- ✓ **БЕЗОПАСНОСТ:** доказан профил на безопасност
- ✓ **УДОБСТВО:** една инжекция веднъж дневно



...КОГАТО С ПО-МАЛКО
СЕ ПОСТИГА ПОВЕЧЕ...



SULIQUA™ е налична в две писалки SoloStar

AF 573

ПИСАЛКА SULIQUA™ 10-40

Insulin glargine (100 U/mL): 10-40 единици/дневно
Lixisenatide (50 µg/mL): 5-20 µg/дневно



AF 574

ПИСАЛКА SULIQUA™ 30-60

Insulin glargine (100 U/mL): 30-60 единици/дневно
Lixisenatide (33 µg/mL): 10-20 µg/дневно



* Компонентите на Suliqua™ повлияват едновременно кръвна захар на гладно и след нахранване, за да предоставят цялостен гликемичен контрол^{1,2,3}. ЗДТ2 = захарен диабет тип 2; U = units, единици
Референции: 1. Aroda VR, et al. Diabetes Care 2016;39(11):1972-80; 2. Blonde L, et al. Diabetes Care 2019;42:2108-2116;
3. Rosenstock J, et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20(12):2821-2829; 4. Suliqua EU Short Product Characteristics

Съкратена кратка характеристика

▼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.

SULIQUA® (insulin glargine 100 units/ml / lixisenatide): Съкратена информация за предписване

ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ Suliqua 100 единици/ml + 50 микрограма/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. Всяка писалка съдържа 300 единици инсулин гларжин (insulin glargine) и 150 микрограма ликсизенатид (lixisenatide) в 3 ml разтвор. Suliqua 100 единици/ml + 33 микрограма/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. Всяка писалка съдържа 300 единици инсулин гларжин (insulin glargine) и 100 микрограма ликсизенатид (lixisenatide) в 3 ml разтвор. Всеки ml съдържа 2,7 милиграма метакрезол. За пълния списък на помощните вещества вижте пълната кратка характеристика на продукта (КХП). **ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ** Лечение на възрастни пациенти с недостатъчно контролиран захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол като допълнение към диета и физически упражнения, в допълнение към метформин със или без SGLT-2 инхибитори. **ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ** Suliqua се предлага в две писалки, които предоставят различни възможности за дозиране: Suliqua 100 единици/ml + 50 микрограма/ml предварително напълнена писалка предоставя дозови стъпки от 10-40 единици инсулин гларжин в комбинация с 5-20 µg ликсизенатид (Suliqua (10-40) писалка). Suliqua 100 единици/ml + 33 микрограма/ml предварително напълнена писалка предоставя дозови стъпки от 30-60 единици инсулин гларжин в комбинация с 10-20 µg ликсизенатид (Suliqua (30-60) писалка). За да се избегнат грешки при лечението, предписващият лекар трябва да е сигурен, че в рецептата е посочено правилното количество на лекарствените вещества и точния брой на дозовите стъпки. Дозата трябва да се индивидуализира въз основа на клиничния отговор и да се титрира в зависимост от инсулиновите нужди на пациента. **Начална доза** Преди започване на Suliqua, терапията с базален инсулин или глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) рецепторен агонист, или перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт, различен от метформин и SGLT-2 инхибитори, трябва да се преустанови. Началната доза Suliqua зависи от предшестващото антидиабетно лечение, но не трябва да надвишава препоръчителната начална доза ликсизенатид от 10 µg.

Предшестваща терапия			
	Пациенти нелекувани с инсулин (Перорално анти-диабетно лечение или GLP-1 рецепторен агонист)	Инсулин гларжин (100 единици/ml)** ≥ 20 до < 30 единици	Инсулин гларжин (100 единици/ml)** ≥ 30 до ≤ 60 единици
Начална доза и писалка	Suliqua (10-40) писалка	10 дозови стъпки (10 единици / 5 µg)*	20 дозови стъпки (20 единици / 10 µg)*
	Suliqua (30-60) писалка		30 дозови стъпки (30 единици / 10 µg)*

*единици инсулин гларжин (100 единици/ml)/µg ликсизенатид

****Ако е използван различен базален инсулин:** При двукратно дневно приложение на базален инсулин или инсулин гларжин (300 единици/ml), общата дневна доза, използвана преди, трябва да се намали с 20%, за да се избере началната доза на Suliqua. За всеки друг базален инсулин трябва да се приложи същото правило, като за инсулин гларжин (100 единици/ml). Максималната дневна доза е 60 единици инсулин гларжин и 20 µg ликсизенатид, съответстваща на 60 дозови стъпки. Suliqua трябва да се инжектира веднъж дневно, в рамките на един час преди хранене. За предпочитане е прандиалната инжекция да се поставя преди същото хранене всеки ден, като се избере най-удобното хранене. **Титриране на дозата** Suliqua трябва да се дозира в съответствие с индивидуалните инсулинови нужди на пациента. Препоръчително е да се оптимизира гликемичният контрол посредством коригиране на дозата, въз основа на плазмената глюкоза на гладно. Ако пациентът започне със Suliqua (10-40) писалка, дозата може да се титрира до 40 дозови стъпки с тази писалка. За дози >40 дозови стъпки/ден, титрирането на дозата трябва да продължи със Suliqua (30-60) писалка. Ако пациентът започне със Suliqua (30-60) писалка, дозата може да се титрира до 60 дозови стъпки с тази писалка. За общи дневни дози >60 дозови стъпки/ден, не трябва да се използва Suliqua. **Специални популации** Старческа възраст (>65 години) Suliqua може да се използва. Дозата трябва да се коригира индивидуално, въз основа на мониториране на глюкозата. Прогресивното влошаване на бъбречната функция с възрастта може да доведе до стабилно намаляване на инсулиновите нужди. Терапевтичният опит с Suliqua при пациенти на възраст ≥75 години е ограничен. **Бъбречно увреждане** Suliqua не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност. Не се налага коригиране на дозата на ликсизенатид при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациенти с бъбречно увреждане, нуждите от инсулин могат да бъдат намалени, може да е необходимо често проследяване на глюкозата и коригиране на дозата. **Чернодробно увреждане** Не се налага коригиране на дозата на ликсизенатид при пациенти с чернодробно увреждане. Нуждите от инсулин могат да бъдат намалени поради намален капацитет за глюконеогенеза

и намален метаболизъм на инсулина. Може да е необходимо често проследяване на глюкозата и коригиране на дозата. **Педиатрична популация** Няма съответно приложение на Suliqua в педиатричната популация. **Начин на приложение** Suliqua трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, делтоидния мускул или бедрото. Местата на инжектиране трябва да се сменят в рамките на посочената област на инжектиране (корема, делтоидния мускул или бедрото) при всяко следващо инжектиране, за да се намали риска от липодистрофия и кожна амилоидоза. Инструктирайте пациентите винаги да използват нова игла. Suliqua не трябва да се изтегля от патрона на предварително напълнената писалка SoloStar в спринцовка, за да се избегнат грешки при дозиране и възможно предозиране. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА** **Проследимост** За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват. Suliqua не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза. Пациентите трябва да бъдат инструктирани непрекъснато да редуват мястото на инжектиране, за да се намали рискът от развитие на липодистрофия и кожна амилоидоза. Има потенциален риск от забавена абсорбция на инсулин и влошен гликемичен контрол след инжектиране на инсулин на места с тези реакции. Има съобщения, че внезапната промяна на мястото на инжектиране в незасегнатата зона води до хипогликемия. Препоръчва се проследяване на кръвната захар след промяна на мястото на инжектиране и може да се обмисли коригиране на дозата на антидиабетните лекарства. **Хипогликемия** Хипогликемия може да настъпи, ако дозата на Suliqua е по-висока, отколкото е необходимо. Дозата на Suliqua трябва да се индивидуализира според клиничния отговор и се титрира въз основа на инсулиновите нужди на пациента. **Остър панкреатит** Има няколко съобщени случая на остър панкреатит при употреба на ликсизенатид, въпреки че не е била установена причинно-следствена връзка. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит: персистираща, силна коремна болка. При съмнение за панкреатит, приложението на Suliqua трябва да се преустанови; ако се потвърди остър панкреатит, не трябва да се започва повторно лечение с ликсизенатид. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнез за панкреатит. **Тежко стомашно-чревно заболяване** Suliqua не е изпитван при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване, включително тежка гастропареза, и по тази причина не се препоръчва употребата на продукта при тези пациенти. **Други** Не се препоръчва употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане или в краен стадий на бъбречно заболяване. Suliqua трябва да се използва с внимание при пациенти, приемащи перорални лекарствени продукти, които изискват бърза стомашно-чревна абсорбция, налагат внимателно клинично наблюдение или имат тесен терапевтичен индекс. Пациентите трябва да бъдат предупредени да вземат предпазни мерки, за да избегнат дехидратация. В редки случаи образуването на антитела срещу инсулин гларжин и/или ликсизенатид може да наложи коригиране на дозата на Suliqua. Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да проверяват етикета на писалката преди всяка инжекция. Suliqua не е проучван в комбинация с дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) инхибитори, сулфонилурейни производни, глиниди и ниоглитазон. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ** Не са провеждани проучвания за взаимодействие със Suliqua. Информацията, дадена в пълната КХП (т.4.5) се основава на проучвания с отделните вещества. **ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ** Suliqua не се препоръчва при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция. Suliqua не трябва да се използва по време на бременност и кърмене. **ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ** Suliqua не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране и работа с машини. **НЕЖЕЛАНИ РЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ** Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение със Suliqua са хипогликемия и стомашно-чревни нежелани реакции. Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клиничните изпитвания: Хипогликемия – много чести; Замайност, гадене, диария, повръщане и реакции на мястото на инжектиране – чести. Алергични реакции (уртикария) – нечести; Нарушения на кожата и подкожната тъкан (кожна амилоидоза, липодистрофия) – с неизвесна честота. За всички, описани нежелани лекарствени реакции, вижте пълния текст на КХП. **Съобщаване на подозирани нежелани реакции** Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване 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 националната система за съобщаване на Изпълнителна агенция по лекарствата с адрес ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; Р. България; тел.: +359 2 8903 417; факс: +359 2 8903 434; уебсайт: www.bda.bg **ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** Sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie 75008 Paris, Франция. **Номер(а) на разрешението за употреба** EU/1/16/1157/001-006; Дата на първо разрешаване /подновяване на разрешението за употреба: 11.01.2017 г.;

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

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://ec.europa.eu/>.

За повече информация: „САНОФИ БЪЛГАРИЯ“ ЕООД, гр. София 1784, бул. „Цариградско шосе“ 90, Офис сграда Капитал Форт, тяло А, етаж 10, България, Тел: 02/ 970 53 00, Факс: 02/ 970 53 33, e-mail: bg-medical-info@sanofi.com



Значение на *Xultorphy* при лечението на захарен диабет тип 2

Цветелина Тотомирова, Мила Арнаудова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, ВМА – София

Резюме: Лечението на пациентите със захарен диабет тип 2 започва последователно с няколко перорални хипогликемични средства с добавяне на базален инсулин, когато пероралните средства не успеят да постигнат гликемичната цел на пациента. Добавянето на прандиален инсулин е свързано с по-голямо наддаване на тегло, риск от хипогликемии и трудности при придържане към лечението – като изчисления на дозата на инсулина, които често възпрепятстват подходящото му интензифициране. Понастоящем добавянето на Glucagon-like Peptide-1 (GLP1) агонист е друг метод за повлияване на гликемичния контрол. Използването на GLP1 агонисти значително подпомага гликемичния контрол, демонстрирайки подобрене с гликиран хемоглобин (HbA1c) с на 0,9-1,4% за 6 месеца, като се предполага, че 50% от пациентите, използващи аналози на GLP-1, ще постигнат резултат HbA1c <7,0% в рамките на 6 месеца. Използването на *Xultorphy* е по-рентабилно, отколкото увеличаването на базалния инсулин или добавянето на болус инсулин или *liraglutide* до базален инсулин, главно поради по-голямо намаляване на нивата на гликирания хемоглобин.

Захарният диабет тип 2 е прогресивно многосистемно заболяване, характеризиращо се с нарушена постпрандиална секреция на инсулин, повишена периферна инсулинова резистентност и анормално освобождаване на инкретини след нахранване. По време на диагностицирането повечето хора със захарен диабет са загубили между 50 и 80% от клетъчната си функция.

Лечението на пациентите със захарен диабет тип 2 започва последователно с няколко перорални хипогликемични средства с добавяне на базален инсулин, когато пероралните средства не успеят да постигнат гликемичната цел на пациента. Титрирането на базалния инсулин се препоръчва за постигане на оптимален контрол на плазмената глюкоза на гладно, но не успява значително да се справи с екскурзиите

на глюкоза след хранене, които обикновено характеризират по-ранните етапи на влошаване на гликемичния контрол (1). Възможност над 70% от пациентите със захарен диабет, лекувани с базален инсулин, не успяват да постигнат целта на HbA1c от 7,0% (53 mmol/mol) и по този начин се нуждаят от интензификация на лечението.

Традиционно дълго време при пациентите със захарен диабет тип 2, които не са в състояние да поддържат адекватно гликемичния контрол с базален инсулин, се налагаше добавяне на прандиален инсулин или преминаване към предварително смесени инсулинови формулировки (2). Добавянето на лечението с прандиален инсулин е свързано с по-голямо наддаване на тегло, риск от хипогликемии и трудности при придръжане към лечението – като изчисления на дозата на инсулина, които често възпрепятстват подходящото му интензифициране.

Понастоящем добавянето на GLP1 агонист е друг метод за повлияване на гликемичния контрол. Използването на GLP1 агонисти значително подпомага гликемичния контрол, демонстрирайки подобрение с HbA1c на 0,9-1,4% (10-15 mmol/mol) за 6 месеца, като се предполага, че 50% от пациентите, използващи аналози на GLP-1, ще постигнат резултат HbA1c <7,0% в рамките на 6 месеца. Техният ефект върху HbA1c се дължи на въздействието върху постпрандиалните гликемии, като същевременно се подобрява редукцията на телесно тегло и намалява рискът от хипогликемии в сравнение с инсулина (2). Данните от реалния свят показват, че тази полза може да не е толкова добра на практика. Hall и съпр. установяват, че използването на аналог на GLP-1 в реалната практика подобрява HbA1c с 0,6% за 12 месеца (4), подчертавайки разликата между данните от изпитванията и тези от реалния свят (5).

Механизмите, които стоят в основата на подобрения гликемичен контрол, свързан с употребата на базалните инсулини и аналозите на GLP-1, се допълват взаимно, като са насочени както към гликемиите на гладно, така и към постпрандиалните гликемии. Въз основа на тези доказателства са разработени и одобрени за клинична употреба комбинирани терапии с аналози на GLP-1 и базален инсулин.

Xultophy е комбинация от базален инсулин degludec и аналог на GLP-1 liraglutide. Той е показан при пациенти, които не постигат оптимален контрол при приложение на базален инсулин под 50 Е или под 1.8 mg лираглутид дневно. За да се превключат пациентите на IDegLira, лираглутид или базален инсулин трябва да се преустановят преди започване. След това IDegLira може да се прилага на следващия ден в избраното време за дозиране. Няма проучвания при пациенти, които преди това са били с неоптимален контрол при приложение на седмичен GLP-1 рецепторен агонист, така че ако е оправдан преходът към Xultophy от тези средства, трябва да се обмисли индивидуална кинетика и започване на IDegLira по време на следващата планирана доза. В много случаи се прилага при пациенти на лечение едновременно на базален инсулин и GLP-1 рецепторен агонист

Програмата DUAL е разработена за оценка на ефикасността и безопасността на IDegLira при приложението му в различни терапевтични схеми.

Проучването DUAL-I оценява IDegLira, сравнен с инсулин degludec и liraglutide самостоятелно, сред 1663 нетретирувани с инсулин до момента пациенти, лекувани преди това с метформин с или без пиоглимазон. На 26-та седмица средната доза на IDegLira е 38 дозови стъпки (съответстващо на 1.4 mg liraglutide), сравнена с 53 U инсулин degludec и 1.8 mg liraglutide. HbA1c е намален с 1,9% при приложение на Xultophy, което е доказано неинфериорно спрямо инсулин degludec (редукция на HbA1c с 1,4%, $p < 0.0001$) и по-добър от liraglutide (редукция на HbA1c с 1,3%, $p < 0.0001$) (6).

Използването на IDegLira като допълнителна терапия към сулфонилуреино средство с или без метформин се сравнява с плацебо в проучването DUAL-IV. След 26 седмици изходният HbA1c от 7,9% намалява до 6,4% с IDegLira и до 7,4% с плацебо ($p < 0.001$). IDegLira води до намаление на плазмената глюкоза на гладно значително спрямо плацебо ($p < 0.001$). Телесното тегло се увеличава с 0.5 kg с IDegLira и намалява с 1 kg с плацебо ($p < 0.001$) (7).

DUAL-III проучва ефекта на IDegLira при инсулин-наивни пациенти с неконтролиран тип 2 захарен диабет, третирувани с метформин и GLP-1 рецепторен агонист (liraglutide дневно или epenatide два пъти дневно), с или без пиоглимазон или сулфанилуреен медикамент. HbA1c и глюкозата на гладно намаляват значително при пациентите, получаващи IDegLira в сравнение с тези, които продължават GLP-1 терапия (HbA1c: -1,3% срещу -0,3%; глюкоза на гладно: -63.6 спрямо -10.8 mg/dL; $p < 0.001$). Общо 75% от пациентите, получаващи IDegLira, достигат HbA1c <7% от средното изходно ниво HbA1c от 7,8% в сравнение с 36% при пациентите, които остават включени на непроменена терапия ($p < 0.001$). При преминаване от GLP-1 терапия към IDegLira няма влошаване на гликемичния контрол по време на периода на титриране. Теглото се увеличава с 2 kg при IDegLira и е намалено с 0,8 kg при кохортата с непроменена терапия ($p < 0.001$) (8).

Две проучвания, DUAL-II и DUAL-V, оценяват ефикасността и безопасността на IDegLira при пациенти, получаващи преди това базален инсулин. DUAL-II включва 413 пациенти, лекувани до момента с метформин и базален инсулин с или без сулфанилуреен препарат или глинид. Всички антихипергликемични средства, с изключение на метформин, са прекратени и пациентите са получавали или инсулин degludec 16 U, или IDegLira 16 дозирани стъпки дневно. След 26 седмици средните дози инсулин degludec са сходни (45 дозови стъпки), а HbA1c е намален с 1,9% с IDegLira и 0,9% с инсулин degludec ($p < 0.0001$). IDegLira сигнификантно подобрява кръвната захар на гладно (-63.0 срещу -46.8 mg/dL; $p = 0.0019$) и телесно тегло (0,22 срещу 0,0 kg; $p < 0.0001$) в сравнение с инсулин degludec (9). Въпреки че изследването показва, че IDegLira превъзхожда инсулин degludec, това е установено в сравнение с максимална доза от 50 U, което

ограничение не съществува в реалната практика. DUAL-V включва 557 пациенти, които преди това са били неоптимално контролирани с метформин и инсулин glargine и са рандомизирани да получат IDegLira или да продължат с титриране на инсулин glargine два пъти седмично въз основа на плазмената глюкоза на гладно. За разлика от DUAL-II при DUAL-V не е определена максимална доза за инсулин glargine и средната стойност на дозата на 26 седмици е 66 U дневно. IDegLira значително намалява HbA1c в сравнение с инсулин glargine (-1,8% срещу -1,1%; $p < 0.001$) на 26-та седмица (10).

Доказано Xultorphy демонстрира полза по отношение на гликемичния контрол, когато се използва при пациенти, неконтролирани преди това с перорални антихипергликемични средства самостоятелно, включително с метформин, сулфанилурей и пиоглитазон, както и на перорални средства, комбинирани с GLP-1 рецепторни агонисти или базален инсулин. Въз основа на средните намаления на HbA1c от 1,3% до 1,9%, наблюдавани в клинични изпитвания, и по-големи намаления, наблюдавани при по-високи нива на HbA1c, пациентите с HbA1c над 10% вероятно биха имали полза от добавянето или заместването с Xultorphy. Пациенти с HbA1c над 10% е по-малко вероятно да достигнат целта на A1C с IDegLira самостоятелно (11).

Комбинацията IDegLira води до значителни HbA1c намаления в сравнение с всеки отделен компонент, както и до по-малко хипогликемии, по-малко нагдаване на тегло в сравнение само с базален инсулин и по-малко гастроинтестинални оплаквания, сравне-

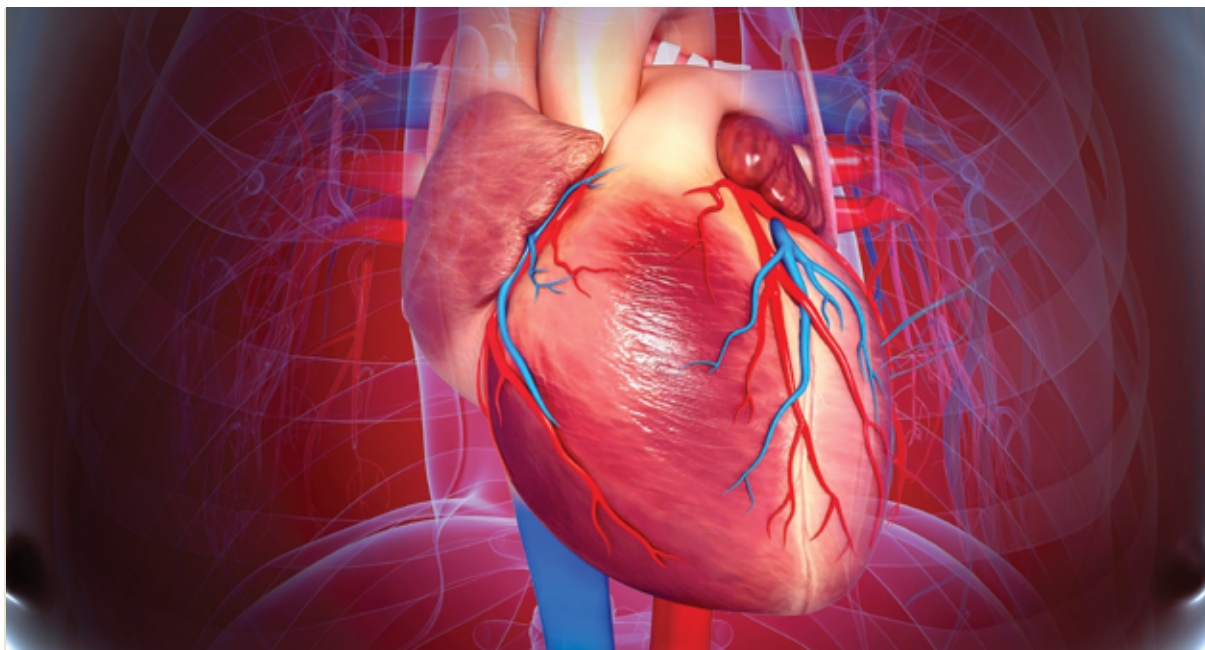
но със само liraglutide. Същевременно liraglutide самостоятелно води до по-голяма загуба на тегло и по-малко хипогликемии.

За пациенти, неконтролирани на перорални антихипергликемични средства и GLP-1 рецепторен агонист, базалният инсулин е вероятна следваща стъпка в терапията. Xultorphy осигурява допълнителен гликемичен контрол без увеличаване на броя на инжекциите. Пациентите, които не постигат гликемични цели с перорални средства и субмаксимални дози на GLP-1 рецепторни агонисти и които не са в състояние да титрират терапията в резултат на нежелани събития от гастроинтестиналния тракт, също могат да се възползват от IDegLira, което може да намали HbA1c без допълнителни странични прояви. При пациенти, неконтролирани на базален инсулин, преминаването към Xultorphy може да осигури подобрение на гликирания хемоглобин и телесното теглото с минимален риск от хипогликемии.

Комбинацията от тези две лекарства в едно устройство демонстрира редица ползи за пациентите, тъй като намалява броят на необходимите инжекции в сравнение с приема на лекарствата отделно, което може да подобри придържането към терапията. Освен това използването на Xultorphy води до по-ниски разходи за пациентите в сравнение с използване на двата агента поотделно. Употребата на Xultorphy е по-рентабилно, отколкото увеличаване на базалния инсулин или добавяне на болус инсулин или liraglutide до базален инсулин главно поради по-голямо намаляване на нивата на гликирания хемоглобин.

Библиография:

- Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (2): 263-9.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (1): 140-9.
- Orme ME, Nguyen H, Lu JY, Thomas SA. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Diabetes Metab Syndr Obes: Targets Ther* 2017; 10: 111.
- Hall G, McMahon A, Dain MP, Wang E, Home P. Primary-care observational database study of the efficacy of GLP-1 receptor agonists and insulin in the UK. *Diabet Med* 2013; 30 (6): 681-6.
- Carls GS, Tuttle E, Tan R-D, Huynh J, Yee J, Edelman SV, et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (11): 1469-78.
- Gough S, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomized, 26 week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 885-895. doi:10.1016/S2213-8587(14)70174-3.
- Rodbard HW, Bode BW, Harris B, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with type 2 diabetes: the DUAL-IV trial. *Diabet Med.* 2017; 34: 189-196. doi:10.1111/dme.13256.
- Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. *Diabetes Ther.* 2017; 8: 101-114. doi:10.1007/s13300-016-0218-3.
- Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care.* 2014; 37: 2926-2933. doi:10.2337/dc14-0785.
- Lingvay I, Magnhi FP, Garcia-Hernandez P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin level in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315:898-907. doi:10.1001/jama.2016.1252.
- Harris K, Nealy K. The Clinical Use of a Fixed-Dose Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (Xultorphy 100/3.6) for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Annals of Pharmacotherapy* 2017, 1-9.



Мястото на SGLT2 инхибиторите в лечението на сърдечната недостатъчност

Мария Орбецова, Димитър Илиев

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив, Катедра по ендокринология, Медицински факултет, МУ – Пловдив

Резюме: Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2) се очертават като предпочитаната група медикаменти при лечение на пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) със сърдечна недостатъчност (СН), с намалена фракция на изтласкване (СНнФИ) според настоящите препоръки на EASD/ADA. Категоричното им първостепенно място се дължи на резултатите от големи рандомизирани клинични проучвания с представителите на класа емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин – сигнификантно намаление на риска от хоспитализации за СН и значими бъбречни ползи. Данните от реалната клинична практика до голяма степен потвърждават благоприятните плейотропни ефекти.

Две обширни рандомизирани проучвания с дапаглифлозин и емпаглифлозин доказаха, че SGLT2 инхибицията се асоциира с намаляване с 26% на комбинирания риск от сърдечно-съдова смърт или първа хоспитализация за СН, с 25% – на риска от повтарящи се хоспитализации за СН или сърдечно-съдова смърт, и с 31% намаляване на риска от първа хоспитализация за СН. Ефектът е траен и сходен в повечето подгрупи, формирани въз основа на възраст и пол, независимо от наличието или отсъствието на ЗД. Тези резултати поставиха двата препарата като едно от средствата на първи избор за лечение на СНнФИ според настоящите препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC).

Съвсем наскоро са докладвани благоприятни ефекти на емпаглифлозин и при пациенти със СН със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) с и без ЗДТ2, които предстои да бъдат изяснявани в текущи проучвания с други представители на класа.

Ключови думи: SGLT2 инхибитори, захарен диабет тип 2, сърдечна недостатъчност, намалена фракция на изтласкване, запазена фракция на изтласкване

Въведение

В консенсусен доклад на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) и Американската диабетна асоциация (ADA) от м. октомври 2018 г. за първи път е отразена промяната в парадигмата за лечението на захарен диабет тип 2 (ЗДТ2). В до-

клада се обръща специално внимание върху необходимостта от преодоляване на клиничната инерция, чрез преоценка на лечението и евентуалното му модифициране на всеки 3-6 месеца според актуализираните ръководства (1).

Обаче въпреки доказаните кардио-бъбречно-метабо-

литни ползи на двете най-нови групи антидиабетни средства – SGLT2 инхибитори и GLP-1 рецепторни агонисти, и препоръките за ранното им включване при пациенти със ЗДТ2 и висок сърдечно-съдов риск, независимо от гликемичния контрол (2), навлизането им в реалната клинична практика е бавно и все още сравнително малък дял от пациентите, показани за подобно лечение, се възползват от него (3). Причините за това са многофакторни, но терапевтичната и клиничната инерция изглежда са от основно значение. Терминът „терапевтична инерция“ се отнася до решения по отношение конкретно на фармакологичното лечение (4), докато „клинична инерция“ е по-широкото понятие, отразяващо недостатъчното използване на „интервенции, за които се знае, че предотвратяват отрицателни резултати и по този начин предотвратяват дефицити в грижите като липса на скрининг, оценка на риска, профилактични мерки“ (5).

През 2020 г. ADA предприема 3-годишна инициатива за справяне с този проблем, като наскоро е предложен „Манифест за промяна“, за да се повиши в спешен порядък употребата на SGLT2 инхибитори и GLP-1 рецепторни агонисти при подходящите пациенти (6). Основната промяна според целите на манифеста е преминаване от терапевтични подходи, основаващи се само на целите за HbA_{1c}, към такива с едновременно и независимо от гликемията отчитане на наличието на атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, сърдечна недостатъчност и бъбречен риск в съответствие с актуализираните препоръки за лечение на ЗДТ2 (7).

Актуализиране на мястото на SGLT2 инхибиторите в лечението на пациенти със ЗДТ2 и СН

Според най-новите препоръки за лечение на ЗДТ2 има вече разделяне на приоритетите за включване в лечението на SGLT2 инхибиторите и GLP-1 рецепторните агонисти при пациенти с маркери за висок риск от развитие или при вече проявени атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (АСССЗ), сърдечна недостатъчност (СН), хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) независимо от изходните нива на HbA_{1c}, индивидуализираните таргетни нива на HbA_{1c} или употребата на метформин. Така SGLT2 инхибиторите с доказани сърдечно-съдови ползи се очертават като предпочитаната група медикаменти при СН с намалена фракция на изтласкване (СННФИ) – левокамерна фракция на изтласкване (ФИЛК) <45%. При диабетно бъбречно заболяване и албуминурия отново с приоритет са SGLT2 инхибиторите с доказателства за намаляване прогресията на ХБЗ като първична крайна цел или като допълнителни ефекти в проучванията за сърдечно-съдови крайни показатели (фигура 1). Категоричното първостепенно място на SGLT2 инхибиторите за лечение на пациентите със ЗДТ2 и СННФИ се дължи на данните от големи рандомизирани клинични проучвания с представителите на класа empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin. Резултатите показват, че във всяко едно от проучванията инхибиторите на SGLT2 сизнификантно намаляват риска от хоспитализации за СН и същевременно водят до значими бъбречни ползи. Ползите по отношение на хоспитализациите за СН и прогресия на бъбречно заболяване са сходни, независимо от наличието на доказано сърдечно-съдово заболяване или анамнеза за СН. По отношение на групи крайни първични и вторични показатели се очертават някои различия между отделните медикаменти.

В първото завършило проучване за сърдеч-



но-съдова сигурност на SGLT2 инхибитор при пациенти със ЗДТ2 с висок сърдечно-съдов риск според изискванията на FDA EMPA-REG OUTCOME® (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose) приложението на емпаглифлозин води до намаление с 35% на риска от хоспитализация за СН, но допълнително – с 14% на цялостния сърдечно-съдов риск, с 32% на риска от обща смъртност и с 38% на риска от сърдечно-съдова смъртност (8, 9).

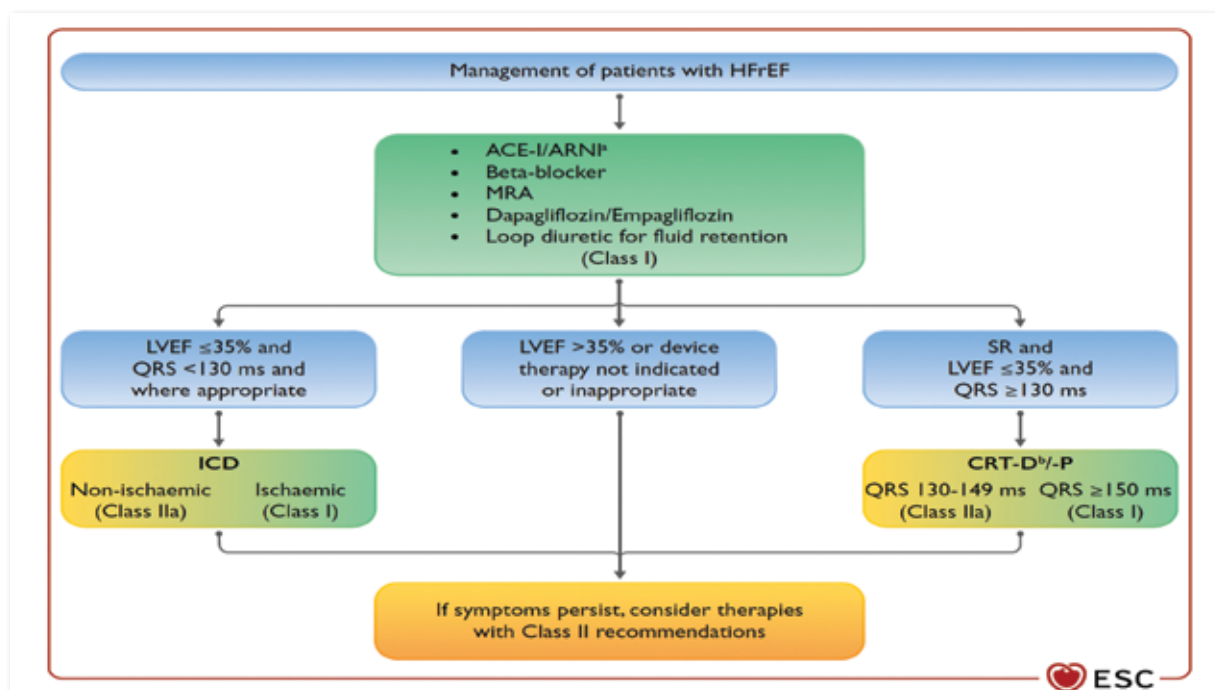
Резултатите от програмата CANVAS (CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study) за оценка на ефекта на канаглифлозин върху сърдечно-съдовия риск при пациенти със ЗДТ2 с установено сърдечно-съдово заболяване или ≥ 2 рискови фактора за такова също посочват редукция на хоспитализациите за СН с 32% (10).

В DECLARE-TIMI 58 (The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction) лечението с дапаглифлозин има за резул-

тат значимо по-ниска честота на хоспитализации за СН (с 22%) спрямо плацебо както в групата пациенти със ЗДТ2 с установено АСССЗ, така и в тази само с рискови фактори. Нещо повече, при пациентите със СННФИ се наблюдава сигнификантна редукция на общата и сърдечно-съдовата смъртност (11, 12).

Накрая, в наскоро завършилото проучване SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure) при пациенти със ЗДТ2, хоспитализирани за СН, които са били преди изписване или изписани през последните три дни, е установено снижение на релативния риск от сърдечно-съдова смърт, хоспитализация за СН или спешно посещение за СН с 33% при ранното включване на сотаглифлозин спрямо плацебо ($p=0.0009$). Кривите се разделят много рано, като статистическа значимост на разликата се постига в рамките на 28 дни след започване на лечението (13).

Скорошен метаанализ на цитираните рандомизи-



Фигура 2. Терапевтичен алгоритъм на клас I медикаменти за лечение на СННФИ (адаптирано по McDonagh et al, 2021)

ACE-I – инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим; ARNI – инхибитор на ангиотензинов рецептор-неприлизин; CRT-D – сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор; CRT-P – сърдечна ресинхронизираща терапия с пейсмейкър; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; HFrEF – сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; LVEF – левокамерна фракция на изтласкване; MRA – минералокортикоид-рецепторен антагонист; QRS – Q, R и S вълни (на ЕКГ с 12-отвеждания); SR – синусов ритъм.
а Като замяна ACE-I. б Където е подходящо. Клас I = зелено. Клас IIa = жълто.

Лечение на пациенти със СННФИ

ACE-I/ARNIa

Бета-блокер

MRA

Dapagliflozin/Empagliflozin

Бримков диуретик при задръжка на течности

Клас I

LVEF ≤35% и QRS <130 ms и където е подходящо

LVEF >35% или при неиндицирана или неподходяща апаратна терапия

Исхемичен (клас I) Неисхемичен (клас IIa)

Ако симптомите персистират, влизат в съображение терапии клас II

рани клинични изпитвания съобщава, че SGLT2 инхибиторите намаляват хоспитализациите за СН при 37478 пациенти със ЗДТ2 с 30% (съотношение на шансовете (OR) 0,70, 95% CI 0,63-0,77) съответно с 2, 9, 23, 29 и 58 по-малко събития/1000 пациенти за петгодишен период при пациенти с много нисък, нисък, умерен, висок и много висок риск (14).

Данните от реалната клинична практика също са обнадеждаващи. Наблюдателното, регистър-базирано проучване CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors – сравнителна ефективност на сърдечно-съдовите резултати при нови потребители на SGLT2 инхибитори) анализира голяма група пациенти със ЗДТ2 от целия спектър на сърдечно-съдов риск. Лечението със SGLT2 инхибитори (дапаглифлозин, емпаглифлозин или канаглифлозин) е с по-нисък риск от хоспитализации за СН (HR: 0,61, 95% CI: 0,51-0,73) и смъртност от всички причини (HR: 0,49; 95% CI: 0,41-0,57) в сравнение с редица други лекарства за понижаване на кръвната захар (15). Подобни резултати са докладвани в метаанализ на четири наблюдателни бази данни от САЩ, където терапията със SGLT2 инхибитори е свързана също с по-нисък риск от хоспитализации за СН в сравнение с други антидиабетни средства (16).

В обширен шведски регистър на СН приложението на SGLT2 инхибитори (83,2% са приемали емпаглифлозин) при пациентите със ЗДТ2 е свързано с 30% по-нисък риск от първа хоспитализация по повод СН и сърдечно-съдова смъртност, независимо от левокамерната фракция на изтласкване, фоновото лечение с метформин и бъбречната функция (17). Това представлява особен интерес с оглед на вече представените резултати от проучването SOLOIST, което също предполага благоприятен ефект на SGLT2 инхибиторите върху хоспитализации за СН при диабетици със запазена левокамерна фракция на изтласкване (13).

SGLT2 инхибиторите при пациенти със СН без захарен диабет

Наблюденията в големите проучвания за сърдечно-съдови резултати при пациенти със ЗДТ2 и сърдечно-съдов риск и последвалите ги метаанализи изградиха хипотезата, че SGLT2 инхибиторите изявяват благоприятни сърдечно-съдови и бъбречни ефекти, които не са изцяло свързани с гликемичния контрол, и насърчиха провеждането на рандомизирани клинични проучвания при пациенти без захарен диабет.

Проучването DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardio-vascular Death in Patients With Chronic Heart Failure) е първото за оценка ефекта на дапаглифлозин върху честотата на влошаване на СН или сърдечно-съдовата смърт при пациенти с хронична СН-нФИ с или без ЗД. При средно проследяване от 18,2 месеца дапаглифлозин в сравнение с плацебо намалява риска от влошаване на СН, подобрява клиничната симптоматика и качеството на живот и повишава преживяемостта при пациентите със СН с намалена левокамерна фракция на изтласкване, независимо от наличието на ЗДТ2 (18).

Проучването EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) е сходно и изследва същата целева популация, но с по-широко застъпване на пациенти със значително намалена фракция на изтласкване и повишени концентрации на N-терминален про В-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP). Емпаглифлозин намалява риска от първичния комбиниран краен показател, включително сърдечно-съдова смърт и хоспитализация за СН с 25%, независимо от наличието на ЗД и според нивото на HbA1c (19).

В последвалия метаанализ на данните от DAPA-HF и EMPEROR-Reduced обобщено ефектът на SGLT инхибиторите се изразява в 13% намаление на смъртността от всички причини (HR 0,87, 95% CI 0,77-0,98; P=0,018) и 14% намаление на сърдечно-съдовата смърт (HR 0,86, 95% CI 0,76-0,98; P=0,027). SGLT2 инхибицията се асоциира с намаляване с 26% на комбинирания риск от сърдечно-съдова смърт или първа хоспитализация за СН, с 25% на риска от повтарящи се хоспитализации за СН или сърдечно-съдова смърт и с 31% намаляване на риска от първа хоспитализация за СН. Ефектът е траен и сходен в повечето подгрупи, формирани въз основа на възраст и пол, независимо от наличието или отсъствието на ЗД. Трябва да се отбележи, че в DAPA-HF и EMPEROR-reduced съответно 42% и 50% от изследваните лица не са диабетици (20). Намереният значим ефект на дапаглифлозин и емпаглифлозин при пациенти с eGFR, по-ниска от 60 mL/min/1.73 m², при тази високорискова популация е изключително важен за практиката. Въз основа на досегашните данни в най-новите препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2021 г., SGLT2 инхибиторите дапаглифлозин и емпаглифлозин се препоръчват като първа линия терапия за лечение на пациенти със СН-нФИ за намаление на риска от хоспитализация за СН и смъртност с ниво на доказателствено Клас I A, наред с ACE инхибиторите, бета-блокери, антагонистите на минералокортикоидния рецептор и сакубитрил/валсартан (фигура 2) (21).

SGLT2 инхибиторите (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин, сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти със ЗДТ2 с риск от настъпване на сърдечно-съдови събития за намаляване на хоспитализациите за СН, големите сърдечно-съдови събития, терминалната бъбречна дисфункция и сърдечно-съдовата смърт. SGLT2 инхибиторите (дапаглифлозин, емпаглифлозин и сотаглифлозин) се препоръчват при пациенти със ЗДТ2 и СН-нФИ за намаляване на хоспитализациите СН и сърдечно-съдовата смърт (21).

SGLT2 инхибиторите при пациенти със СН със запазена фракция на изтласкване

През септември 2021 г. приключи голямо клинично проучване EMPEROR-Preserved, което доказва, че емпаглифлозин е първото антидиабетно средство, което значително подобрява състоянието на пациенти, страдащи от СН със запазена фракция на изтласкване (СНЗФИ). Резултатите от проучването са официално обявени на конгреса на ESC т.г. и вече публикувани. Клиничното проучване EMPEROR-Preserved

обхваща 5 988 лица със СН, като половината от тях са приемали емпаглифлозин, а другата половина – плацебо. При сравнителен анализ на двете групи са установени категорични ползи от приема на емпаглифлозин – сигнификантно намаление от 21% на относителния риск от сърдечно-съдова смърт или хоспитализация поради СН при възрастни пациенти със СНЗФИ, намаление с 27% на относителния риск от първични и последващи хоспитализации поради СН, както и значително забавяне на влошаването на бъбречната функция. Обобщените данни за профила на безопасност са в съответствие с предишните констатации, потвърждавайки добре установения профил на безопасност на медикамента (22). Проучването DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure – оценка на дапаглифлозин за подобряване на живота на пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване) е международно, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо изпитване при пациенти със СНЗФИ (LVEF > 40%), сравняващо ефекта на дапаглифлозин срещу плацебо, в допълнение към стандартни грижи. Първичната крайна точка е времето до първа сърдечно-съдова смърт или влошаване на СН (хоспитализация за СН или спешно посещение по повод СН)

с двойни първични анализи – при цялата популация и при подгрупа с LVEF <60%. До момента са рандомизирани 6263 пациенти с и без ЗДТ2 и резултатите се очакват (23).

В ход са и други проучвания при пациенти със СНЗФИ със SGLT2 инхибитори, чиито резултати могат да повлияят допълнително на индикациите за приложение на този клас медикаменти и отделни негови представители в лечението както на СН, така и на ЗД като цяло.

В заключение, в рамките на по-малко от година след актуализиране на препоръките за лечение на ЗДТ2 се натрупаха още данни по отношение на благоприятните сърдечно-съдови и бъбречни ефекти на SGLT2 инхибиторите. Тези ползи се наблюдават при всички пациенти със СН, независимо от пол и възраст, наличие или отсъствие на ЗД, дори и го някаква степен от фракцията на изтласкване – категорично при намалена, но с най-нови данни за положителен ефект и при запазена такава. Разширяващите се доказателства за комбинирани сърдечно-съдови и бъбречни ползи откъдето гликемичния контрол правят този клас антидиабетни медикаменти уникален и го поставят на първа линия заедно с утвърдените средства за лечение на сърдечната недостатъчност.

Библиография:

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41 (12): 2669-2701.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221-228.
3. Gao Y, Peterson E, Pagidipati N. Barriers to prescribing glucose-lowering therapies with cardiometabolic benefits. *Am Heart J* 2020; 224: 47-53.
4. Gabbay R, Kendall D, Beebe C, et al. Addressing Therapeutic Inertia in 2020 and Beyond: A 3-Year Initiative of the American Diabetes Association. *Clin Diabetes* 2020; 38: 371-381.
5. Khunti K, Davies MJ. Clinical Inertia: time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes* 2017; 11: 105-106.
6. Scherthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19 (1): 185.
7. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl 1): S111-S124.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2117-28.
9. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018; 138 (17): 1904-1907.
10. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139 (22): 2591-2593.
11. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
12. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139 (22): 2528-2536.
13. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384 (2): 117-28.
14. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573.
15. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136 (3): 249-59.
16. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 (11): 2585-2597.
17. Becher PM, Schrage B, Ferrannini G, et al. Use of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus: Data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2021; 23 (6): 1012-1022.
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
19. Packer M, Zannad F. Cardiac and renal outcomes with empagliflozin in heart failure with a reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1413-1424.
20. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396 (10254): 819-829.
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 00: 1-128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub ahead of print. PMID: 34449189.
23. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1217-1225.

За пациентите със ЗДТ2¹⁻⁴

СИЛАТА ДА ПОСТИГНЕШ ПОВЕЧЕ

JARDIANCE...

Множество ползи.
Доказана протекция.^{† 1,4}

SYNJARDY
комбинира ползите от
Jardiance с metformin
в една таблетка^{2,4}

GLYXAMBI
предоставя ползите от
Jardiance + допълнителен
контрол на HbA1c³

Jardiance®
(empagliflozin)

Synjardy®
(empagliflozin/
metformin HCl)

Glyxambi®
(empagliflozin/
linagliptin)

[†]Намалява риска от СС смърт при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и СС заболяване.

Източници: 1. KOTI Jardiance 17.06.2021 г. 2. KOTI Synjardy 03.09.2020 г. 3. KOTI Glyxambi 16.07.2021 г. 4. Zimlin B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128.

Информация за кратките характеристики на продуктите:

JARDIANCE 10 mg филмирани таблетки. **Състав:** Всяка таблетка съдържа empagliflozin 10 mg. **Терапевтични показания:** 1. Захарен диабет тип 2. Jardiance е показан за лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарния диабет тип 2 като допълнение към диетата и упражнението - като монотерапия в случаите, когато употребата на метформи и метформи в комбинация поради неспособност и/или допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет 2. Съвременна недостатъчност. Jardiance е показан при възрастни за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. **Дозировка и начин на приложение:** препоръчителната начална доза е 10 mg емпагlifлозин веднъж дневно. Когато емпагlifлозин се използва в комбинация със СУТ или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУТ или инсулин, за да се намали риска за хипогликемии. Поради механизма на действие, ефикасността на емпагlifлозин по отношение на гликемична зависи от бъбречната функция. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² или CrCl ≥60 ml/min. Не трябва да се започва лечение с емпагlifлозин при пациенти с eGFR <60 ml/min/1.73 m² или CrCl <60 ml/min. При пациенти, които понасят емпагlifлозин и чийто eGFR спада постепенно под 60 ml/min/1.73 m² или с CrCl под 60 ml/min, дозата на емпагlifлозин трябва да бъде коригирана до или запазена на 10 mg веднъж дневно. Употребата на емпагlifлозин трябва се предостави при eGFR трайно под 45 ml/min/1.73 m² или CrCl трайно под 45 ml/min. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко и умерено чердробно увреждане. Не се препоръчва употреба на емпагlifлозин при пациенти с тежко чердробно увреждане. Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишен риск за хипотония. При пациенти на възраст 65 години и по-горе, не се препоръчва започване на терапия с емпагlifлозин. Безопасността и ефикасността на емпагlifлозин при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Таблетките могат да се приемат със или без храна. **Противопоказания:** Сърдечна недостатъчност или активни вещества или нисък от помощните вещества. За повече информация, моля, прочетете посочената по-горе информация от кратката характеристика на продукта Synjardy, касаеща компонента емпагlifлозин. **Дата на последно одобрение на KOTI Jardiance:** 17.06.2021 г.

SYNJARDY 5 mg/850 mg, SYNJARDY 5 mg/1000 mg филмирани таблетки. **Състав:** Всяка таблетка съдържа empagliflozin 5 mg и metformin hydrochloride 850 mg или 1000 mg. **Терапевтични показания:** Лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарния диабет тип 2 като допълнение към диетата и упражнението като монотерапия в случаите, когато употребата на метформи и метформи в комбинация поради неспособност или в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет и при пациенти, които вече са на лечение с комбинацията от емпагlifлозин и метформи като две отделни таблетки. Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно. **Дозировка и начин на приложение:** Дозировката трябва да бъде индивидуално определена на базата на настоящата схема на лечение на пациента, като при това не се надвишава максималната препоръчителна дневна доза метформи. Когато Synjardy се използва в комбинация със СУТ или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУТ или инсулин, за да се намали риска за хипогликемии. Поради механизма на действие, ефикасността на емпагlifлозин по отношение на гликемична зависи от бъбречната функция. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² или CrCl ≥60 ml/min. Не трябва да се започва лечение с емпагlifлозин при пациенти с eGFR <60 ml/min/1.73 m² или CrCl <60 ml/min. При пациенти, които понасят емпагlifлозин и чийто eGFR спада постепенно под 60 ml/min/1.73 m² или с CrCl под 60 ml/min, дозата на емпагlifлозин трябва да бъде коригирана до или запазена на 10 mg веднъж дневно. Употребата на емпагlifлозин трябва се предостави при eGFR трайно под 45 ml/min/1.73 m² или CrCl трайно под 45 ml/min. Метформи и метформи в комбинация при пациенти с GFR <30 ml/min и трябва да бъде временно спряна при пациенти с симптоми, които променят бъбречната функция. Synjardy не трябва да се използва при пациенти с чердробно увреждане. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишен риск за обемно изчерпване. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишен риск за хипотония. При пациенти на възраст 65 години и по-горе, не се препоръчва започване на терапия със Synjardy. Безопасността и ефикасността на емпагlifлозин при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Synjardy трябва да се приема два пъти дневно с храна, за да се намали нежелателните реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформи. **Противопоказания:** Сърдечна недостатъчност или активни вещества или нисък от помощните вещества. Всички тип остри метаболитни ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетозацидоза), диабетна прекома, тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 ml/min), остри състояния, които биха могли да променят бъбречната функция (като дехидратация, тежка инфекция, шок, заболяване, което може да доведе до тежка хипоксия (особено остро заболяване, или влошаване на хронично заболяване), като: деноминационна сърдечна недостатъчност, диалатна недостатъчност, острокръвен инфаркт на миокарда, шок, чердробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолна. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Емпагlifлозин, емпагlifлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетозацидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпагlifлозин трябва да се предостави незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двете случая лечението може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира. При лечение с емпагlifлозин се наблюдава повишение на хемоглобина. Емпагlifлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампути на долни крайници (предимно на пръсти) в проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Нива от 10-14 mg HbA1c. Поради механизма на действие, пациентите, които приемат емпагlifлозин, ще имат по-големи нива на глюкоза в урината. Пациентите с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетозацидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпагlifлозин трябва да се предостави незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двете случая лечението с емпагlifлозин може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира. При лечение с емпагlifлозин се наблюдава повишение на хемоглобина. Емпагlifлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампути на долни крайници (предимно на пръсти) в проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Нива от 10-14 mg HbA1c. Поради механизма на действие, пациентите, които приемат емпагlifлозин, ще имат по-големи нива на глюкоза в урината. Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на неспособност към лактоза. Цялата лактоза дефицит или лактозна лактоза малбсорбция не трябва да приемат тази лекарствен продукт. **Метформи:** Лактатна ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Наблюдаването на метформи настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличаване риска от лактатна ацидоза.

В случаите на дехидратация (тежка, рядко или влошаване, треска или намалени пиели на течности) трябва временно да се спре приемът на метформи и в препоръчителен срок да се установи връзка с медицински специалист. Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да уредят бъбречната функция (като антикоагуланти средства, диуретици и HCTZ) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформи. Други рисков фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чердробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и външни състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да доведат до хипоксия (като диуретици, ACE-инхибитори). Трябва да се има предвид временно прекосяване на приема на емпагlifлозин при пациенти с установени инфекции на личните пътища. Съобщава се за постстерилизационни случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като фистула на Фури) при пациенти от женски и мъжки пол, приемали SGLT2 инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животоспасително събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампути на долни крайници (предимно на пръсти) при провеждане на дълготрайни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Нива от 10-14 mg HbA1c. Поради механизма на действие, пациентите, които приемат емпагlifлозин, ще имат по-големи нива на глюкоза в урината. Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на неспособност към лактоза. Цялата лактоза дефицит или лактозна лактоза малбсорбция не трябва да приемат тази лекарствен продукт. **Метформи:** Лактатна ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Наблюдаването на метформи настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличаване риска от лактатна ацидоза.

и нестабилна сърдечна недостатъчност, поради съдържанието на метформи. Метформи трябва да се спре по време на операция под обща спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяване на храненето през устата, и при установено че бъбречната функция е оденена отново и е установено, че е стабилна. **Взаимодействия:** Едновременното приложение на многократни дози емпагlifлозин и метформи не променя значимо фармакокинетиката нито на емпагlifлозин, нито на метформи при здрави участници. Не са провеждани проучвания за взаимодействия с Synjardy. Следните твърдения отразяват наличната информация за отделни активни вещества. **Емпагlifлозин:** Емпагlifлозин може да засили диуретичния ефект на тиазидите и бримониди диуретици и може да повиши риска за дехидратация и хипотония. Фармакокинетиката на емпагlifлозин не се повлиява при едновременно приложение с метформи, пилемиди, пилотизол, ситиглиптин, линаглиптин, варафил, верапами, рамиприл, симвастатин, тораземид и хидрохлорид. Проучванията за взаимодействията, проведени при здрави доброволци, показват, че емпагlifлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформи, пилемиди, пилотизол, ситиглиптин, линаглиптин, симвастатин, варафил, рамиприл, дигоксин, диуретици и перорални контрацептиви. **Метформи:** Не се препоръчва съпътстваща употреба на алкохол или хормонални контрастни вещества. HCTZ, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици могат да се свързват неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформи е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция. Пиксиролтацион (превентивна система и покана), beta-2-агонистите и диуретиците имат присъщо хипергликемично действие. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемични лекарства трябва да се адаптира. **Ферилитет, бременност и кърмене:** Synjardy или само емпагlifлозин не трябва да се използват по време на бременност и кърмене. Ефекти на Synjardy или само на емпагlifлозин върху ферилитета не е проучван при хора. **Нежелани лекарствени реакции:** Емпагlifлозин: Общата честота на нежелани събития при пациентите на лечение с емпагlifлозин е била сходна с тази при плацебо при пациенти с леко и умерено чердробно увреждане. Не се препоръчва употреба на Synjardy при пациенти с тежко чердробно увреждане. Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. На базата на опитно ограничениот тип при пациенти на възраст ≥75 години, не се препоръчва започване на лечение с Synjardy в тази популация. Таблетките могат да се приемат със или без храна по всяко време на деня през еднакви интервали от време. **Противопоказания:** Сърдечна недостатъчност или активни вещества или нисък от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Glyxambi не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетозацидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението трябва да се предостави незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двете случая лечението може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира. При лечение с емпагlifлозин се наблюдава повишение на хемоглобина. Емпагlifлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампути на долни крайници (предимно на пръсти) в проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Виемо в клинични проучвания с емпагlifлозин, пациентите, които приемат емпагlifлозин, ще имат по-големи нива на глюкоза в урината. Пациентите с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетозацидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпагlifлозин трябва да се предостави незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двете случая лечението с емпагlifлозин може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира. При лечение с емпагlifлозин се наблюдава повишение на хемоглобина. Емпагlifлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампути на долни крайници (предимно на пръсти) в проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Виемо в клинични проучвания с емпагlifлозин, пациентите, които приемат емпагlifлозин, ще имат по-големи нива на глюкоза в урината. Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на неспособност към лактоза. Цялата лактоза дефицит или лактозна лактоза малбсорбция не трябва да приемат тази лекарствен продукт. **Метформи:** Лактатна ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Наблюдаването на метформи настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличаване риска от лактатна ацидоза.

Glyxambi® 10 mg/5 mg филмирани таблетки. **Състав:** всяка таблетка съдържа 10 mg емпагlifлозин (empagliflozin) и 5 mg линаглиптин (linagliptin). **Терапевтични показания:** при възрастни на ≥18 години със захарен диабет тип 2, за подобряване на гликемичния контрол, когато метформи и/или суфронилуреично прокисляващо и един от моноклементите на Glyxambi не осигуряват адекватен гликемичен контрол, ако пациентите вече са лекувани с комбинацията емпагlifлозин и линаглиптин, като отделни продукти. **Дозировка и начин на приложение:** препоръчителната начална доза е 1 таблетка Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg емпагlifлозин плюс 5 mg линаглиптин) веднъж дневно. Когато се използва в комбинация със СУТ или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУТ или инсулин, за да се намали риска за хипогликемии. Поради механизма на действие, ефикасността на емпагlifлозин по отношение на гликемична зависи от бъбречната функция. Не трябва да се започва лечение с Glyxambi при пациенти с eGFR <60 ml/min/1.73 m². Употребата трябва се предостави при eGFR трайно под 45 ml/min/1.73 m². Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко и умерено чердробно увреждане. Не се препоръчва употреба на Glyxambi при пациенти с тежко чердробно увреждане. Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. На базата на опитно ограничениот тип при пациенти на възраст ≥75 години, не се препоръчва започване на лечение с Glyxambi в тази популация. Таблетките могат да се приемат със или без храна по всяко време на деня през еднакви интервали от време. **Противопоказания:** Сърдечна недостатъчност или активни вещества или нисък от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Glyxambi не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетозацидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението трябва да се предостави незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двете случая лечението може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира. При лечение с емпагlifлозин се наблюдава повишение на хемоглобина. Емпагlifлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампути на долни крайници (предимно на пръсти) в проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Виемо в клинични проучвания с емпагlifлозин, пациентите, които приемат емпагlifлозин, ще имат по-големи нива на глюкоза в урината. Пациентите с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетозацидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпагlifлозин трябва да се предостави незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двете случая лечението с емпагlifлозин може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира. При лечение с емпагlifлозин се наблюдава повишение на хемоглобина. Емпагlifлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампути на долни крайници (предимно на пръсти) в проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Виемо в клинични проучвания с емпагlifлозин, пациентите, които приемат емпагlifлозин, ще имат по-големи нива на глюкоза в урината. Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на неспособност към лактоза. Цялата лактоза дефицит или лактозна лактоза малбсорбция не трябва да приемат тази лекарствен продукт. **Метформи:** Лактатна ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Наблюдаването на метформи настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличаване риска от лактатна ацидоза.

Пакет за продажба Jardiance® Synjardy® или Glyxambi®, моля прочетете съответната актуална Кратка характеристика на продукта (КХТ), достъпна на уебсайта на Европейската асоциация на лекарите (EMA) на www.ema.europa.eu.

Актуалната КХТ може да Ви бъде предоставена и от медицински представители на Бюринггер Ингелхайм.
От медицински специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.
Нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (www.bda.bg) или към поканил офис на Бюринггер Ингелхайм (ema_liv_PJ_valco_Bulgaria@boehringer-ingenheim.com).

За пълна информация:
Представителство за България Бюринггер Ингелхайм ПЛВ ГмбХ и Ко КГ – клон България, София 1505, Сердика офиси,
бул. Ситнаково 48, ет.8, тел.: 02/958 79 98





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

- В това първо по рода си клинично изпитване в комбинираната първична крайна цел *empagliflozin* демонстрира сигнификантно намаление от 21% на относителния риск от сърдечно-съдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване *
- В първичната крайна цел ползите за пациентите не зависят от фракцията на изтласкване или диабетния статус *
- *Empagliflozin* намалява с 27% относителния риск от първични и последващи хоспитализации поради сърдечна недостатъчност и значително забавя влошаването на бъбречната функция *
- Резултатите от фаза III на клиничното изпитване EMPEROR-Preserved бяха представени по време на научната сесия на конгреса на Европейското дружество по кардиология (ESC) 2021 г. * и публикувани в New England Journal of Medicine *

*New England Journal of Medicine, 2021

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 (HFpEF) в сравнение с плацебо (1). Данните показват, че ползите са били независими от фракцията на изтласкване или диабетния статус (1) и установяват *empagliflozin* като първия и единствен медикамент, който оказва положително въздействие върху живота на пациентите от целия спектър на сърдечна недостатъчност. Резул-

татите 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. Стефан Анкер, клиничен комплекс „Шарите“, 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 подобрене на резултатите по сходен начин при всички подгрупи пациенти, при мъже и жени, с 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 (5, 6).

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 (7).

„Сърдечната недостатъчност е комплексно, сериозно заболяване и водеща причина за хоспитализация“,

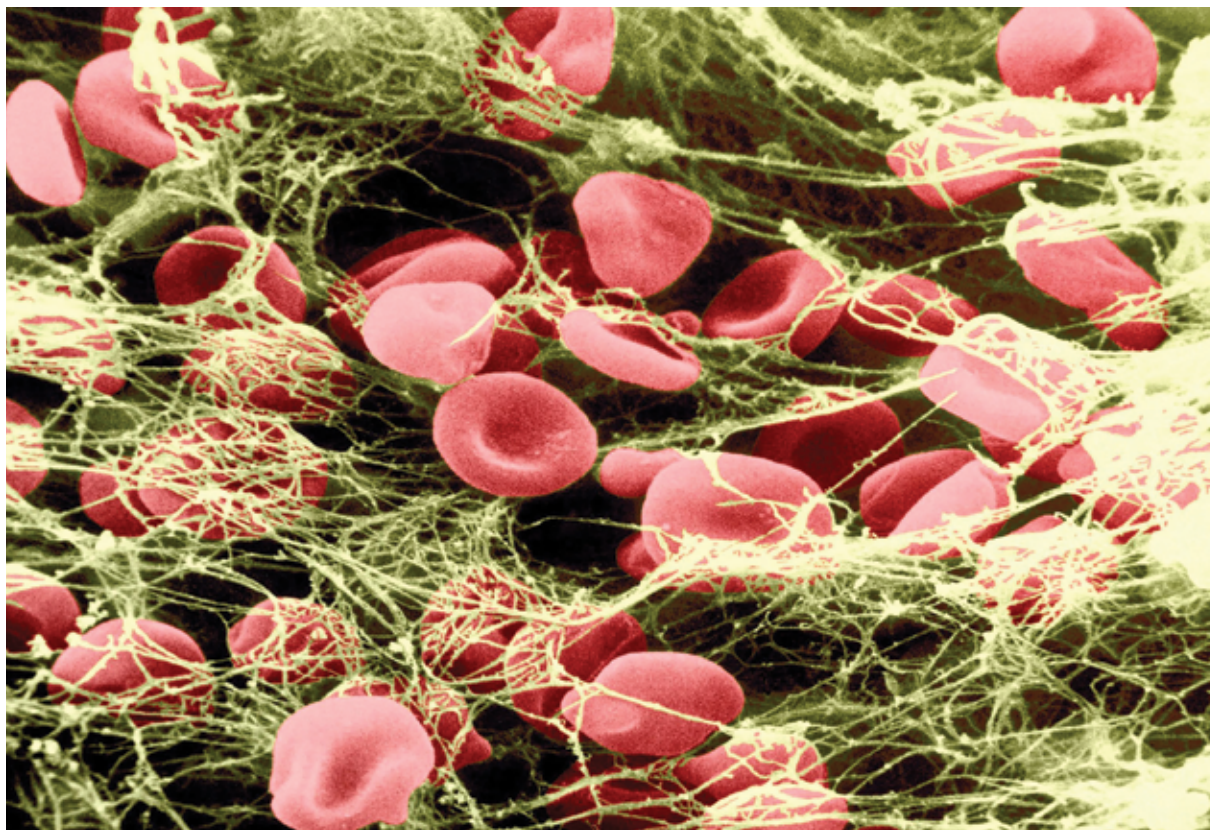
заяви д-р Уахид Джамал, корпоративен вицепрезидент и ръководител на отдел „Кардиометаболитна медицина“ в Boehringer Ingelheim. „Рискът от смърт при хора със сърдечна недостатъчност се увеличава с всеки прием в болница, както и с намаляване на бъбречната функция. Основополагащото клинично проучване EMPEROR-Preserved, 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) (8). 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 (9, 10, 11). Също така, empagliflozin е одобрен за лечение на възрастни пациенти с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) в Европейския съюз и САЩ (9, 12). 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 (13). В момента empagliflozin е изследван и сред пациенти с хронично бъбречно заболяване (14).

Библиография:

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. JardianceOpen Sans (empagliflozin) tablets, U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PLs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed: August 2021.
11. JardianceOpen Sans (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
12. Boehringer Ingelheim. Press release. US FDA approves JardianceOpen Sans (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.
13. ClinicalTrials.gov. EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>. Accessed: August 2021.
14. ClinicalTrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. Accessed: August 2021.



Приложението на *idarucizumab* (*Praxbind*) за антагонизиране ефекта върху коагулацията на *dabigatran* (*Pradaxa*)

Николай Младенов

Клиника по анестезиология и интензивно лечение, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ – София

Име на лекарствения продукт

Praxbind 2,5 g/50 ml инжекционен/инфузионен разтвор.

Качествен и количествен състав

Всеки милилитър инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 50 mg idarucizumab (idarucizumab). Всеки флакон съдържа 2,5 g idarucizumab в 50 ml. Idarucizumab е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер.

Механизъм на действие

Idarucizumab е специфичен не-Витамин К антагонист на перорален антикоагулант (NOAC), който

потиска специфично антикоагулантните ефекти на dabigatran (1).

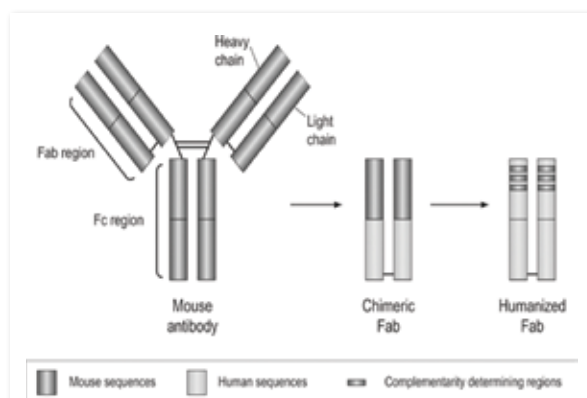
Idarucizumab е специфично неутрализиращо средство на dabigatran. Той представлява фрагмент от хуманизирано моноклонално антитяло (Fab) (фигура 1) (2), който се свързва към дабигатран при много висок афинитет ≈ 350 , по-висок от свързващия афинитет на dabigatran към тромбин (стойности на афинитета на свързване – KD, съответно 2 pM/L и 0,7 nM/L). Комплексът idarucizumab – dabigatran се характеризира с бързо формиране и изключително бавно разпадане, което води до един много стабилен, стехиометричен комплекс 1:1 (фигура 2). Idarucizumab силно и специ-

цифично се свързва с dabigatran и метаболитите му и неутрализира техния антикоагулантен ефект. Използването на хуманизиран Fab вместо цялостно антитяло води до по-кратък полуживот и намален потенциал за имунологични реакции.

Фармакологични и фармакокинетични характеристики на idarucizumab

Фармакокинетика

При здрави доброволци пикови плазмени концентрации на idarucizumab се постигат в края на 5-минутна инфузия, което осигурява незабавна наличност в плазмата за свързване с dabigatran (3). Idarucizumab обръща dabigatran по дозозависим начин – доза от 2 g е еквивалентна на средната пикова равновесна концентрация на dabigatran (≈ 155 ng/mL) при здрави доброволци, приемащи dabigatran в доза от 220 mg два пъти дневно. Idarucizumab има обем на разпределение $\approx 0,06$ L/kg, което е приблизително обема на кръвта, и се намира предимно в плазмата (3). За разлика от това dabigatran е малка хидрофилна молекула с обем на разпределение ≈ 1 L/kg и се движи свободно между кръвта и извънсъдовите пространства (фигура 3) (4,5). Всеки остатъчен несвързан dabigatran възстановява равновесието, като се премества от извънсъдовото пространство в плазмата, където се свързва с idarucizumab (6). Този процес продължава, докато целият dabigatran се свърже и неговата антикоагулантна активност бъде неутрализирана.



Фигура 1. Разработване на idarucizumab.

Фрагментният антиген-свързващ (Fab) регион се състои от лека и тежка верига и съдържа частта от антитялото, която се свързва с dabigatran.

Той също така съдържа константна област, която, когато миши последователности се заменят с човешки, се нарича химерна Fab. Константният фрагментен регион (Fc) взаимодейства директно с имунната система; обаче такова неспецифично свързване се избягва чрез отстраняване на Fc областта.

При доброволци с нормална бъбречна функция плазмените концентрации на idarucizumab намаляват двуфазно, бърз начален полуживот от ≈ 45 минути и само 4% от пиковата концентрация остава в плазмата след 4 часа (3). Въпреки относително краткия си полуживот idarucizumab свързва целия dabigatran в плазмата и този, извлечен от екстраваскуларното пространство, в рамките на минути. Концентрациите на несвързания dabigatran остават ниски, тъй като idarucizumab свързва dabigatran толкова плътно, че комплексът по същество е необратим. Остатъчната концентрация на активен dabigatran след прилагане на idarucizumab е ниска, което се доказва от бързото намаляване на плазмената концентрация на несвързания активен dabigatran и от паралелното бързо нормализиране на тестовете за съсирване – тромбиново време, времето на съсирване и активирано парциално тромбoplastиново време (най-подходящо в клиничната практика на клиницистите), тъй като малцина ще имат достъп до масспектрометрични анализи за несвързани нива на активен dabigatran. Подобно на повечето протеини с молекулно тегло $< 50\,000$ Da, idarucizumab се елиминира главно чрез бъбреците (3, 7). Idarucizumab се реабсорбира и разгражда в проксималните бъбречни тубули или се екскретира непроменен с урината. При доза от 1 g $\approx 10\%$ непроменен idarucizumab се открива в урината, докато след доза от 2 или 4 g $\approx 20\%$ и 40% съответно се екскретира непроменен. Това пропорционално на дозата увеличение на процента на непроменения idarucizumab, екскретиран в урината, отразява насищането на рецепторите на проксималните бъбречни тубули, отговорни за обратното поемане на протеиновите фрагменти. По-голямата част от idarucizumab, наличен в урината, се открива в рамките на 4 часа след приложението му. В резултат на предимно бъбречната му екскреция клирънсът



Фигура 2. Повърхностни изображения чрез рентгенова кристалография на дабигатран (под формата на разклонена верига), свързан с idarucizumab

на idarucizumab се намалява при пациенти с бъбречно увреждане, което води до повишаване на плазмените му концентрации. В сравнение със здрави индивиди експозицията на idarucizumab, определена като площта под кривата, се увеличава съответно с 43,5% и 83,5% при лица с леко или умерено бъбречно увреждане (8). Въпреки това, тъй като пациентите с бъбречно увреждане често имат повишени плазмени концентрации на dabigatran, по-високата експозиция на idarucizumab може да бъде изгодна. Тъй като idarucizumab обгръща много по-малката молекула dabigatran при образуването на 1:1 idarucizumab-dabigatran комплекс, комплексът се изчиства по начин, аналогичен на този на свободния idarucizumab (9, 10). Комплексите се изчистват по-бавно при пациенти с бъбречно увреждане. Възрастта на пациента, телесното тегло, полът и расата (бели спрямо азиатци) нямат клинично значимо въздействие върху системната експозиция на idarucizumab въз основа на популационни фармакокинетични анализи при здрави доброволци.

Фармакодинамични ефекти

Отмяната на dabigatran може да бъде оценена чрез проследяване на антикоагулантните му ефекти или чрез измерване на плазмените му концентрации преди и след приложението на idarucizumab. Глобалните тестове за коагулация, които измерват антикоагулантните ефекти на dabigatran, включват активираното парциално тромбoplastиново време, тромбиново време и екатрин-базирано определяне на времето на съсирване, които са лесно достъпни с бърз тренд в повечето болници. Екатрин-базираният анализ на времето на съсирване и екарин-хромогенният анализ определят способността на dabigatran да инхибира съответно хидролизата на фибриноген във фибрин и хромогенния субстрат, индуцирана от мезотромбин, и са точни в широк диапазон от концентрации на dabigatran (11).

Idarucizumab, прилаган като болус или 5-минутна инфузия, нормализира индуцираното от dabigatran удължаване на dTT, ECT, aPTT, TT и активира времето за съсирване в рамките на минути по дозозависим начин (3, 6, 12).

Практическо приложение

На 16 октомври 2015 г. Американската администрация по храните и лекарствата издаде одобрение за употреба на idarucizumab (Praxbind) при пациенти, приемащи dabigatran по време на извънредни ситуации, когато е необходимо да се обърнат антикоагулантните ефекти на dabigatran (8). На 20 ноември 2015 г. Европейската агенция по лекарствата също одобри idarucizumab за употреба (13, 14). В редки случаи може да се наложи прилагането на допълнителна доза от 5 g idarucizumab, при условие че не е постигнат пълен антикоагулантен ефект на отмяна ефекта на dabigatran и/или ако има промяна

в тестовите за коагулация, с повторна поява на клинично значимо кървене (15). В зависимост от клиничното състояние на пациента с животозастрашаващо кървене коагулационният тест може да бъде полезен, за да се определи наличието или отсъствието на циркулиращ dabigatran и да се оцени потенциалният му принос за кървенето. APTT приближава нивата на dabigatran и е полезен инструмент за бърз анализ на антикоагулантното състояние. TT може да определи наличието или отсъствието на dabigatran в циркулацията и заедно с aPTT (16). Нормалният TT по същество елиминира dabigatran като причина за кървенето (17). Ако са изминали >48 часа при пациенти с нормална бъбречна функция или >72 часа при тези с нарушена бъбречна функция, е малко вероятно dabigatran да е причина за кървенето. Краткият полуживот на idarucizumab при пациенти с нормална бъбречна функция позволява възобновяване на лечението с dabigatran в рамките на 24 часа след приложението му. Това е важно, за да се избегне потенциалният риск от тромбоза, присъщ на обратната антикоагулация при пациент с основно предразположение към тромбоза (18).

Странични ефекти

Най-често срещаните странични ефекти са хипокалемия (7%), делириум (7%), констипация (6%), пирексия (6%), пневмония (6%), главоболие (5%).

Фертилитет, бременност и кърмене

Липсват данни от употребата на idarucizumab при бременни жени. Praxbind може да се използва по време на бременност, ако очакваните клинични ползи надхвърлят евентуалните рискове. При кърмене не е известно дали idarucizumab метаболитите се екскретират в кърмата. Няма данни за ефекта на idarucizumab върху фертилитета.

Пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания
Антикоагулантният ефект на dabigatran при пациентите с бъбречно увреждане не повлиява неутрализиращия ефект на idarucizumab.

Не е регистрирано влияние на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на idarucizumab, оценено като такова чрез повишени функционални чернодробни показатели.

Показания, алгоритъм на приложение, предпазни мерки при употреба

Показания

PRAXBIND е показан при пациенти, лекувани с Pradaxa, когато е необходимо обръщане на антикоагулантните ефекти на dabigatran:

- за спешна операция/спешни процедури;
- при животозастрашаващо или неконтролирано кървене.

Алгоритъм на приложение

- Само на хора, лекувани с dabigatran, може да се прегнеше idarucizumab;

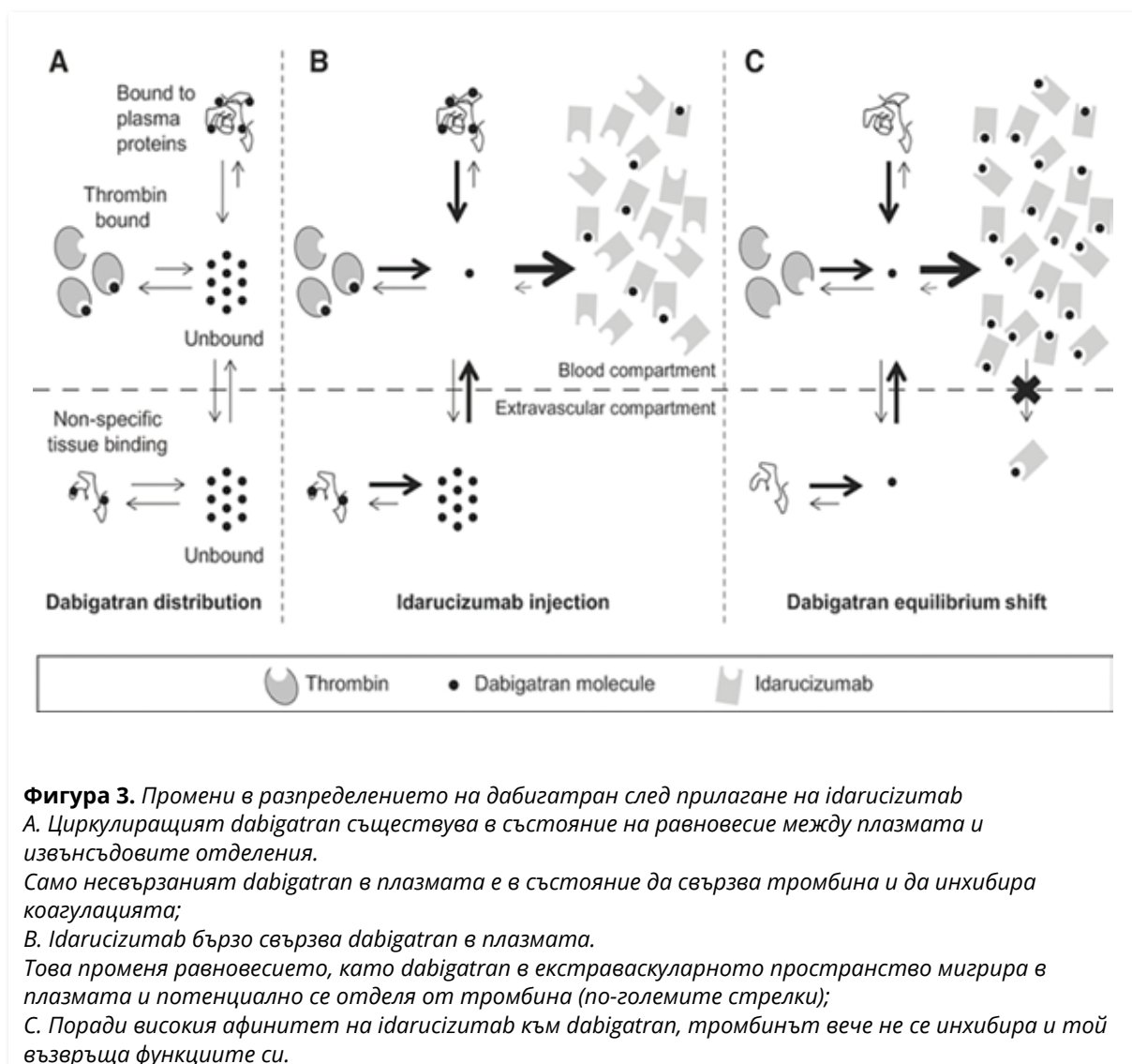
- Idarucizumab се прилага само в болнични условия;
- Idarucizumab може да се използва, когато е необходимо бързо обръщане на антикоагулантните ефекти на dabigatran за спешна операция или спешни процедури, или в случаи на животозастрашаващо или неконтролирано кървене;
- Idarucizumab се прилага интравенозно като доза от 5 g ($2 \times 2,5$ g/50 ml флакони) в две последователни инфузии в продължение на 5-10 минути всяка или като болусна инжекция;
- Idarucizumab може да се използва заедно със стандартни поддържащи мерки, подходящи от медицинска гледна точка.

Предпазни мерки при употребата на idarucizumab

- **Тромбоемболични събития:** обръщането на dabigatran излага пациентите на тромботичен риск от основното им заболяване. Поради опасността от преживяване на тромботично събитие възобновяването на антикоагулантните лекарства след спешното

обръщане трябва да се обмисли възможно най-скоро от медицинска гледна точка (19-22);

- **Наследствена непоносимост към фруктоза:** препоръчителната доза idarucizumab съдържа 4 g сорбитол като помощно вещество;
- **Изследване на протеини в урината:** idarucizumab причинява преходна протеинурия като физиологична реакция към препълване на бъбречните протеини;
- **Елевация в параметрите на коагулацията:** при ограничен брой пациенти до 24 часа след приложението на idarucizumab е възможно да настъпи рецидив в плазмените концентрации на несвързания dabigatran и последващи повишени параметри на коагулацията;
- **Натрий:** idarucizumab съдържа 2,2 mmol (50 mg) натрий на доза, което трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран натрий;
- **Безопасността и ефикасността на idarucizumab при деца** не е установена.



Фигура 3. Промени в разпределението на дабигатран след прилагане на idarucizumab

A. Циркулиращият dabigatran съществува в състояние на равновесие между плазмата и извънсъдовите отделения.

Само несвързаният dabigatran в плазмата е в състояние да свързва тромбина и да инхибира коагулацията;

B. Idarucizumab бързо свързва dabigatran в плазмата.

Това променя равновесието, като dabigatran в екстраваскулярното пространство мигрира в плазмата и потенциално се отделя от тромбина (по-големите стрелки);

C. Поради високия афинитет на idarucizumab към dabigatran, тромбинът вече не се инхибира и той възвръща функциите си.

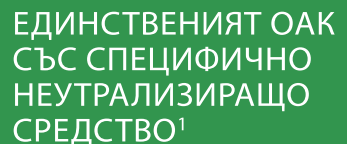


	Praxbind (Idarucizumab)
Механизъм на действие	Неконкурентно инхибиране
Структура	Хуманизиран Fab фрагмент
Молекулярно тегло Da	47 800 далтона
Свързващ афинитет на dabigatran към тромбина KD, pmol/L	2.1
k _{on} – асоциационна константа	1.5×10 ⁶ /ms
k _{off} – дисоциационна константа	3×10 ⁻⁶ /s
Прилагане	Интравенозно (болус или бързо осъществена инфузия)
Доза	Фиксирана доза, 5 g, два флакона от 2,5 g, в интервал до 15 минути
Начало на действие	В рамките на минути
Фармакокинетика	Стабилен, предвидим ефект
Регистриране на антикоагулантния ефект	Редукция на тромбиновото време (dTT); екатрин-базирано определяне на времето на съсирване (ECT); активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT) и тромбиново време (TT) в рамките на минути.
Времето, за което концентрацията на медикамента спада на половина (t _{1/2})	Бифазен режим; първоначално за ≈ 45 мин.; окончателно – ≈ 4,4–8,1 ч.
Разпределение	Idarucizumab демонстрира многофазна кинетика на разпределение и ограничено извънсърдечно разпределение. След интравенозна инфузия на доза 5 g средно геометричният обем на разпределение в стационарно състояние (V _{dss}) е бил 8,9 l (геометричен коефициент на вариация (gCV) 24,8%).
Биотрансформация	Описани са няколко пътя, които могат да участват в метаболизма на антителата. Всички те включват биотрансформация на антителото до по-малки молекули, т.е. малки пептиди или аминокиселини, които след това се реабсорбират и инкорпорират в общия синтез на протеини.
Тотален клирънс	47 мл/мин.
Екскреция	32,1% чрез урината (в рамките на 6 часа след приемането); <1% в урината (6-24 часа след прилагането). Може да се регистрира след лечение с idarucizumab протеинурия, достигаща пикова стойност около 4 часа след приложението му, нормализира се в рамките на 12-24 часа.
Взаимодействие с други продукти	Не са докладвани и малко вероятни.
Мониторинг	Не се налага специфичен мониторинг
Съхранение	Хладилник – 2-8°C (36-46°F)
Стабилност	2 години

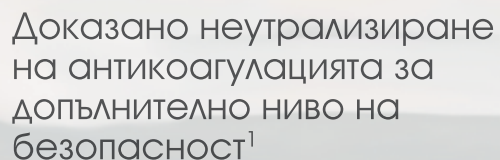
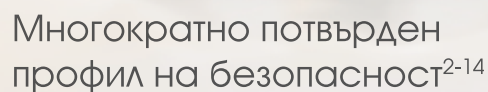
Таблица 1. Общи характеристика на препарата

Библиография:

- Boehringer Ingelheim Pty Limited. Idarucizumab (Praxbind) Product Information 2020 (accessed 17 February 2021/2016).
- Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzemburger T. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013; 121: 3554–3562.
- Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Reilly P. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015; 113: 943–951.
- Hauel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen JM, Wienen W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem*. 2002; 45: 1757–1766.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36: 386–399.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Moschetti V, Gruenenfelder F, Reilly P, Kreuzer J. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015; 386: 680–690.
- Meibohm B, Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52 (suppl): 54S–62S.
- Praxbind® (idarucizumab) injection, for intravenous use, October 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf. Accessed October 18, 2015.
- Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost*. 2015; 113: 931–942.
- Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, Huisman MV, Hylek E, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke F, Stangier J, Steiner T, Wang B, Weitz JI. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015; 114: 198–205.
- Van Ryn J, Grottko O, Spronk H. Measurement of dabigatran in standardised clinical assays, whole blood viscoelastic coagulation, and thrombin generation assays. *Clin Lab Med*. 2014; 34: 479–501.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, DeSmet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: Immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood*. 2014; 124: abstract 344.
- Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*. 2012; 126: 2428–2432.
- Bauer KA. Targeted anti-anticoagulants. *N Engl J Med*. 2015; 373: 569–571.
- Bauer KA. Targeted anti-anticoagulants. *N Engl J Med*. 2015; 373: 569–571.
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 1116–1127.
- Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, Strandberg K, Hillarp A; Expert Group on Coagulation of the External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2011; 105: 371–378.
- Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 1736–1745.
- Clinical Excellence Commission. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) guidelines. Sydney, Australia.
- Australian Medicines Handbook. Blood and Electrolytes: Anticoagulants. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd, 2020.
- Tran H, Joseph J, Young L, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and periprocedural/bleeding management. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Intern Med J* 2014; 44: 525–36.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962.



PRADAXA®



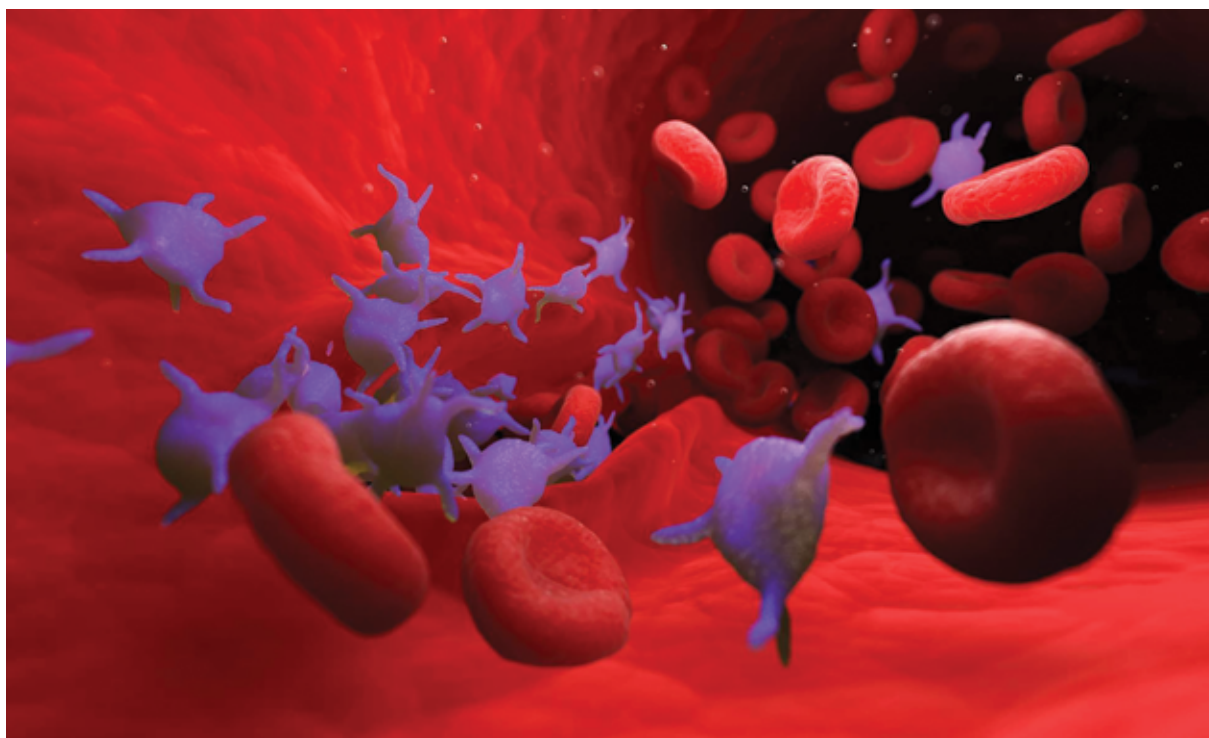
– Затваряне на цикъла

- [illegible]

[illegible][illegible]

Boehringer
Ingelheim

C-BG-100171



Позицията на *clopidogrel* в съвременната клинична практика

Нина Гочева

Клиника по кардиология, НКБ – София

Резюме: *Clopidogrel* е първият съвременен антитромбоцитен медикамент от групата на P2Y₁₂ инхибиторите, официално одобрен за приложение като част от моно/двойна терапия с aspirin при пациенти след перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention – PCI) или след инсулт. По механизъм на действие се причислява към необратимите инхибитори на рецептора за аденозин дифосфат (АДФ/ADP) върху тромбоцитната мембрана. Съвременните препоръки на European Society of Cardiology (ESC) и American Heart Association (AHA) го поставят като медикамент на трети избор към двойната антитромбозна терапия (ДААТ, double antiplatelet therapy – DAPT) при интервенционално реваascularизирани пациенти след остър коронарен синдром. Въпреки това *clopidogrel* има водеща позиция като предпочитано антитромбоцитно средство в действителната клинична практика на основание данните от големи ретроспективни проучвания за по-малко хеморагични инциденти и за сходен антиисхемичен ефект с ticagrelor (Ricky et al., 2020; Jeong cheon Choe et al., 2019).

Ключови думи: *clopidogrel*, P2Y₁₂ инхибитор (P2Y₁₂ inhibitor), антиагретирант (antiplatelet drug)

Въведение

В исторически план откритието на *clopidogrel* се предшества от друг медикамент в групата на тиненопиридините – тиклопидин, в процеса на търсене на алтернатива на тиноридин като противовъзпалително средство. Последващите експериментални данни на д-р Фернанд Елой отхвърлят наличието на търсените желани ефекти, но откриват непредполагамо свойство на новия лекарствен продукт като антиагретирант. Така във Франция през 1978 г. под търговското наименование тиклид мо-

лекулата се регистрира на пазара за употреба при строги клинични индикации – след кардиохирургична операция с участието на екстракорпорално кръвообращение и при пациенти на хемодиализа. През годините, след натрупване на знания и опит за ключовото участие на тромбообразуването в острата изява на атеросклеротичния процес, се разширяват и показанията за приложение на медикамента при пациенти с исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест, инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА, transient ischemic attack – TIA).

Наличието обаче на сериозни неблагоприятни хематологични странични реакции като транзиторна левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения и панцитопения налагат търсенето на нова алтернатива с по-добър профил на безопасност. Това води до разработването на продукт под наименованието PCR4099, представляващ рацемична смес със запазени антитромбоцитни свойства само на S-енантиомера, който от своя страна получава наименованието clopidogrel и световно разпространение през 1998 г. (3).

Понастоящем препоръките на ESC, включени в последните ръководства за ОМИ без СТ-елевация (NSTEMI 2020 г.) (4) и за провеждане на двойна антитромбоцитна терапия – Double Antiplatelet Therapy (DAPT – 2017 г.) (5), класират с предимство другите два антитромбоцитни медикамента от групата на P2Y₁₂ инхибиторите в хода на остър коронарен синдром, като отреждат на clopidogrel клас IC препоръка в случай на липса, нетолерантност или контраиндикации за приложението на ticagrelor и prasugrel. Clopidogrel получава клас IC индикация и става първи медикамент на избор, когато е налице необходимост от тройна антитромбоцитна терапия с НОАК или витамин К антагонист (Sintrom) (4, 5). Съгласно съвременните тенденции от 2019 г. насам относно лечението на хронични коронарни синдроми (Chronic Coronary Syndromes – ESC) същият има клас IA индикация след перкутанна съдова интервенция (PCI) като част от схемата за двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) и IB като средство на избор при продължителна монотерапия след aspirin (6).

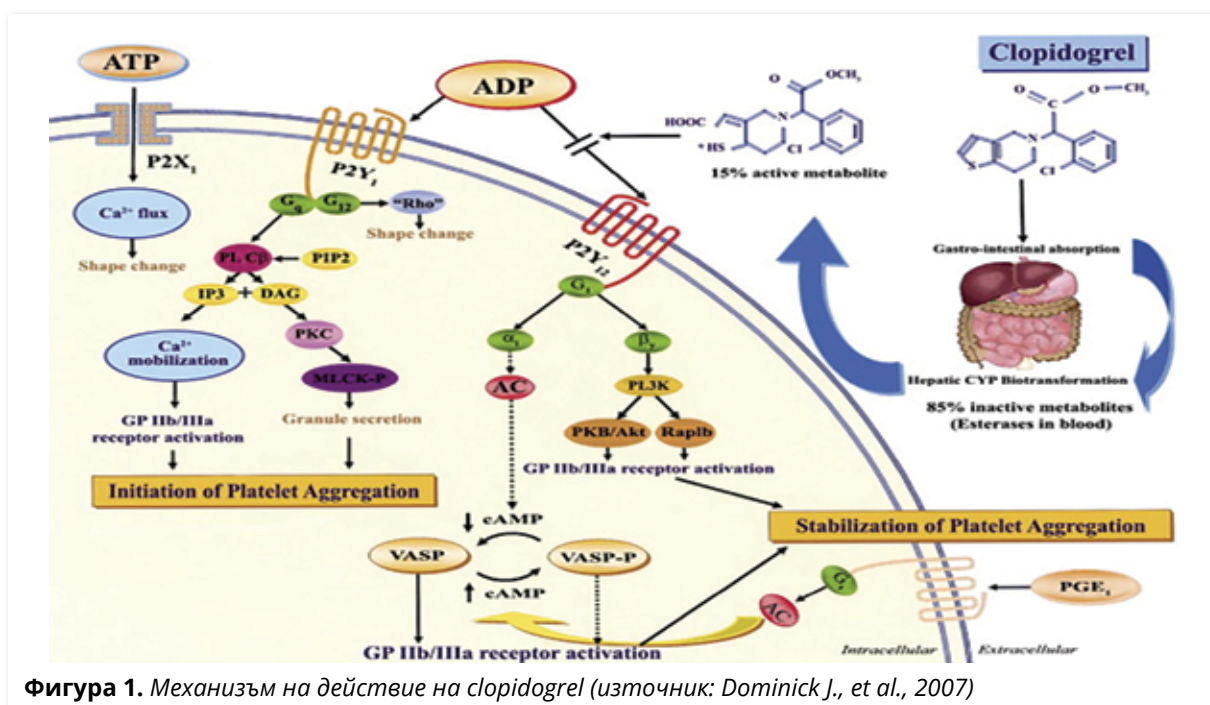
В неврологичен аспект текущите препоръки от 2021 г. за вторична профилактика на инсулт на АНА (Аме-

риканска сърдечна асоциация) определят приема на двойна антитромбоцитна терапия (aspirin + clopidogrel) за 90 дни при исхемичен инсулт и от 21 до 30 дни при ТИА (транзиторно нарушение на мозъчното кръвообращение) като водеща индикация за превенция на повторно събитие на базата на проучвания като CHANCE, CLAIRE и като последваща монотерапия вместо aspirin по данни на проучването CAPRIE (7).

Механизъм на действие

Ключова фаза в процеса на хемостаза е образуването на тромбоцитна „запущалка“ чрез последователни адхезия, активация и агрегация на тромбоцитите. Във физиологични условия ключов регулатор на състоянието на активация е вътреклетъчната концентрация на калций. При взаимодействие на АДФ с пуриногенните рецептори P2Y₁₂ – G_i свързан протеин се постига намаление на вътреклетъчната концентрация на цикличен аденозин монофосфат (цАМФ – cyclic adenosine monophosphate), което от своя страна дезактивира сАМР зависимата калциева помпа и води до покачване на вътреклетъчната концентрация на калций с последваща тромбоцитна активация. От друга страна, свързването на АДФ с P2Y₁ рецептора и образуването на инозитол трифосфат стимулира допълнителни вътреклетъчни пътища с краен резултат допълнителен инфлукс на калций. Clopidogrel действа като необратим инхибитор на P2Y₁₂ рецептор, нарушаващ ключов етап в тромбоцитната активация (фигура 1) (8).

Спорен момент в клиничната практика по отношение на избора на оптимален втори антитромбоцитен агент, по-известен като „източноазиатски парадокс“, е наблюдаваната висока тромбоцитна



реактивност на фона на терапия с clopidogrel и регистрираните сходни или по-ниски нива на тромботични усложнения след ПТКА (PCI) в сравнение със западните страни. Този феномен се обяснява с доказателства, демонстриращи по-висока честота сред тези народи на генетични полиморфизми в алела за CYP2C1 – ключов ензим в метаболизма на clopidogrel до активно вещество. Последните водят до намалена функция на същия с последваща регистрация на по-висока честота на смърт и стент-тромбоза. Описаната фармакокинетична особеност изисква избора на по-сигурна алтернатива за редукция на исхемичния риск като prasugrel (необратим рецепторен P2Y12 антагонист) или ticagrelor (обратим P2Y12 инхибитор) въпреки по-високите им нива на хеморагични усложнения (10).

Различни лекарствени взаимодействия на ниво черноробен метаболизъм с пряко въздействие върху CYP2C19 системата пораждаат дискусия за паралелното приложение на clopidogrel с калциеви антагонисти и статини. Поданализ на проучването TRITON – TIMI 38 опровергава тази хипотеза за клинично значими взаимодействия и повишен риск от големи сърдечно-съдови събития (11).

Клинични проучвания и съвременни препоръки

Утвърждаването на clopidogrel като ефективен антиатромбоцитен медикамент за редукция на исхемичните събития (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, периферно съдова артериална болест) се базира на проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY – TIMI 28.

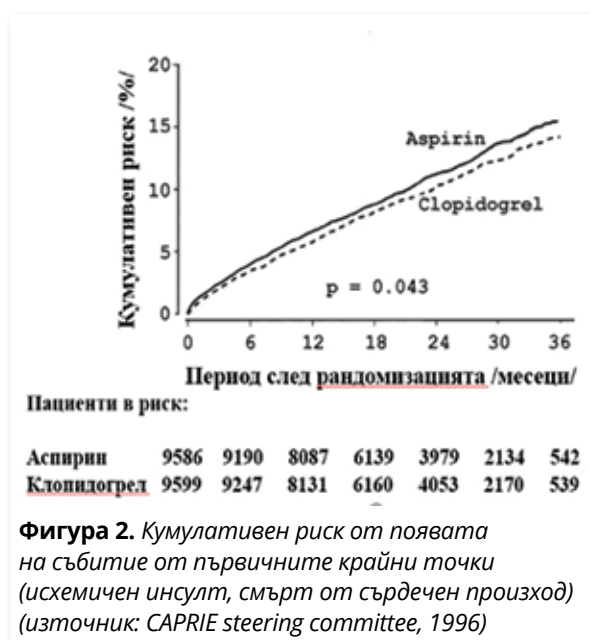
CAPRIE потвърждава хипотезата за статистически значима редукция на исхемичните събития на фона на монотерапия с clopidogrel в доза 75 мг дневно в сравнение с aspirin 325 мг. В проучването са рандомизирани 19 185 души с документиран исхемичен мо-

зъчен инсулт в последните шест месеца, миокарден инфаркт (МИ) в последните 35 дни и периферна артериална болест (ПАБ) за общ период на наблюдение от 1 до 3 години. В групата пациенти с инсулт се регистрира 7,3% редукция на относителния риск (ОР) в полза на clopidogrel. При пациентите от групата с МИ се открива 3,7% нарастване на относителния риск с clopidogrel, а в групата на ПАБ – 23,8% редукция на ОР в полза на clopidogrel. Несъответствието в резултатите в групата с МИ налага допълнителен анализ, непрегвиден в изходния протокол. Отчитайки анамнезата за предходен МИ на 2144 пациенти в групите две групи и преизчислявайки данните, отново се открива преимущество за пациентите от групата на лечение с clopidogrel, дефинирано като редукция на общия относителен риск със 7,4% (11). Допълнителни ползи се отчитат по отношение на повторна хоспитализация за исхемично събитие, както и за по-малка честота на хеморагични инциденти в сравнение с aspirin (фигура 2) (13).

CURE и CURE – PCI (подгрупов анализ на CURE) потвърждават ползата от двойна антитромботична терапия с aspirin и clopidogrel от 3 до 12 месеца при пациенти с нестабилна ангина. Събитията от първичната крайна точка – смърт от сърдечно-съдова причина, нефатален МИ и исхемичен инсулт – са значимо по-ниски в групата с clopidogrel с изчислен относителен риск 0,8, демонстриращ полза от приложението при пациентите на лечение с clopidogrel в сравнение с плацебо. Особеност на CURE е големият дял на консервативно лекувани пациенти и само 30% с ПТКА, които стават обект на разглеждане в CURE – PCI, чийто краен извод е наличие на положителен ефект от натоварваща доза clopidogrel 300 мг и продължаване на лечението с ДАТ впоследствие. По отношение на хеморагичния риск се наблюдава значимо повишение при пациентите с ДАТ (ОР 1.38), като случаите с животозастрашаващо кървене или хеморагичен инсулт са сходни – без статистически значима разлика (12, 13). Подобен положителен резултат от приложение на clopidogrel към стандартна терапия с aspirin при пациенти с остър миокарден инфаркт със СТ елевация (STEMI) се регистрира и в проучването CLARITY – TIMI 28. Доказва се редукция на относителния риск с 36% за първичните крайни точки – смърт, рекурентен МИ преди началото на коронарографията или кръвоток в инфаркт-свързаната артерия TIMI 0-1 (15).

Две проучвания с последващо важно клинично значение за изготвяне на съвременните ръководства за лечение на пациенти след ОКС (PLATO, TRITON – TIMI 38) оспорват clopidogrel като медикамент на първи избор за ДАТ, базирайки се върху PLATO, което е сравнително за ticagrelor (обратим P2Y12 инхибитор без first-pass метаболизъм), и TRITON – TIMI 38, където се тества prasugrel (мощен необратим P2Y12 рецепторен антагонист).

Проучването PLATO изучава хипотезата за ефективен

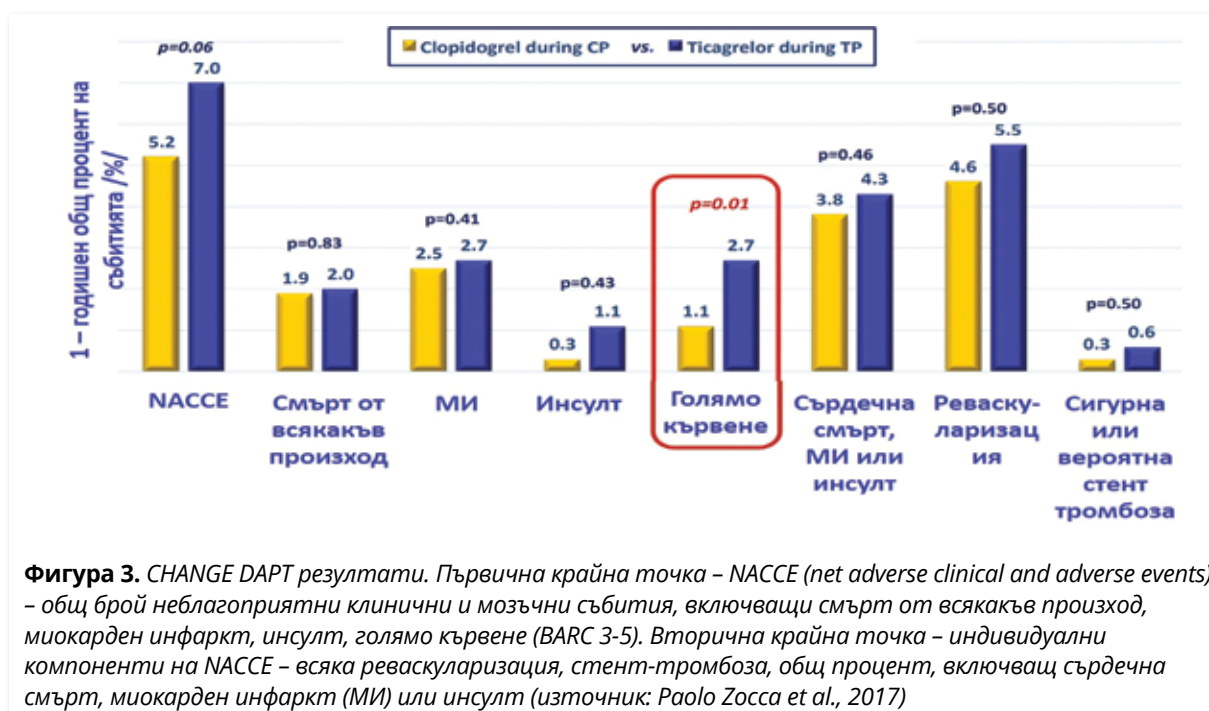


ността и безопасността на ticagrelor в сравнение с clopidogrel при пациенти с ОКС с/без СТ елевация с първична крайна точка – смърт по сърдечно-съдова причина, МИ, инсулт. Рандомизират се 18 624 души (съответно 9333 в ticagrelor групата и 9291 на лечение с clopidogrel), като от тях 38% се презентират с ОМИ със СТ елевация, 43% са с ОМИ без СТ елевация и 17% от всички пациенти са с нестабилна ангина. Интервенционален подход е приложен при 61% от случаите, а кардиохирургична реваскуларизация – при 4,5%. Статистически значима полза с редукция на събитията от първичната крайна точка на 12-ия месец се отчита при пациентите, третирани с ticagrelor – 9,8%, срещу 11,7% при тези с clopidogrel. Резултатът се повтаря и в случаите с ПТКА (8,9% срещу 10,6%) и в подгруповия анализ за вероятна или сигурна стент-тромбоза – 2,2% срещу 2,9%. Ticagrelor печели предимство и с по-ниска честота на смърт от всякакъв произход. Големите кървене (по TIMI критерии) и такова при аортокоронарен байпас са сходни в двете групи. С по-добър профил на безопасност е clopidogrel по данните за кървене, несвързано с аортокоронарен байпас (16).

Въпреки силно положителните резултати за ticagrelor спрямо clopidogrel важна подробност и недостатък на проучването се оказват приложението на bare-metal stents (BMS) в над 60% или използването на по-стари генерации медикамент-излъчващи стентове (drug-eluting stents – DES) при над 40% от интервенционално реваскуларизирани пациенти (61% от общия брой). Проучването CHANGE DAPT тества новите препоръки за предпочитана употреба на ticagrelor за остър коронарен синдром, като включва пациенти (общ брой 2062, от тях 1009 на терапия с

clopidogrel и 1053 с ticagrelor), интервенирани с по-ново поколение стентове и с първична крайна точка – смърт от всякакъв произход, МИ, инсулт или голямо кървене (BARC 3-5 или TIMI – голямо кървене). Крайното заключение е, че за период от една година наблюдение не се демонстрира статистическа полза от ДАТ с ticagrelor за редукция на исхемичните събития, и същевременно се отчита значително по-висока честота на хеморагичните инциденти (фигура 3) (17). Ретроспективно кохортно проучване на общо 62 580 пациенти (04.2012 – 03.2016 г.) с едногодишно проследяване също не регистрира статистически значима полза от ticagrelor в сравнение с clopidogrel след ПТКА по отношение на големи нежелани сърдечно-съдови събития (смърт от всякакъв произход, хоспитализация за остър коронарен синдром, непланирана коронарна реваскуларизация, стент-тромбоза 365 дни след индексната ПТКА) (1). При вторичните крайни точки (хоспитализация за голямо кървене, задух, налагащ посещение на спешно отделение) ticagrelor изостава спрямо clopidogrel със статистически значима по-голяма честота на нежеланите събития (1).

TRITON – TIMI 38 проучване отчита полза за prasugrel в сравнение с clopidogrel по отношение редукцията на смърт, МИ, инсулт при пациенти с ОМИ с/без СТ елевация или нестабилна ангина, но със значително завишена честота на фатално и животозастрашаващо кървене (18). Текущите препоръки съветват приложението на prasugrel да се избягва при пациенти >75 години или под 60 kg, като при необходимост дозата може да се редуцира наполовина – 5 mg, а като абсолютна контраиндикация се посочва наличието на анамнеза за преходен инсулт (4, 5).



Любопитни са данните от наскоро проведеното проучване POPular AGE, което изпитва и потвърждава хипотезата за non-inferiority на ДАТ с clopidogrel спрямо ДАТ с prasugrel или ticagrelor при пациенти над 70-годишна възраст, третирани за ОМИ без СТ елевация, по отношение намаляването на събитията от смърт, МИ и инсулт. Представят се и категорични резултати за по-малко хеморагични инциденти в същата група. Трябва да се има предвид немалкият брой изследвани, които преминават на clopidogrel поради новопоявила се нужда от прием на орален антикоагулант, значимо кървене или задух. Това оказва влияние и на процентното разпределение на придържащите се към терапията пациенти –

78% в групата с clopidogrel срещу 53% в групата ticagrelor/prasugrel (19).

Заклечение

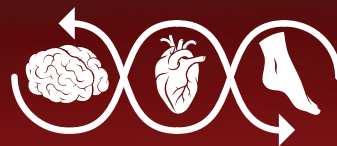
Изложените данни подкрепят ефективността и добрия профил на безопасност и поносимост на clopidogrel като антитромбоцитно средство сред по-възрастни пациенти (над 70-годишна възраст). Допълнителни проучвания и актуални сведения от клиничната практика са необходими за изграждането на категорична позиция за ползата му пред досега предпочитаните по-мощни антитромбоцитни медикаменти като prasugrel и ticagrelor.

Библиография:

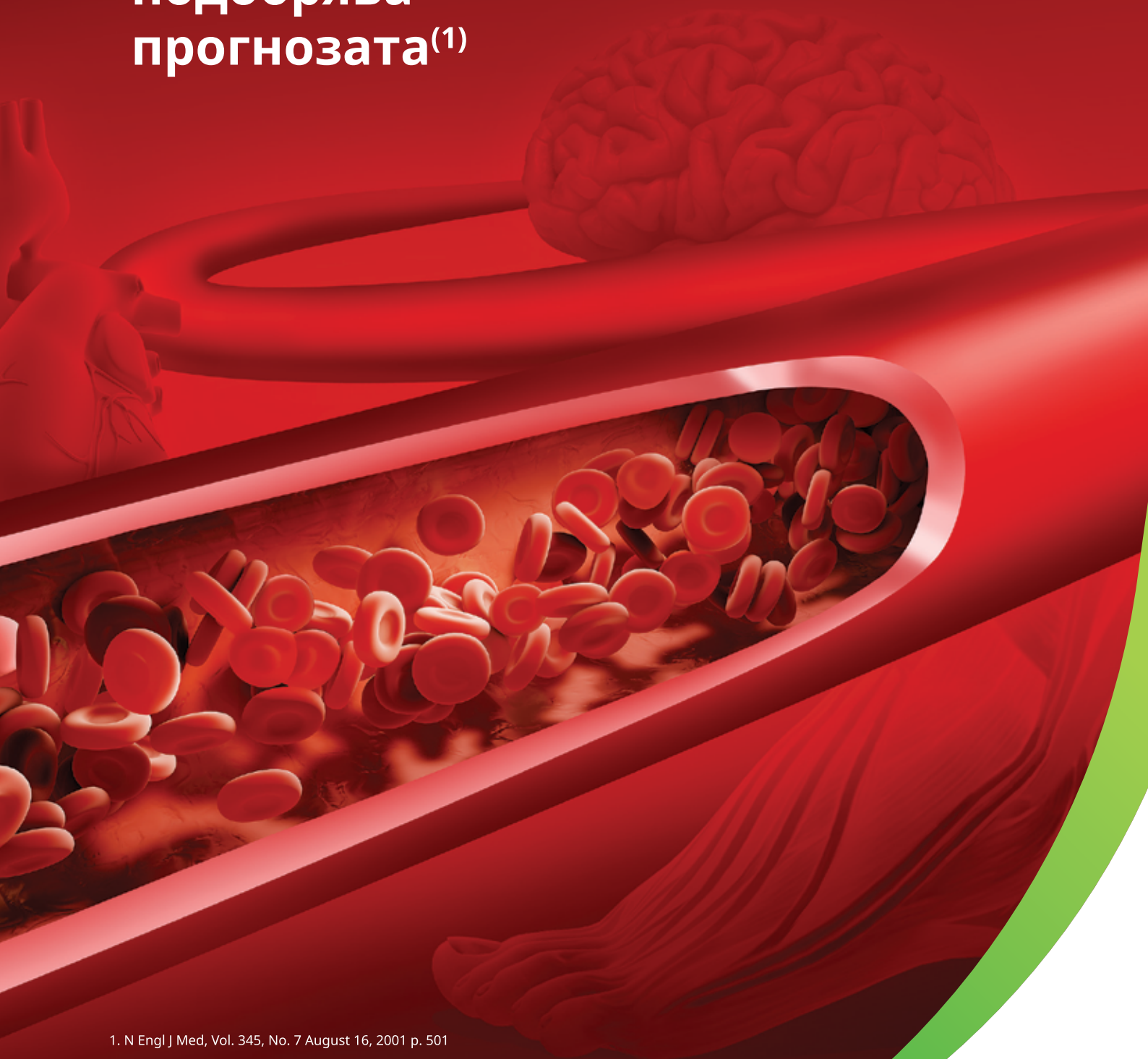
1. Ricky D. Turgeon, BSc (Pharm), PharmD; Sheri L. Koshman, BSc (Pharm), PharmD; Erik Youngson, MMath; et al – Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention – JAMA Intern Med. 2020; 180 (3): 420-428. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6447
2. Jeong cheon Choe, Kwang Soo Cha, Doo Yeop Kim, Sun Hack Lee, Jinhee Ahn, Jin Sup Park, Hye Won Lee, Jun-Hyok Oh, Jung Hyun Choi, Han Cheol Lee, Taek Jong Hong, and Myeong Ho Jeong – Prescription and Bleeding Rates and Clinical Outcomes of Contemporary P2Y12 Inhibitors Use in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention – Int J Cardiol. 2019 Jan 1; 274: 21-26. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.011.
3. Jean-Pierre Maffrand – The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? – Comptes Rendus Chimie Volume 15, Issue 8, August 2012 – <https://doi.org/10.1016/j.crci.2012.05.006>
4. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) – 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation – 2020
5. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) – 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS – 2017 r.
6. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) – 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes – 2019.
7. Dawn O. Kleindorfer, MD, FAHA, Chair, Amytis Towfighi, MD, FAHA, Vice Chair, Seemant Chaturvedi, MD, FAHA, Kevin M. Cockcroft, MD, MSc., Jose Gutierrez, MD, MPH, Debbie Lombardi-Hill, BS, FAHA, Hooman Kamel, MD, Walter, N. Kernan, MD*, Steven J. Kittner, MD, MPH, FAHA, Enrique C. Leira, MD, MS, FAHA, Olive Lennon, PhD, James F. Meschia, MD, FAHA, Thanh N. Nguyen, MD, FAHA, Peter M. Pollak, MD, Pasquale Santangeli, MD, PhD, Anjail Z. Sharrief, MD, MPH, FAHA, Sidney C. Smith Jr, MD, FAHA, Tanya N. Turan, MD, MS, FAHA†, and Linda S. Williams, MD, FAHA – 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association
8. James L. Daniel, Carol Dangelmaier, Jianguo Jin, Barrie Ashby, J. Bryan Smith, and Satya P. Kunapuli – Molecular Basis for ADP-induced Platelet Activation – THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY – September 25, 1997 – DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.4.2024>
9. Dominick J. Angiolillo MD, PhD, FACC* Antonio Fernandez-Ortiz MD, PhD† Esther Bernardo BSCT Fernando Alfonso MD, PhD† Carlos Macaya MD, PhD† Theodore A. Bass MD, FACC* Marco A. Costa MD, PhD, FACC* – Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel: Clinical Implications, Management, and Future Perspectives – Journal of the American College of Cardiology Volume 49, Issue 14, 10 April 2007 – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.044>
10. Hyung Joon Joo†1, Sung Gyun Ahn 2, Jae Hyoung Park1, Ji Young Park3, Soon Jun Hong1, Seok-Yeon Kim4, Woong Gil Choi5, HyeonCheol Gwon6, Young-Hyo Lim7, Weon Kim8, Woong Chol Kang9, Yun-Hyeong Cho10, Yong Hoon Kim11, JungHan Yoon2, WonYong Shin12, Myeong-Ki Hong13, Scot Garg 14, Yangsoo Jang13 & Do-Sun Lim1 – Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: A prospective multicentre registry study – 2018 8: 1229 | DOI:10.1038/s41598-017-18134-y
11. Oluseyi Ojeifo, MD, Stephen D. Wiviott, MD, y Elliott M. Antman, MD, y Sabina A. Murphy, MPH, y Jacob A. Udell, MD, z Eric R. Bates, MD, x Jessica L. Mega, MD, MPH, y Marc S. Sabatine, MD, MPH, y Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH, y – Concomitant Administration of Clopidogrel With Statins or Calcium-Channel Blockers Insights From the TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel- Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) – J Am Coll Cardiol Intv. 2013 Dec, 6 (12) 1275–1281 – <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2013.06.014>
12. CAPRIE steering committee – A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in patient at risk of ischemic events (CAPRIE) – Lancet. 1996;348(9038):1329-39 – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
13. Jack Hirsh, CM, MD, FRCPC, FRACP, FRSC, DSc; Deepak L. Bhatt, MD, FACC, FSCAI, FESC – Comparative Benefits of Clopidogrel and Aspirin in High-Risk Patient Populations – ARCH INTERN MED/ VOL 164, OCT 25, 2004 – December 16, 2003
14. CURE steering committee – The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation – CURE – 2004 – NEJM
15. CLARITY – TIMI 28 steering committee – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – CLARITY-TIMI 28 – NEJM – 2005
16. PLATO steering committee – A Comparison of Ticagrelor (AZD6140) and Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome (PLATO) – NEJM – 2013
17. Paolo Zocca, Liefke C van der Heijden, Marlies M Kok, Marije M Löwik, Marc Hartmann, Martin G Stool, J W Louwerenburg, Frits H A F de Man, Gerard C M Linsen, Iris L Knottnerus, Carine J M Doggen, K Gert van Houwelingen, Clemens von Birgelen – Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT – EuroIntervention – 2017 Nov – DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00634
18. Gilles Montalescot 1, Stephen D Wiviott, Eugene Braunwald, Sabina A Murphy, C Michael Gibson, Carolyn H McCabe, Elliott M Antman, TRITON-TIMI 38 investigators – Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial – Lancet 2009 Feb 28; 373 (9665): 723-31. – doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
19. Khalid Qaderdan, Maycel Ishak, Antonius A C M Heestersmans, Evelyn de Vrey, J Wouter Jukema, Michiel Voskuil, Menko-Jan de Boer, Arnoud W J van't Hof, Björn E Groenemeijer, Gerrit-Jan A Vos, Paul W A Janssen, Thomas O Bergmeijer, Johannes C Kelder, Vera H M Deneer, Jurriën M ten Berg – Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older--rationale and design of the POPular AGE study – Am Heart J – 2015 Nov; 170 (5): 981-985. e1. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.030.

Clopidogrel Actavis®

Clopidogrel bisulphate 75 mg x 30 tabl.



**Доказано
подобрява
прогнозата⁽¹⁾**



1. N Engl J Med, Vol. 345, No. 7 August 16, 2001 p. 501

Отпуска се по лекарско предписание.

КХП Clopidogrel Actavis - 2.10.2020

За повече информация

Тева Фарма ЕАД

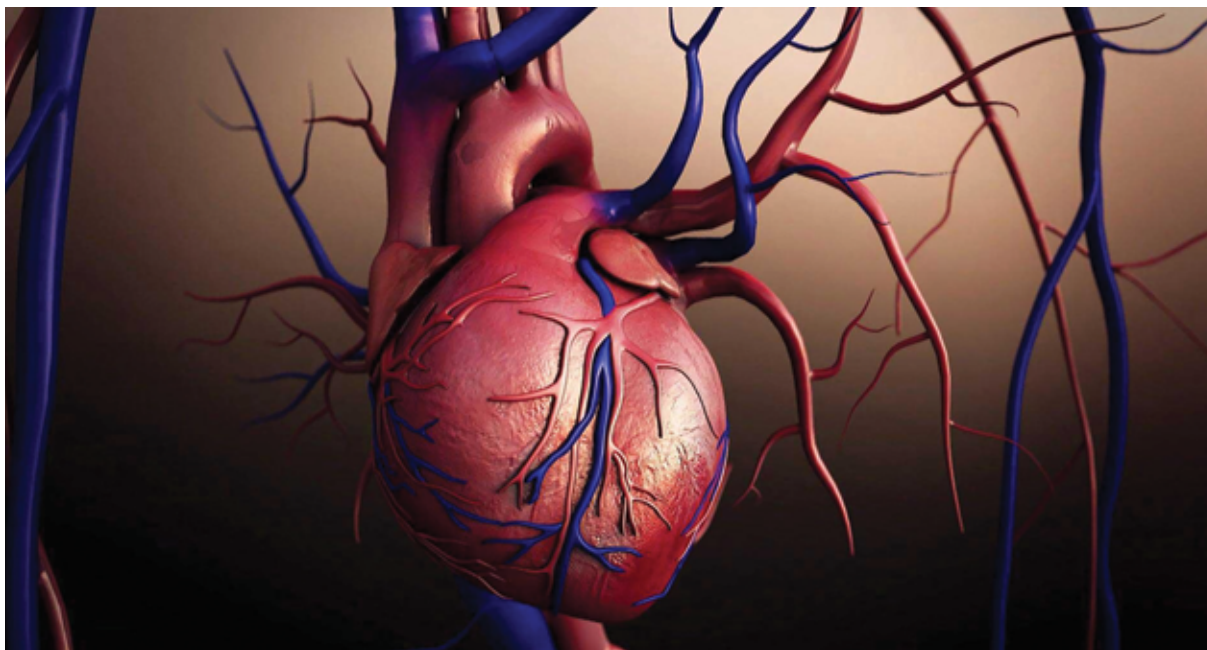
ул. Люба Величкова № 9, гр. София 1407, България

Тел.: +359 (2) 489 95 85, Факс: +359 (2) 489 95 86

IAL: 54049/08.12.2020

CLO-BG-00007

teva



Употреба на *sacubutril/valsartan* при пациенти със сърдечна недостатъчност

Инна Царева, Иво Петров

Сърдечно-съдов център, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ – София

Сърдечната недостатъчност (CH) се смята за епидемия и е социално-значимо заболяване, засягащо здравните системи по целия свят. Сърдечната недостатъчност се асоциира с увеличена смъртност и заболяемост, като основната рискова група са пациентите > 65 години. Предвид постоянно увеличаващата се продължителност на живот се очаква CH да засяга повече от 8 милиона души в САЩ до 2030 г. (1). Сърдечната недостатъчност е клиничен синдром, характеризиращ се с типични симптоми като недостиг на въздух, лесна умора, слабост, кашлица, които могат да бъдат придружени и от клинични признаци (влажни хрипове и периферни отоци), причинени от структурни и/или функционални сърдечни нарушения, водещи до понижен сърдечен дебит и/или повишени вътресърдечни налягания в покой или при физическо усилие. Основната терминология, използвана за описване на HF, е историческа и се базира на измерване на левокамерна фракция на изтласкване (LVEF). CH включва широк кръг от пациенти – от такива с нормална LVEF (за типични се приемат стойности $\geq 50\%$; HF със запазена EF – HFpEF) до такива с понижена LVEF (типични стойности $< 40\%$; HF с понижена EF – HFrEF). Пациенти с LVEF в диапазона 40-49% пред-

ставяват „сива зона“, която тук сме назовали сърдечна недостатъчност с леко намалена левокамерна фракция HF (HFmrEF).

Sacubutril е непротиринов инхибитор, а валсартан е ангиотензинов рецепторен блокер. Комбинацията от двата блокира непротирина и ангиотензин II-рецепторите, като това увеличава степента на блокадата на неврохормоналната система на сърцето и едновременно с това инхибира и негативното влияние на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Комбинацията *sacubutril/valsartan* е показана за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване при възрастни. *Sacubutril/valsartan* действа чрез подобряване на неврохормонални системи (натриуретична пептидна система), докато едновременно инхибира вредните ефекти на свръхактивната ренин-ангиотензин-алдостеронова система (RAAS).

Основното проучване, доказало успеха на *sacubutril/valsartan*, е PARADIGM-HF. Първичната му цел е да определи дали лечението на *sacubutril* плюс *valsartan* е супериорно на еналаприл в редуцията на риска за комбинираната крайна точка от сърдечно-съдовата смъртност или хоспитализации за CH. Средното проследяване е 27 месеца, а пациентите са полу-



Фигура 1. Терапевтичен алгоритъм за лечение на пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност с понижена фракция на изтласкване

чавали терапия до 4,3 години. Изводите от проучването показват, че Ентресто понижава риска от сърдечно-съдова смъртност с 20%, риска от хоспитализации по повод СН с 21% и намалява симптомите, свързани със СН и ограниченията във физическия капацитет, сравнено с еналаприл.

Употребата на sacubutril/valsartan е одобрена в Европа и САЩ за лечение на симптоматична хронична СН с понижена фракция на изтласкване, като комбинацията е свързана с редукция на хоспитализациите и сърдечно-съдовата смъртност.

Препоръчителната начална доза на sacubutril/valsartan е една таблетка от 24 mg/26 mg два пъти дневно. Дозата трябва да се титрира на 2-4 седмици до постигане на прицелната доза 97 mg/103 mg два пъти дневно. Не трябва да се започва лечение при пациенти с ниво на серумния калий >5,4 mmol/l или САН <100 mmHg. При пациентите със САН ≥100 до 110 mmHg трябва да се обмисли начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно. Комбинацията sacubutril/valsartan не трябва да се прилага едновременно с ACE инхибитор или АРБ. Поради потенциалния риск от развитие на ангиоедем при съпътстващо приложение с ACE инхибитор лечението не трябва да се започва по-рано от 36 часа след спиране на терапията с ACE инхибитор. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане трябва да се об-

мисли начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно. Американският кардиологичен колеж с експертен консилиум през 2019 г. посочва, че резултатите от знаковото проучване PIONEER-HF подкрепят безопасността на внимателното започване на sacubutril/valsartan, инхибитор на ангиотензиновия рецептор непрелизин (ARNI) при пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), преди да се хоспитализират. При PIONEER-HF стартирането на комбинацията sacubutril/valsartan в болницата осигурява превъзходно намаляване на концентрацията на важен биомаркер на седмици 4 и 8, в сравнение с еналаприл, при стабилни хоспитализирани пациенти с HFrEF. Няма значителни разлики в ключовите резултати за безопасността при влошаване на бъбречната функция, хиперкалиемия, симптоматична хипотония и ангиоедем. В предварително уточнена изследователска клинична съставна крайна точка за сериозни клинични събития sacubutril/valsartan също показва по-голямо намаляване на риска от повторна хоспитализация на СН в сравнение с еналаприл, допълвайки предишни резултати в амбулаторни условия.

За лечение на сърдечна недостатъчност на Американския колеж по кардиология (ACC Expert Consensus Decision Pathway) препоръчва АРНИ като „предпочитана“ терапия за СН-нФИ, преди ACEi и АРБ. РААС блокерите (ACEi и АРБ) трябва да се имат предвид само при пациенти, за които приложението на АРНИ не е възможно. Подкрепя се използването на АРНИ като де ново терапия при пациенти, нелекувани до този момент с ACEi или АРБ терапии.

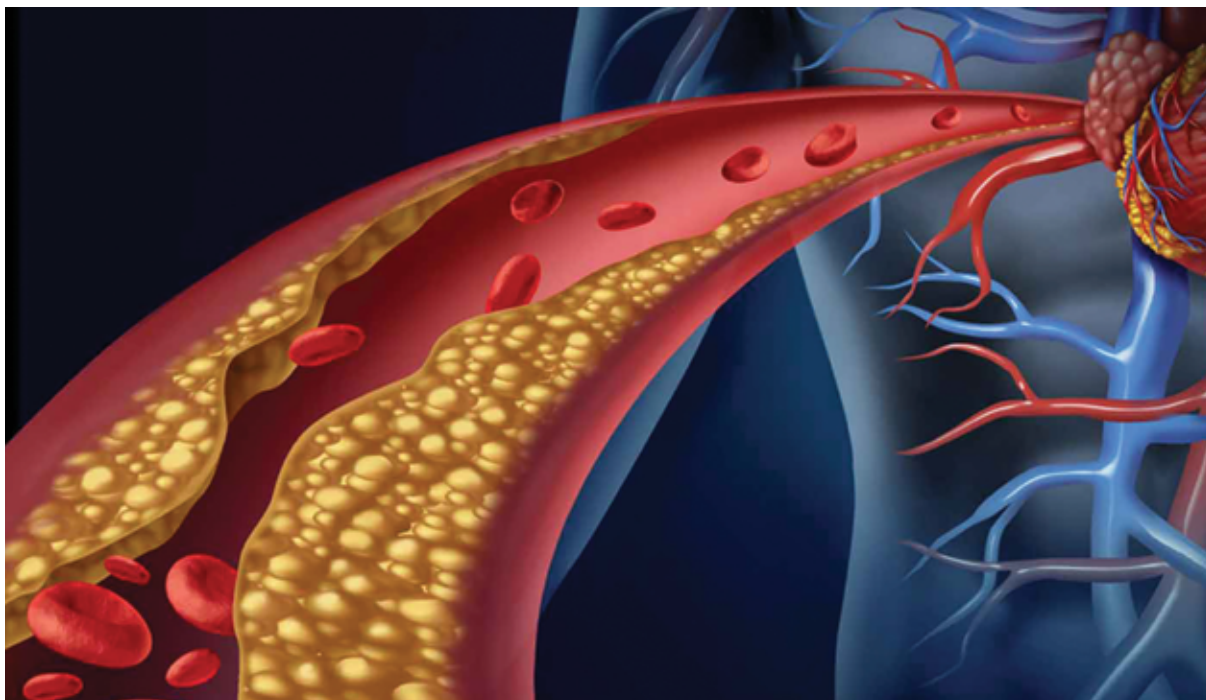
Най-честите странични реакции (пог 5%) при употребата на sacubutril/valsartan са хипотония, хиперкалиемия, кашлица, главоболие и бъбречна недостатъчност. Употребата на Ентресто е контраиндицирана при пациенти с хиперчувствителност към някоя от съставките на комбинирания препарат sacubutril/valsartan, както и при пациенти с история на ангиоедем при предишна употреба на ACE инхибитори или АРБ.

Entresto е първият от нов клас медикаменти в последните 15 години, свързан с редукция на риска за преждевременна смърт при пациенти със СН, и е доказано един от по-ефективните медикаменти за СН, особено сравнен с ACE инхибитори. Комбинацията sacubutril/valsartan намалява риска от смърт, но също така намалява риска от хоспитализации при влошена сърдечна недостатъчност и влошаването на качеството на живот. Пациентите със СН с редуцирана фракция на изтласкване на лява камера, показани за лечение с sacubutril/valsartan, трябва да бъдат включени в това ново ключово лечение.

Библиография:

1. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy

CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2015 Jan 27; 131 (4):e29-322.



Ерлерепоне и ролята му в лечението на сърдечно-съдовите заболявания през 2021 г.

Александър Носиков¹, Сава Огнянов², Лиляна Мирчева³

¹Консултант-кардиолог, ДКЦ, УМБАЛ „Сити Клиник Младост“ – София

²Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“ – София

³Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Резюме: Обзорна статия, която разглежда ролята на минерал-рецепторните антагонисти при лечението на сърдечно-съдовите заболявания с основен фокус върху ерлерепоне и сърдечната недостатъчност.

Spironolactone е първият минерал-рецепторен антагонист (МРА), който се използва в Европа още от 60-те години на XX век (1). Синтезът на този медикамент е предшестван от откриването на хормона алдостерон и дори от проучвания за ролята му при сърдечната фиброза още през далечната 1960 г. Проучванията за ролята на алдостерона при развитието на миокардна фиброза впоследствие са многократно препотвърдени (1).

Spironolactone се метаболизира в черния дроб до 3 основни метаболита, единият от които е сипренепоне, който е маркиран като самостоятелно лекарство само в няколко държави.

Основният проблем със spironolactone и сипренепоне е тяхната неселективност и структурната им прилика с половия хормон progesterone. Свързването им с андрогенния и прогестероновия рецептор води до болезнена гинекомастия и/или сексуална дисфункция при част от пациентите мъже и до менструални на-

рушения при пременопаузалните жени (1).

През 1987 г. за първи път след десетилетия разработки на различни МРА в търсене на субстанции, които да са по-селективни, за първи път се публикуват данни за 9-11 α -ерохутехрепоне, който впоследствие е преименуван на ерлерепоне. В същата година е публикувана и ДНК последователността на алдостероновия рецептор. Ерлерепоне няма активни метаболити и е много по-селективен от spironolactone.

МРА са изключително добре проучени медикаменти. Първото проучване за МРА при сърдечна недостатъчност (CH) е публикувано още през 1999 г. – RALES (2). Включени са 1663 пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛК ФИ) <35% + тежка CH (NYHA III-IV) на стандартната тогава терапия с АСЕ инхибитори и бримков диуретик. Голяма част от тях приемат и дигоксин. Пациентите са рандомизирани на spironolactone срещу плацебо, проучването е прекратено предварително поради категорични данни за

30% редуция в смъртността още на 24-и месец от проследяването. Хоспитализациите и влошаващата се СН допълнително се редуцират с 35%. Тук следва да се отбележи, че при мъжете, приемащи spironolactone, се наблюдава 10% гинекомастия срещу само 1% от тези, приемащи плацебо, а повечето пациенти със СН и редуцирана ЛК ФИ са именно мъже. През 2003 г. се публикуват данните от EPHESUS при пациенти с преживян наскоро миокарден инфаркт (МИ) и ЛК ФИ <40%, които отново показват сигнификантна редуция на смъртността (3).

EMPHASIS-HF е проучване при пациенти с относително лека СН (NYHA II). 2737 пациенти са рандомизирани 1:1 на еplerenone срещу placebo. Резултатите от EMPHASIS-HF са интерпретирани като голяма изненада, т.к. пациентите приемат освен ACE инхибитор и β -блокери (86,6%), т.е. са много по-добре лекувани от тези в RALES. Наблюдава се 24% редуция в смъртността и драматична 42% редуция в хоспитализациите от СН (4). Единствено като проблем се отчитат по-честите хиперкалиемии – 8% срещу 3,7% в плацебо групата.

Следващото голямо рандомизирано проучване за MPA е TOPCAT – spironolactone срещу placebo при пациенти с ЛК ФИ >45%, публикувано през 2014 г. Въпреки че резултатите по първичната крайна точка са негативни, от това проучване произтичат два важни подгрупови анализа – по ЛК ФИ и регионален анализ, който включва пациентите само от Северна Америка поради подозрения за неправилна рандомизация и липса на прием на медикамент в Източна Европа. Поданализът по ЛК ФИ показва, че пациентите с ФИ 45-50% се повлияват добре от spironolactone, със сигнификантни редуции на първичната крайна точка и на хоспитализациите по повод СН (6), като въз основа на този анализ MPA са IIb индикация за употреба при пациенти с HFmrEF (ЛК ФИ 40-49%) в ръководните правила на ESC за лечение и диагностика на СН от 2021 г. (7). Американският регионален подгрупов анализ също е положителен по отношение на първичната крайна точка и хоспитализациите, свързани със СН (8), във основа на който MPA имат индикация IIb за използване при СН със запазена ЛК ФИ в ACC/AHA/HFSA Focused Update от 2017 г. (9).

Друга важна индикация за употребата на MPA е резистентната хипертония, която се дефинира като лош контрол на АН при прием на поне 3 медикамента, единия от които – диуретик. Проучванията ReHOT и PATHWAY-2 показват, че spironolactone е най-ефективният допълнителен медикамент по отношение на контрола на АН (10, 11).

Данни от голям метанализ потвърждават, че при пациентите с хронично бърбечно заболяване (ХБЗ) MPA намаляват степента на протеинурия, но следва да се внимава за риска от хиперкалиемия (12). Последните няколко години вървят проучвания с нов, свърхселективен, нестероиден MPA – finerenone, точно при тази група пациенти (ХБЗ), които са с положителни резултати (13).

През последната една година се появиха нови данни, които показват, че една от новите групи медикаменти, SGLT-2, намалява риска от хиперкалиемия

при употреба на MPA, което от своя страна води до по-рядко прекратяване на приема на MPA при тези пациенти (14). Също така, следва да се отбележи, че MPA се понасят много добре от хипотонични пациенти със СН, като спадът в артериалното налягане при тях е минимален, т.е. антихипертензивният ефект на MPA е изявен само при хипертоничи (15). SGLT-2 също почти не водят до хипотония (16, 17), в т.ч. са двете предпочитани групи медикаменти при пациенти, които не могат да понесат ACEi/ARB/ARNI и/или бета-блокери.

Качеството на MPA да повишават серумния K⁺ може да се разглежда и от позитивна гледна точка. Има поне 2 групи пациенти, при които то е от полза в лечението: 1) пациентите, които са склонни към хипокалиемия, най-често на фона на лечение с бримков диуретик; 2) пациентите, които приемат digoxin, при които често се стремим да поддържаме K⁺ на горна граница на нормата, за да намалим риска от токсичност. От друга страна, при пациентите, склонни към хиперкалиемия, е достатъчно серумните нива на K⁺ просто да се проследяват достатъчно често в амбулаторни условия.

Следва да се отбележи, че eplerenone има важни предимства пред spironolactone. На първо място, той на практика е лишен от неприятните му странични ефекти, свързани със сходството с прогестерон и неселективността – пациентите от мъжки пол не страдат от гинекомастия и/или сексуална дисфункция, а пременопаузалните жени нямат нарушения в менструалния цикъл (18). Повечето пациенти със СН и ЛК ФИ <50% са мъже (18), които в случай на гинекомастия или страничен ефект, свързан със сексуалната функция, отказват да приемат медикамента. На второ място, има данни, че eplerenone увеличава по-малко K⁺ и е по-метаболично неутрален (19, 20). Eplerenone има и положителен ефект по отношение на аритмиите. Данните от EMPHASIS-HF сочат, че рискът от развитие на предсърдно мъждене/трептене е по-нисък при пациентите, приемащи eplerenone (21). Метаанализ на всички проучвания при СН показва, че MPA намаляват и риска от внезапна сърдечна смърт при пациентите със СН и ЛК ФИ <40%.

В заключение, MPA са незаменима група медикаменти в съвременната клинична практика при лечението на няколко сърдечно-съдови заболявания. Използването им при СН е с клас I индикация за ЛК ФИ <40% и IIb за ЛК ФИ 40-49% с цел да се намалят смъртността и хоспитализациите. В последния американски консенсусен документ MPA се препоръчват и при подходящи пациенти със СН и запазена ЛК ФИ. При пациентите със СН и хипотония MPA се толерират изключително добре, а при пациентите със склонност към хипокалиемия са много по-удачен вариант за поддържане на нивата на K⁺ от оралната суплементация. MPA са най-ефективният клас медикаменти за лечение на резистентната хипертония. Eplerenone има важни предимства пред spironolactone – най-вече много по-ниска честота на странични ефекти, респективно по-добра поносимост. Напоследък се забелязва тенденция eplerenone да се използ-

ва като медикамент на първа линия, което води до по-добра поносимост на лечението за пациентите. Проблемите с хиперкалиемия при употреба на МРА са изключително редки при правилно проследяване на

пациентите и не бива да пречат на по-разширената им употреба при пациентите със съответните показания, т.к. ползите многократно надвишават рисковете.

Библиография:

1. Kolkhof P, Bäracke L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol*. 2017;234(1):T125-T140. doi:10.1530/JOE-16-0600
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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(10):709-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>.
3. Pitt B, Remme W et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. doi:10.1056/NEJMoa030207. Epub 2003 Mar 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2271. PMID: 12668699.
4. Zannad F, McMurray JJ et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363.
5. Pitt B, Pfeffer MA et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731. PMID: 24716680.
6. Solomon SD, Claggett B et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016 Feb 1;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26374849; PMCID: PMC4751235.
7. McDonagh TA, Metra M et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992.
8. Pfeffer MA, Claggett B et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25406305.
9. Yancy CW, Jessup M et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28455343.
10. Krieger EM, Drager LF, ReHOT Investigators et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth- Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018 Apr;71(4):681-690. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29463627.
11. Williams B, MacDonald TM et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3. Epub 2015 Sep 20. PMID: 26414968; PMCID: PMC4655321.
12. Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):127. Published 2016 Sep 8. doi:10.1186/s12882-016-0337-0
13. Bakris GL, Agarwal R et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825.
14. Ferreira JP, Zannad F et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 23;77(11):1397-1407. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.044. PMID: 33736821.
15. Serenelli M, Jackson A et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Blood Pressure, and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2020 Mar;8(3):188-198. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.011. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31926854; PMCID: PMC7086149.
16. Böhm M., Anker S.D., Butler J., et al. "Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure". *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1337-1348.
17. Serenelli M., Böhm M., Inzucchi S.E., et al. "Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF)". *Eur Heart J* 2020;41:36: 3402-3418.
18. Lam CSP, Arnott C, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2019 Dec 14;40(47):3859- 3868c. doi: 10.1093/eurheartj/ehz835. PMID: 31800034.
19. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol*. 2008 Apr;31(4):153-8. doi: 10.1002/clc.20324. PMID: 18404673; PMCID: PMC6652937.
20. Korol S, Mottet F et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(48):e8719. doi: 10.1097/MD.00000000000008719. PMID: 29310346; PMCID: PMC5728747.
21. Swedberg K, Zannad F et al. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1;59(18):1598-603. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.063. PMID: 22538330.
22. Rossello X, Ariti C et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2019 May;108(5):477-486. doi: 10.1007/s00392-018-1378-0. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30264282.

ТАЙНАТА СЪСТАВКА ЗА ПО-ДОБЪР ЖИВОТ!



- ♥ Намалява сигнификантно СС-смъртност и хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност (**EPHESUS, EMPHASIS-HF**)
- ♥ Значително намалява честотата на новите пристъпи на **предсърдно мъждене** при СН (NYHA II)
- ♥ **НЕ** води до обичайните за Spironolactone странични ефекти като **гинекомастия**
- ♥ **По-предпочитаният** медикамент от Spironolactone при захарен диабет

НЗОК код:
CG958



НЗОК код:
CG957

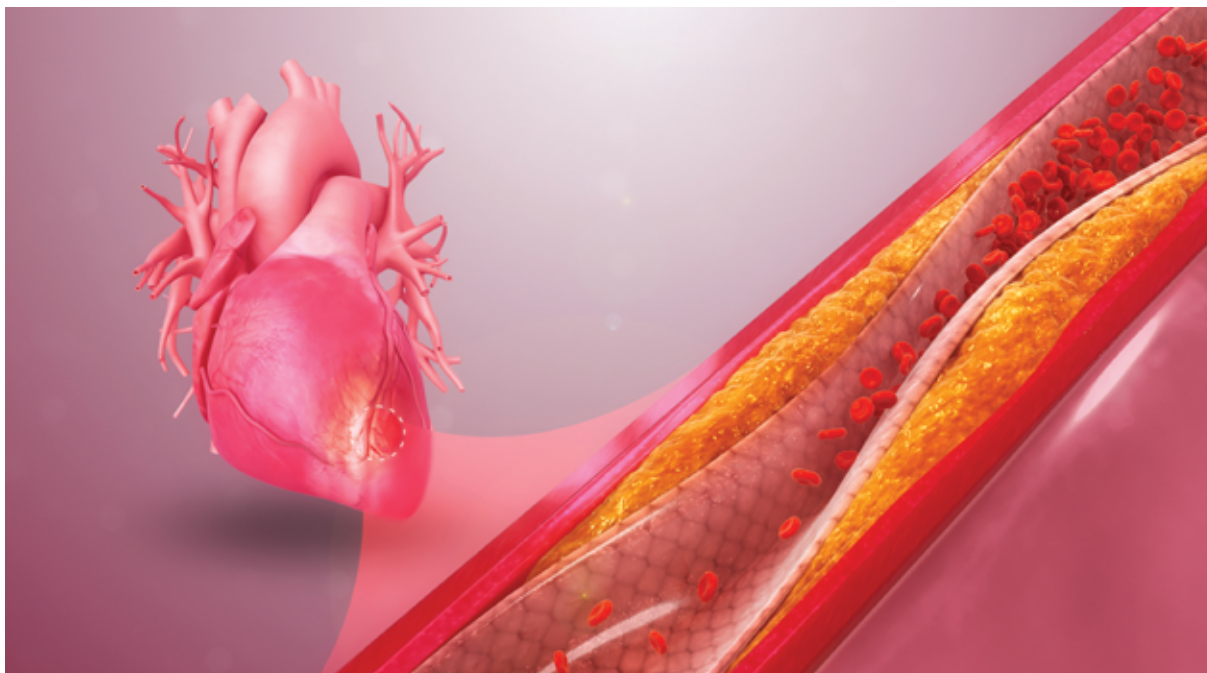
Референции:

1. KХП Espiro – 20190084/85 - по лекарско предписание; ПРУ - Medana Pharma SA, Wl. Lokietka 10, 98-200 Sieradz, Полша; 2. Pitt et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309–1321; 3. Zannad et al., Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011 Jan 6; 364:11-21; 4. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. Results From the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) Study. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1598–603; 5. Zannad and Pitt, Eplerenone: is it time to add this drug to current heart failure therapy, Ther Adv Chronic Dis. 2012 Jan; 3: 5–9; 6. Yamagi et al., Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and HbA1c levels in patients with chronic heart failure, Am Heart J. 2010 Nov;160(5):915-21

За повече информация:

"З.Ф. Полфарма - клон България", гр. София, бул. "Симеоновско шосе" №85, офис 3,
тел.: 02/ 440 08 43; e-mail: office.bg@polpharma.com; www.polpharma.com





Индивидуализирана антитромбоцитна терапия при остър коронарен синдром, лекуван с перкутанна коронарна интервенция според европейските препоръки и медицината на доказателствата

Елина Трендафилова

Отделение за интензивно лечение на сърдечно-съдови заболявания, Клиника по кардиология, НКБ - София

Острият коронарен синдром (ОКС) се асоциира с висока тромбоцитна активност и високи нива на тромбина с повишена активност на коагулационната система, поради което крайъгълен камък на терапията в острата фаза е комбинираната антитромбоцитна терапия, особено при лечение с перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), прилагано при повечето пациенти. С увеличаване на агресивността на антитромбоцитната терапия – повече и по-активни медикаменти в комбинацията, се постигна значително намаляване на честотата на исхемичните усложнения на ОКС – сърдечно-съдова смъртност и миокарден инфаркт, но се установи повишаване на честотата на кървене. Множество проучвания и метаанализи доказаха корелация между наличието на кървене и увеличаване на смъртността, поради което се дефинира понятието нетна клинична полза като преценка за ефективността и безопасността на антитромбоцитната терапия и като нова крайна цел на проучванията в тази област. Оценката на риска от кървене успоредно с исхемичния риск е

неизменна част от нашия избор на антитромбоцитна терапия (1-3).

Пациентите с ОКС са хетерогенна група както по отношение на характеристиките на самия остър коронарен синдром, така и като индивидуални характеристики – възраст, коморбидност и т.н. В последните европейски ръководства за диагностика и лечение на ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация (НСТЕМИ), с персистираща СТ-сегмент елевация (СТЕМИ) и за реваascularизация се препоръчва периодична оценка на исхемичния и хеморагичния риск и индивидуализирана антитромбоцитна терапия – като вид медикаменти и като продължителност на терапията (4-6).

Висок исхемичен риск е налице при наличието на комплексна коронарна болест (КБ) с поне още 1 критерий от: Висок GRACE скор; диабет с медикаментозна терапия; рекурентен МИ; многоклонова КБ; полисъдова болест (КБ+периферна артериална болест – ПАБ); ранна КБ (<45 години); акцелерирала КБ (нова лезия в последните 2 години); хронично възпалително

заболяване (ХИВ, лупус, ревматоиден артрит); ХБЗ с ГФ 15-59 мл/мин. В преценката за висок исхемичен риск се включва и специфичният риск от стент тромбоза – имплантирани повече от 3 стента; >3 третиранни лезии; обща дължина на стентовете >60 мм; предшестваща комплексна реваскуларизация (ствол на лява коронарна артерия, бифуркация с >2 стента), хронична оклузия; стент на единствен останал съд; анамнеза за стент-тромбоза на фона на терапия с антиагрегант (4). Като умерен исхемичен риск се приема некомплексна КБ с поне още 1 критерий от: диабет с медикаментозна терапия; рекурентен МИ; многоклонова КБ; полисъдова болест.

Високият хеморагичен риск може да се оцени с различни скали, напр. Consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (7), включваща множество рискови фактори – възраст, коморбидност – ХБЗ, чернодробна дисфункция, анемия и т.н. Дефинирани са големи и малки критерии за висок хеморагичен риск (ВХР) – таблица 1.

Висок риск от кървене се дефинира при наличието на 1 голям или 2 малки критерия. Тази оценъчна скала е подробна и отразява точно ВХР, но е трудна за приложение в ежедневната практика. В европейското ръководство за диагностика и лечение на НСТЕМИ (4) се приема ВХР при наличието на поне един от следните рискови фактори: предшестваща интракраниална хеморагия, хеморагичен мозъчен инсулт или друга интракраниална патология; скорошно гастроинтестинално (ГИ) кървене или анемия от възможно ГИ кървене, друга ГИ патология, асоциирана с висок риск от кървене; чернодробна недостатъчност; хеморагична диатеза или коагулопатия; много възрастни пациенти; синдром на ранимост (frailty) независимо от възрастта; ТХБН с диализно лечение или с eGFR <15 mL/min/1.73 m²;

Антитромбоцитната терапия в перипроцедурната фаза на ОКС задължително включва комбинация на ацетилсалицилова киселина (АСК) и още един анти-тромбоцитен медикамент – P2Y₁₂ инхибитор, като изборът на конкретен медикамент и продължителността на двойната антитромбоцитна терапия (ДАТТ) се определя от съотношението на риска от кървене и исхемичния риск – фигура 1.

Наличието на висок хеморагичен риск, независимо от исхемичния риск, определя кратка продължител-

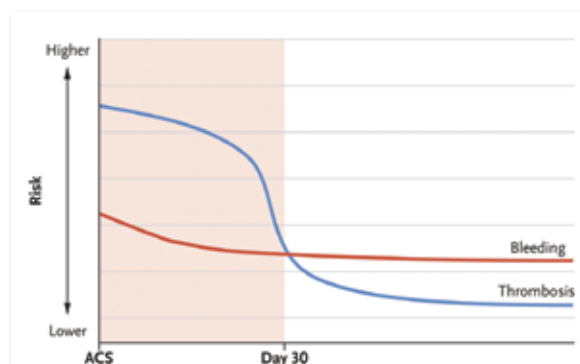
ност на ДАТТ. За определяне на продължителността на ДАТТ се препоръчва използването на PRECISE-DAPT score, определен преди ПКИ (8). При ВХР се предпочитат ДАТТ за 3 месеца, която да включва АСК и clopidogrel (К), последвана от монотерапия с АСК. При много висок хеморагичен риск, дефиниран като скорошно кървене в последния месец и/или планирана хирургия, която не може да се отложи, се препоръчва дори ДАТТ само за един месец (А+К), последвана от монотерапия с К (4).

При пациентите с нисък риск от кървене се ръководим от оценения исхемичен риск и риска от стент-тромбоза. Ако исхемичният риск е нисък, се предпочитат ticagrelor (Т) или prasugrel (П) пред clopidogrel поради доказано по-добрата им ефективност с по-добра нетна клинична полза (9, 10). Налице е директно сравнение между prasugrel и ticagrelor – проучването ISAR-REACT 5 (10). То не е спонсорирано от фарма-индустрията и е с хипотеза за по-добра ефикасност на ticagrelor поради предполагаеми негови плейотропни ефекти. Сравняват се не само два медикамента – ticagrelor и prasugrel, но и две стратегии за лечение на ОКС – при пациенти със СТЕМИ се прилага предлечение с натоварващи дози от медикаментите, докато при пациентите с НСТЕМИ се прилага предлечение с Т, но П се включва след коронарна ангиография, т.е. съгласно действащите европейски ръководства. Дозите на П са съобразени с наличните от проучването TRITON-TIMI 38 (9) данни за повишено кървене при пациенти с предшестващ инсулт, установяващи абсолютна контраиндикация за лечение с prasugrel и възраст >75 години и/или телесно тегло <60 kg, което налага лечение с регулирана доза П. Проучването ISAR-REACT 5 показва по-добра ефикасност за prasugrel – сигнификантно по-голяма редукция на комбинираната крайна цел – смъртност, миокарден инфаркт или инсулт за 1 година – HR 1.36 (95% CI 1.09-1.70); P=0.006, без да се повишава значимо честотата на голямо кървене – HR 1.12 (95% CI 0.83-1.51); P=0.46, поради което в избора на втори анти-тромбоцитен медикамент при пациенти с ПКИ и без висок хеморагичен риск се предпочитат prasugrel пред ticagrelor – индикация IIa, ниво на доказателственост В (4).

Clopidogrel беше приет за златен стандарт в ДАТТ след данните от проучването CURE (11), което по-



Фигура 1. Принципи в избора на ДАТТ при ОКС и ПКИ



Фигура 2. Промяна на исхемичния и хеморагичния риск при ОКС и ПКИ във времето (14)

казва превъзходството на ДАТТ пред монотерапия с АСК по отношение на исхемичната крайна цел с цената на повишено кървене, но при благоприятна нетна клинична полза. Продължителността на ДАТТ за 12 месеца стана стандарт в лечението на пациенти с ОКС след проучването CREDO (12). Ticagrelor и prasugrel имат предимства пред clopidogrel по отношение на исхемичните показатели, но само при пациенти, които нямат висок хеморагичен риск, така че е рано за пенсиониране на clopidogrel! Той се предпочитат пред Т или П при пациентите с висок и много висок хеморагичен риск, при тези с допълнителни индикации за лечение с ОАК (напр. предсърдно мъждене), както и при възрастните пациенти (4-6, 8).

В съвременните препоръки възрастта не влияе върху избора на втори антиагрегант. Възрастните болни обаче са особена популация – те често са изключени от рандомизираните проучвания и данните, с които разполагаме, са предимно от регистри. Тези пациенти обичайно имат коморбидности със съответната съпътстваща терапия и повишен риск от лекарствени взаимодействия, често са с когнитивни нарушения до изразена деменция или синдром на ранимост, често имат висок исхемичен и висок хеморагичен риск, което прави избора на антитромботична терапия при тях труден и отговорен. Скоро след публикуване на препоръките за лечение на НСТЕМИ (4) беше публикувано и проспективното проучване POPULAR-AGE върху 1002 пациенти с НСТЕМИ и възраст над 70 години, които са рандомизирани след 72-ия час към терапия с clopidogrel срещу ticagrelor или prasugrel, приложени след натоварваща доза (13). Първичните крайни точки са честотата

на голямо кървене според дефинициите в проучването PLATO и нетната клинична полза, дефинирана като обща смъртност, миокарден инфаркт, инсулт, PLATO голямо и малко кървене, проследяването е 12 месеца. Болшинството пациенти (95%) в групата Т/П всъщност са били лекувани с ticagrelor. Това проучване доказва по-често прекъсване на медикамента в групата Т/П – 47%, спрямо 22 % в групата с clopidogrel, като основните причини за прекъсване на терапията са били кървене при 38 болни, диспнея при 40 болни или необходимост от започване на терапия с ОАК при 35 болни. Лечението с clopidogrel при тези възрастни пациенти се асоциира със значително по-ниска честота на голямо кървене – HR 0.71 (0.54-0.94), $p=0.02$ за превъзходство, без това да води до повишена честота на исхемичните събития – нетната клинична полза е сравнима в двете групи – 28% (К) спрямо 32% (Т/П), $p=0.03$ за еквивалентност.

При избора на комбинирана антитромботична терапия за пациентите с ОКС и ПКИ се ръководим от исхемичния риск, хеморагичния риск, както и от фактори, свързани с ПКИ. Загължително трябва да се съобразяваме и с факта, че оцененият риск не е константа и варира във времето – най-висок е рискът от исхемични събития в първия един месец след ОКС и ПКИ и след това постепенно намалява, докато рискът от кървене е относително постоянен, като кръстосването на кривите на двата риска става около първия месец (14) – фигура 2.

Това дава основание за провеждане на все повече проучвания (15-17) с ескалация на ДАТТ, като перипроцедурно се прилага ДАТТ с мощен P2Y₁₂ инхибитор

Големи критерии	Малки критерии
Необходимост от продължителна терапия с ОАК	Възраст ≥ 75 г.
ХБЗ 4-5 ст. (eGFR <30 mL/min)	ХБЗ 3 ст. (eGFR 30–59 mL/min)
Hb <110 g/L	Hb 110-129 g/L (мъже) и 110-119 g/L (жени)
Спонтанно кървене, налагащо хоспитализация или хемотрансфузия в последните 6 месеца или по всяко време, ако е рецидивиращо.	Спонтанно кървене, налагащо хоспитализация или трансфузия в последните 6-12 месеца
Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/L$)	Продължителна терапия с НСПВС или стероиди
Хронична хеморагична диатеза	Всеки исхемичен мозъчен инсулт по всяко време, който не покрива голям критерий
Чернодробна цироза с портална хипертония	
Активен карцином (без кожен немаланоманен рак) в последните 12 месеца	
Предходна спонтанна интракраниална хеморагия (по всяко време). Предходна травматична интракраниална хеморагия (в последните 12 месеца). Наличие на мозъчна артерио-венозна малформация или голям исхемичен мозъчен инсулт в последните 6 месеца	
Голяма хирургия, която не може да се осъществи с ДАТТ	
Скорошна голяма хирургия или травма в последните 30 дни преди ПКИ	

Таблица 1. Критерии за висок хеморагичен риск според Consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (адаптирано по Urban P. et al., 2019)

(Т или П), а след определен период (в различните проучвания варира значително) мощният P2Y₁₂ инхибитор се заменя с К и ДАТТ продължава до 12-ия месец. Тези проучвания доказаха еквивалентност на стратегията с геескалация спрямо стандартната схема на лечение. В проучването TALOS-AMI (18) пациенти с ОКС и ПКИ са лекувани в първите 30 дни с Т и АСК, а след това са рандомизирани към терапия с К + АСК спрямо Т + АСК (без натоварваща доза) и са проследени до 12-ия месец. Първичната крайна цел: нетна клинична полза, дефинирана като сърдечно-съдова смъртност, миокарден инфаркт, инсулт или голямо кървене (според BARC критерии), е сигнификантно по-добра в групата с геескалация спрямо стандартното лечение – 4,6% срещу 8,2% (р < 0.001) за сметка на по-ниска честота на кървене при сходна честота на исхемични събития (19). В съвременните ръководства (4-6, 8) геескалацията на антитромбоцитната терапия е нисък клас индикация – IIb.

За пациентите с висок/умерен исхемичен риск и без висок риск от кървене е важно да се предотвратят следващи исхемични събития. При тези пациенти се препоръчва удължена комбинирана антитромбозна терапия с ДАТТ или един антитромбоцитен медикамент и ниска доза ОАК. Индикациите са съответно (4):

- клас IIa за удължена комбинирана антитромбозна терапия след 12-ия месец при пациенти с висок исхемичен риск и без повишен хеморагичен риск, и

- клас IIb за пациенти с умерено висок исхемичен риск и без висок риск от кървене

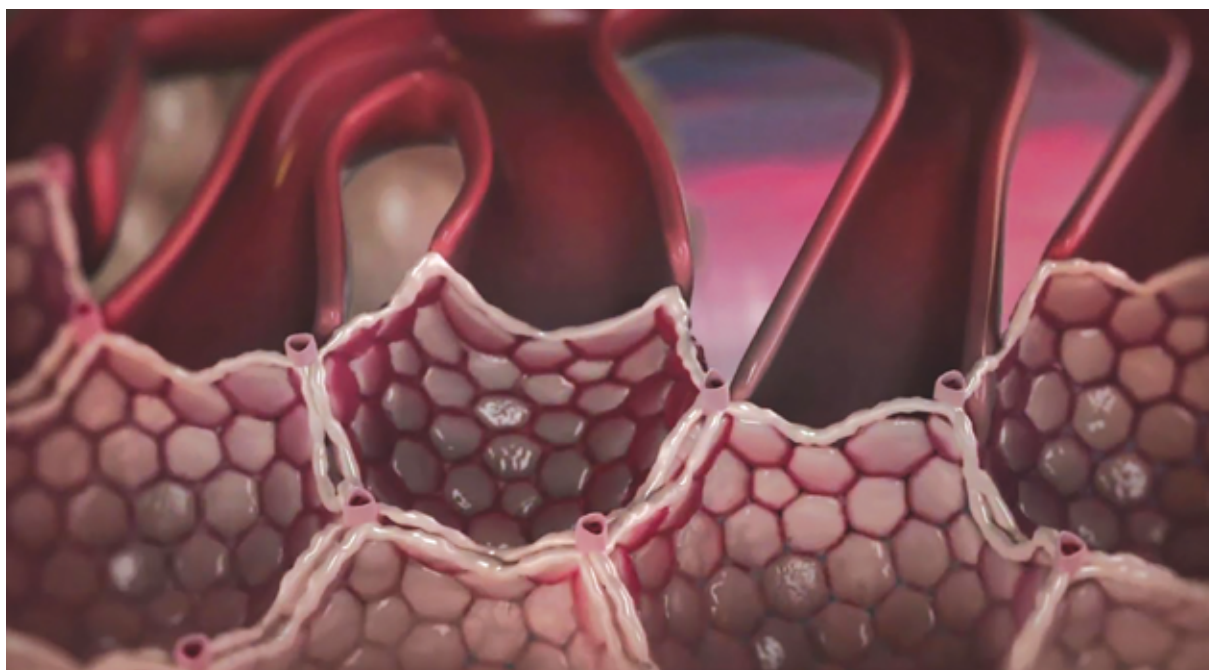
Тези препоръки се основават на доказателствата от няколко проучвания с удължена терапия с АСК + clopidogrel, АСК + ticagrelor и АСК + ниска доза rivaroxaban (20-23).

Кои пациенти са подходящи за удължена комбинирана антитромбозна терапия? Това са пациентите без висок хеморагичен риск, които не са имали исхемични или хеморагични събития в първите 12 месеца от ОКС на фона на ДАТТ, т.е. оценката се прави на 12-ия месец.

В заключение, пациентите с ОКС, лекувани с ПКИ, изискват комбинирана антитромбозна терапия с различна продължителност, която трябва да е индивидуализирана съобразно баланса между хеморагичен риск, исхемичен риск и риска от стент тромбоза, като този баланс е необходимо да се прави периодично. Насоките за тази индивидуализация почиват върху доказателствата от големите клинични рандомизирани проучвания, които са обобщени в европейските ръководства.

Библиография:

1. Antitrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
2. Eikelboom J. et al. Adverse Impact of Bleeding on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
3. Narepepa G. et al. Periprocedural Bleeding and 1-Year Outcome After Percutaneous Coronary Interventions: Appropriateness of Including Bleeding as a Component of a Quadruple End Point. *JACC* 2008;51:690-697.
4. Collet JP. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
5. Ibanez B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2018;39(2):119-177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
6. Neumann FJ. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2019;40(2):87-165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
7. Urban P. et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019;40(31):2632-2653, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372>.
8. Valgimigli M. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2017, doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
9. Wiviott SD. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
10. Schüpke S. et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381:1524-1534; DOI: 10.1056/NEJMoa1908973.
11. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.
12. Steinhubl S. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20. doi: 10.1001/jama.288.19.2411.
13. Gimbel M. et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2020, 395: 1374-1381. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1).
14. Rodriguez F. et al. Management of Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2021; 384:452-460. DOI: 10.1056/NEJMra1607714.
15. Cuisset T. et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal* 2017;38(41):3070-3078, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>.
16. Sibbing D. et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390(10104):1747-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
17. Claessens D. et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med* 2019; 381:1621-1631. DOI: 10.1056/NEJMoa1907096.
18. Mahn-Won Park et al. A prospective, multicentre, randomised, open-label trial to compare the efficacy and safety of clopidogrel versus ticagrelor in stabilised patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: rationale and design of the TALOS-AMI trial. *EuroIntervention* 2021; 19;16(14):1170-1176. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00187.
19. TALOS-AMI trial. Presented by Dr. Kiyuk Chang at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session (ACC 2021), May 16, 2021.
20. Bonaca M. et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372:1791-1800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
21. Eikelboom J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-1330. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
22. Mauri L. et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.
23. Steg PG. et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-1320.



Ползи от лечение с *tiotropium bromide* на пациенти с ХОББ

Николай Янев¹, Деница Димитрова¹, Евгени Меков², Димитър Костадинов¹

¹Катедра по белодробни болести, Медицински факултет, МУ – София

²Катедра по професионални болести, Медицински факултет, МУ – София

Резюме: Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) засяга от 4 до 10% от възрастното население и е третата водеща причина за смърт в световен мащаб. Инхалаторните бронходилататори играят важна роля в терапията на ХОББ. *Tiotropium bromide* е дългодействащ, мощен антихолинергичен агент, одобрен за употреба в Европа през 2002 г. Съществуващите данни показват, че терапията с *tiotropium bromide* удължава времето до първото обостряне и намалява честотата на обострянията (включително тежки обостряния/хоспитализации), а в допълнение е наблюдаван и положителен ефект върху качеството на живот на пациентите с ХОББ.

Ключови думи: ХОББ, *tiotropium bromide*, LAMA, тежест, терапия

Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) засяга от 4 до 10% от възрастното население и е трета водеща причина за смърт в световен мащаб (1-4). Истинската глобална тежест на ХОББ може да е още по-голяма от представените до момента данни, тъй като заболяването често не се диагностицира по редица причини (4). Тютюнопушенето е основен рисков фактор за ХОББ, но факторите на околната среда и генетичните фактори също допринасят за тежестта на заболяването. Основната цел за контрола на ХОББ в епидемиологичен аспект е преди всичко нейната превенция чрез насърчване на отказа от тютюнопушене и подобряване на качеството на въздуха. Други важни цели включват мероприятия за забавяне на прогресията на заболяването, подобряване на симптомите и качеството

на живота на пациента, лечение и предотвратяване на обострянията и намаляване на смъртността. Инхалаторните бронходилататори играят важна роля за подобряване на хроничните симптоми при ХОББ и при наличие на обостряния, но не е доказано, че намаляват смъртността или забавят ускорения спад на белодробната функция във времето, което е характерно за това заболяване. Двата основни класа инхалаторни бронходилататори, често използвани при ХОББ, са β_2 -агрениергични агонисти (LABA и SABA) и антихолинергични (LAMA и SAMA). През последните години дългодействащите бронходилататори от двата класа медикаменти (LABA и LAMA) бяха широко въведени в клиничната практика, като допълват или заменят лекарства с по-кратко действие. Тази статия се фокусира върху *tiotropium bromide* – дългодействащ, мощен антихолинергичен

агент, одобрен за употреба в Европа през 2002 г., като основният фокус на обзора е върху контрола на екзацербациите и ефекта върху качеството на живот на пациентите с ХОББ.

Контрол на обострянятия на ХОББ

Клиницистите се нуждаят от ясни насоки и инициативи като GOLD относно най-добрите терапии от първи избор за лечение на пациенти с ХОББ, особено когато се целят резултати като ефект върху честотата на обострянятия. Tiotropium bromide е най-широко изследваният LAMA и като такъв са налични значително количество данни.

Като цяло tiotropium оказва ефект върху екзацербациите в две основни направления – удължаване на времето до първото обостряне и намаляване на честотата на обострянятия (включително тежки обострянятия/хоспитализации).

Както LAMA, така и LABA са ефективни терапии при пациенти с ХОББ и се използват широко в клиничната практика. В научната литература обаче се демонстрират разлики в резултатите за честотата на обострянятия между различните приложени лечения. Например tiotropium bromide веднъж дневно значимо намалява годишната честота на екзацербации при пациенти с умерена до много тежка ХОББ в сравнение със salmeterol, приложен два пъти дневно (5). Тенденцията за по-ниска честота на обострянятия е очевидна при tiotropium bromide в сравнение и с indacaterol (6), но последният показва не по-малка ефективност от tiotropium bromide по отношение на средногодишната честота на обострянятия. Тези заключения показват, че tiotropium bromide може да бъде по-ефективен от LABA по отношение на намаляване на честотата на обострянятия независимо от терапевтичните схеми – веднъж или два пъти дневно, което предполага, че ефектът не е свързан само с продължителна бронходилатация.

Потенциалните механизми, допринасящи за превантивните ефекти на tiotropium bromide върху обострянятия на ХОББ, включват инхибиране на действието на ацетилхолин в белите дробове, което потиска ацетилхолин-медираното освобождаване на хемотаксични вещества, участващи в модулирането на възпалителните реакции (7). Инхибирането на ацетилхолин може да доведе до допълнителни ефекти извън бронходилатацията (т.е. противовъзпалителни ефекти) и до намаляване на пролиферацията и секрецията на слюз (7-10).

Макар и извън обхвата на този обзор, важен клиничен въпрос е дали свойствата за предотвратяване на обостряне на tiotropium могат да се считат за класов ефект. Докато всички LAMA демонстрират висок афинитет и ефикасност към мускариновия M3 рецептор, показано е, че tiotropium bromide има много по-гълга дисоциация от рецепторите, отколкото aclidinium или glycopyrronium (9, 11). Следователно tiotropium осигурява ефективна и продължителна (>24 часа) блокада на M3 рецепторите. В съответствие с тези фармакокинетични свойства предклиничните данни предполагат, че tiotropium bromide трябва да

осигури най-голямото ниво на бронхопротекция от трите представители на LAMA, когато се прилага в еквивалентни дози (9). Възможно е LAMA да имат противовъзпалителен и антиремоделиращ ефект, но повечето от проучванията в тази насока са проведени in vitro и липсват клинични данни.

За разлика от LAMA, които медируют своите бронходилататорни ефекти чрез инхибиране на холинергичните пътища, LABA медируют техните ефекти отчасти чрез стимулиране на β_2 -адренергичните рецептори. Проучвания в тази насока показват, че генетичните вариации в тези рецептори могат да играят важна роля в терапевтичния отговор (12), като някои генотипове са свързани с ограничен отговор към β_2 -адренергични лекарства, а други – с пълен отговор. В клиничната практика обаче тези генотипи са трудни за идентифициране.

Въпреки че не всички проучвания имат възможност да установят разлики в честотата на екзацербациите, настоящите данни показват, че tiotropium bromide показва ползи спрямо плацебо и LABA (salmeterol и indacaterol) и същевременно дава резултати, сравними с glycopyrronium (LAMA) и дори фиксирания комбинация LAMA/LABA (glycopyrronium/indacaterol).

Качество на живот при пациентите с ХОББ

ХОББ има значително въздействие върху качеството на живот на пациентите. Метаанализ на 24 проучвания доказва позитивен ефект на tiotropium bromide върху качеството на живот на пациентите с ХОББ. В сравнение с плацебо в повечето проучвания tiotropium bromide статистически значимо подобрява общия резултат от въпросника St. George's (SGRQ) за качеството на живот. Подобрене над минималната клинично значима разлика от 4 единици е постигнато в три от тези проучвания (13).

Tiotropium bromide статистически и клинично значимо подобрява качеството на живот, оценено според транзиторния диспнея индекс (TDI), а добавянето на терапия (двойна терапия, тройна терапия) към tiotropium bromide осигурява ползи, които надвишават минималната клинично значима разлика от SGRQ и водят до допълнителна полза по отношение на TDI (13).

В сравнение с краткодействащия антихолинергичен агент инпратропиум монотерапията с tiotropium bromide води до статистически значимо подобрене в общия резултат на SGRQ (разлика 3,3 единици, $p = 0,004$) и в резултата от TDI (разлика 0,9 единици, $p = 0,001$) за една година, като значително повече пациенти на лечение с tiotropium bromide постигат клинично значимо подобрене в качеството на живот (14).

В две идентични 6-месечни проучвания, сравняващи монотерапия с tiotropium bromide и монотерапията с дългодействащия бета-агонист салметерол, са докладвани подобрения в средния общ резултат на SGRQ при монотерапия с tiotropium bromide (15).

Tashkin и сътр. през 2016 г. представят сравнителни данни за качеството на живот при пациенти с ХОББ на лечение с tiotropium bromide и плацебо при

6-месечно и едногодишно проследяване. В заключение, данните показват, че поддържащата терапия с tiotropium bromide значително, последователно и трайно подобрява качеството на живот при умерена и много тежка ХОББ (16).

Целите на лечението на ХОББ включват намаляване на симптомите и на бъдещия риск от екзацербации (17). Съгласно препоръките на GOLD монотерапията с LAMA се препоръчва като първоначално лечение за групите GOLD B, C и D. Комбинирана терапия с LABA/LAMA може да се обмисли при пациенти от група B с тежък задух и е начален вариант на лечение за пациенти от група D, които са силно симптоматични (18). Никой друг LAMA не е доказал превъзходство над tiotropium bromide, което го отличава като избор за оптимална LAMA монотерапия и прави tiotropium bromide основен медикамент за избор в комбинираната терапия LABA/LAMA при ХОББ. В повечето срав-

нителни проучвания на tiotropium bromide с плацебо, инпратропиум или салметерол, tiotropium bromide осигурява значителен благоприятен ефект върху белодробната функция, включително подобрения във FEV1 и FVC. Tiotropium bromide също значително подобрява резултатите, свързани с екзацербациите – намалява честотата на екзацербациите, намалява дела на пациентите с ≥ 1 екзацербация и екзацербациите, налагащи хоспитализации, увеличава времето до първата екзацербация и намалява употребата на здравни ресурси в сравнение с плацебо и салметерол (19). В допълнение, лечението с tiotropium bromide подобрява качеството на живот и значително намалява диспнеята, необходимостта от употреба на SABA и белодробната хиперинфляция, което води до подобряване на диспнеята при натоварване и издръжливостта при упражнения (19).

Библиография:

1. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. 2000. The economic burden of COPD. *Chest*, 117: 5–9.
2. World Health Organization. 2000 World health report (online). Geneva: World Health Organization. URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>
3. Michaud CM, Christopher JL, Murray CJL, et al. 2001. Burden of disease – implications for future research. *JAMA*, 285: 535–9.
4. Halbert RJ, Isonaka S, George D, et al. 2003. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*, 123: 1684–92.
5. C. Vogelmeier, B. Hederer, T. Glaab, H. Schmidt, M.P. Rutten-van Molken, K.M. Beeh, et al., Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD, *N. Engl. J. Med.* 364 (12) (2011) 1093e1103.
6. M.L. Decramer, K.R. Chapman, R. Dahl, P. Frith, G. Devouassoux, C. Fritscher, et al., Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study, *Lancet Respir. Med.* 1 (7) (2013) 524e533.
7. F. Buhling, N. Lieder, U.C. Kuhlmann, N. Waldburg, T. Welte, Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro, *Respir. Med.* 101 (11) (2007) 2386e2394.
8. E. Sato, S. Koyama, Y. Okubo, K. Kubo, M. Sekiguchi, Acetylcholine stimulates alveolar macrophages to release inflammatory cell chemotactic activity, *Am. J. Physiol.* 274 (6 Pt 1) (1998) L970eL979.
9. P. Casarosa, T. Bouyssou, S. Germeyer, A. Schnapp, F. Gantner, M. Pieper, Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 330 (2) (2009) 660e668.
10. G. Pelaia, A. Vatrella, M.T. Busceti, L. Gallelli, C. Calabrese, R. Terracciano, et al., Pharmacologic rationale underlying the therapeutic effects of tiotropium/ olodaterol in COPD, *Ther. Clin. Risk Manag.* 11 (2015) 1563e1572.
11. C.S. Tautermann, T. Kiechle, D. Seeliger, S. Diehl, E. Wex, R. Banholzer, et al., Molecular basis for the long duration of action and kinetic selectivity of tiotropium for the muscarinic M3 receptor, *J. Med. Chem.* 56 (21) (2013) 8746e8756.
12. K.F. Rabe, L.M. Fabbri, E. Israel, H. Kogler, K. Riemann, H. Schmidt, et al., Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial, *Lancet Respir. Med.* 2 (1) (2014) 44e53.
13. Kaplan A. (2010). Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*, 19(4), 315–325.
14. Vincken W, van Noord JA, Greeffhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–16.
15. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58 (5): 399–404.
16. Donald P. Tashkin, Eric D. et al, Consistent improvement in health-related quality of life with tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Novel and conventional responder analyses, *Respiratory Medicine*, 2016, 120: 91–100.
17. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53: 128–49; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report). <https://goldcopd.org/>. Accessed 3 Feb 2020
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report). <https://goldcopd.org/>. Accessed 3 Feb 2020.
19. Anzueto, A., Miravittles, M. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease – a review of clinical development. *Respir Res* 21, 199 (2020).

това са чудесни разходки на открито

това е каране на колело на чист въздух

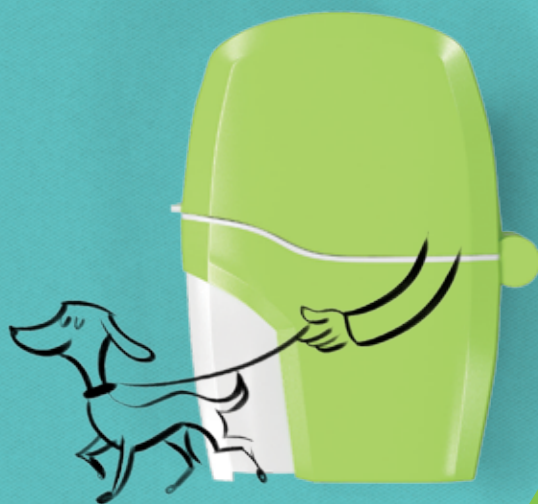
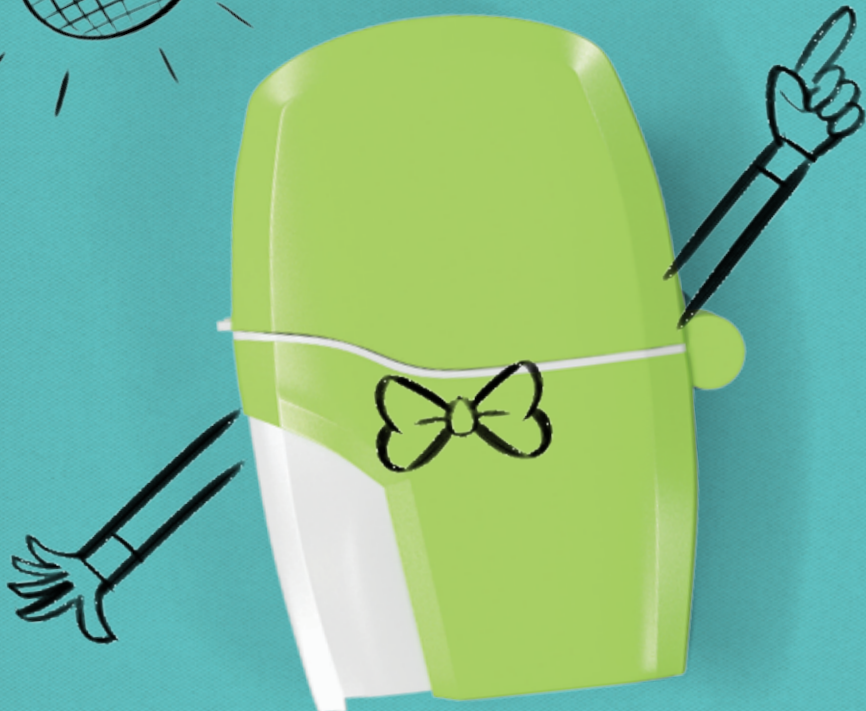


 **Braltus**[®]
tiotropium

Не става въпрос само за тиотропиум,



това са дълги разходки с кучето



това са танци през нощта

Bralt-BG-00019

Отпуска се по лекарско предписание.

КХП Braltus 25.03.2021

За повече информация

Тева Фарма ЕАД

ул. Люба Величкова № 9, гр. София 1407, България

Тел.: +359 (2) 489 95 85, Факс: +359 (2) 489 95 86

IAL: 46035/28.09.2021

teva



Започна информационна кампания „Поеми дъх с надежда“ за повишаване на познаваемостта на заболяването белодробна фиброза по повод Световния ден на белия дроб

На 25 септември 2021 г. в София стартира информационната кампания „Поеми дъх с надежда“, която цели да запознае широката общественост с белодробната фиброза, какво представлява заболяването и какви симптоми могат да подскажат диагнозата, както и да напомни на хората да не negliжират здравето си, а да поемат инициативата и да се консултират със своя лекар. Кампанията се организира от Българското дружество по белодробни болести и фармацевтична компания Boehringer Ingelheim по повод Световния ден на белия дроб и началото на кампанията бе обявено по време на национална интердисциплинарна среща „100 години традиции и иновации в пулмологията с Boehringer Ingelheim“, в която експерти в областта на пулмологията, ревматологията и образната диагностика от цялата страна обсъдиха предизвикателствата в клиничните си практики. Основните теми, засегнати в научната програма бяха свързани с грижата за пациентите с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ),

ролята на функционалната диагностика при ранно диагностициране на фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ), както и гледната точка на пулмолога, ревматолога и рентгенолога при лечението на пациенти със системна склероза и фиброза. Акцент на срещата беше представяне на новата индикация на nintedanib за лечение на пациенти, свързана със системна склероза (ССк-ИББ) и резултатите от клиничното проучване SENSICIS® (1). По време на националната интердисциплинарна среща беше обявено, че nintedanib има доказан ефект при лечение на интерстициална белодробна болест (ИББ), асоциирана със склеродермия (ССк) (1). Новото показание вече е включено в кратката характеристика за употребата на медикамента. Nintedanib е антифибротичното лечение с най-широки показания при ИББ. В допълнение към одобрението за употреба при свързана със системна склероза (ССк) ИББ, nintedanib е първото и единствено одобрено лечение и при други хронични фиброзиращи интерстициални

белогробни болести с прогресивен фенотип (2, 3). Събитието беше открито от генералния мениджър на Boehringer Ingelheim за България г-р Йоханес Фаркас, който отбеляза, че за своята повече от стогодишна история със стогодишно портфолио в областта на респираторната медицина, компанията винаги е имала мисията да промени парадигмата в лечението на белогробните заболявания и да създаде медикаменти, които да обхващат широка част от тях – ХОББ, астма, интерстициални белогробни заболявания, идиопатична белогробна фиброза, свързана със системна склероза ИББ, други хронични фиброзиращи ИББ с прогресивен фенотип, както и терапия от първа и втора линия на специфични мутации при рак на белия дроб. „През последните няколко години Boehringer Ingelheim стана лидер в тази терапевтична област. Клиничните проучвания продължават и ние имаме амбицията да работим за откриването на още терапии, които да допринесат за промяна на медицината в бъдеще. Общата ни цел винаги ще бъде да подобряваме качеството на живот на пациентите, които страдат от тези респираторни заболявания, така че да имат по-здрав и независим живот“ добави той.

Доц. Диана Петкова, заместник-председател на Българското дружество по белогробни болести (БДББ), Катедра „Белогробни болести и алергология“ към Медицински университет „Проф. г-р Параскев Стоянов“ – Варна, която беше и модератор на онлайн събитието, отбеляза, че според бялата книга на Европейското респираторно дружество всяка година $\frac{2}{3}$ от милионите смъртни случаи в ЕС се дължат на респираторни заболявания, което води до над 6 млн. хоспитализации годишно и повече от 43 млн. пациентодни, прекарани в болницата. Тя припомни, че ИБФ и ИББ изобщо представляват една хетерогенна група от остри и хронични белогробни заболявания и се характеризират с прогресивно образуване на фиброзна тъкан, нарушавайки дихателната функция и оксигенация на кръвта, прояви на дихателна недостатъчност и бърза смърт в рамките на 3 до 5 години без адекватното лечение. Най-често срещаната форма е идиопатичната белогробна фиброза (ИБФ), която засяга възрастната популация.

„Клиничните проучвания на nintedanib, които стартират през 2013 г., имат за цел да отговорят на съществуващите предизвикателства и неудовлетворени нужди при белогробната фиброза. За тези няколко години става ясно, че времето от появата на симптомите до диагностициране на ИБФ и на интерстициалните болести е доста дълго – средно 13,6 месеца или повече от 1 година за пациентите с това нарушение. Времето за доказване на диагнозата с образна диагностика също не е кратко, а за 20% от пациентите то е повече от 1 година. Съвременници сме на промяна на парадигмата и промяна в подхода за лечение и прогнозата за пациентите с ИБФ“, заяви доц. Петкова.

Според проучванията 71% от пациентите с ИБФ с

леко увреждане на белогробната функция не получават одобрено антифибротично лечение. Експертите препоръчват да се започне антифибротична терапия рано – още при диагностициране на ИБФ, независимо от стадия на заболяването. Ранното диагностициране и стартиране на лечението са от решаващо значение за дългосрочната прогноза. „Наличието на антифибротично лечение, което забавя прогресията на заболяването, прави ранното диагностициране и терапевтичното повлияване по-клинично значими от всякога. Серия от клинични проучвания, сред които INPULSIS® и INPULSIS®-ON, показват, че ефектът на nintedanib по отношение на забавянето на прогресията на ИБФ се запазва над 4 години, така че и в краткотраен, и в дългосрочен план можем да сме сигурни, че приложението на антифибротичния медикамент nintedanib обезпечава на пациентите добро лечение, което е свързано със съхраняване на белогробната функция“, допълни доц. Петкова.

Ефектът на nintedanib се допълва и с неговия профил на ефикасност по отношение на значимо понижение на риска от остри екзацербации с 47%, повишаване преживяемостта и качеството на живот и сигнификантно намаление на риска от смърт.

Проф. Благой Маринов от Медицински университет – Пловдив представи ролята на функционалните изследвания при ранното диагностициране на фиброзиращи интерстициални белогробни болести. В изложението си той посочи, че очакванията към функционалната диагностика са големи, що се касае до стадирането на ИББ, като минимумът от функционални изследвания при ИББ включва спирометрия и измерване на дифузионния капацитет. Според него показателите FVC, TLC и DLCO са най-подходящи за мониториране на заболяването. Кардио-пулмоналните тестове с натоварване (КПТН) могат да се прилагат, когато има неубедителни данни от HRCT и статичните белогробни обеми, както и за определяне на инвалидността.

Системната склероза и новостите, свързани с интерстициална белогробна болест от гледната точка на ревматолога, бяха обект на презентацията на г-р Десислава Калинова от Клиниката по ревматология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София. Нейното изложение беше свързано с възможността за прилагане на лечение на фиброзните белогробни заболявания при системната склероза с антифибротично средство, с което вече се лекуват пациентите с ИБФ.

Основният акцент в научната програма „Новата ера в терапията на свързаната със системна склероза интерстициална белогробна болест (ССК-свързана ИББ)“ бе представен от доц. Венцислава Пенчева, гм от Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София.

Заболяването системна склероза, познато още като склеродермия, е системно, аутоимунно заболяване,



характеризиращо се с ендотелна и фибробластна дисфункция и с имунологични нарушения. Общата заболеваемост в световен мащаб варира от един до двама на 10 хил. индивида, като за различните географски ширини съществуват известни различия. За България липсват официални данни, но според специалистите приблизителният брой на пациентите с това заболяване е около 450. Отношението жени:мъже е 4:1, а пикът на заболяването е основно във възрастова група 45-55 години, но не се изключва то да започва в по-ранна възраст (около 25 години). Приблизително 25% от пациентите развиват сериозни белодробни усложнения до 3 години след диагностициране (4), а около 60% от свързаната със склеродермията смъртност се дължи на интерстициално белодробно заболяване (5).

През 2019 г. са публикувани резултатите от клиничното проучване SENCIS®, които обобщават приложението на nintedanib за лечение на свързана със системна склероза ИББ. Резултатите показват, че nintedanib забавя спада на белодробна функция с 44% (41 mL/година) спрямо плацебо, отчетен чрез ФВК за период от 52 седмици (1). Данните сочат, че профилът на безопасност и поносимост на nintedanib е сходен с този при пациенти с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ) (1).

„SENCIS® ни даде неоспорими доказателства, че nintedanib има положително влияние при лечение на интерстициална белодробна болест, асоциирана със склеродермия, и това определя включването на показанията в кратката характеристика на медикамента. Отчетеното намаляване с 44% в спада на

белодробната функция спрямо плацебо при тези пациенти показва значително забавяне на прогресията на заболяването. Данните от проучването представяват добра новина за медицинската общност и дават надежда на пациентите със склеродермия и ИББ, тъй като до този момент нямаше одобрена терапия за лечение на заболяването“, заяви доц. Пенчева.

Ефикасността на nintedanib се доказва не само в проучването SENCIS®, но и в различни други проучвания, проведени до момента. Изпитването INBUILD®, което включва по-различна популация на ИББ с прогресиращ фенотип показва, че nintedanib забавя спада на белодробната функция с 57% спрямо плацебо за цялата популация, като се оценява годишният спад на форсирания витален капацитет (ФВК) за период от над 52 седмици (6). Проучванията INPULSIS® 1 и INPULSIS® 2, които включват пациенти с ИБФ, също отчитат 49% забавяне в намаляването на ФВК при употреба на nintedanib спрямо плацебо и намаляване риска от екзацербации (7).

„Nintedanib е антифибротичното лечение с най-широки показания при ИББ. Вече има натрупан над 80 хил. пациентогодини опит в световен мащаб от 2014 г. досега. Употребата на nintedanib като първо и единствено одобрено лечение на пациенти със свързана със склеродермия ИББ е истински пробив и посреща в голяма степен неудовлетворени до момента медицински нужди“, заключи тя.

Темата „Системна склероза и белодробно засягане и погледът на рентгенолога“ беше представена от проф. Галина Кирова – началник на Клиниката по образ-

на диагностика към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ – София.

Синтезирайки препоръките на образната диагностика за пациенти със системна склероза, проф. Кирова подчерта колко е важно да се проследява пътят на пациента от първите симптоми, през личния лекар, до насочването към център, специализиран за пациенти с белодробни заболявания, до дефинитивно поставената диагноза. Всички пациенти със системна склероза трябва да минат на скрининг за увреждане на белия дроб чрез изследване с компютърна томография с висока резолюция (HRCT), а също така трябва да имат изходни данни за тяхната функция на дишането.

„Поставянето на диагнозата на този етап се взема чрез установяване на категорична находка от високоразделителната КТ и се обсъжда направената ехография. Поради все още малкия опит обаче, както и поради липсата на патолого-ехографска корелация, не е прието тя да влезе в образните методи на проследяване. Функцията на дишането и клиниката остават като подкрепящи методи, тъй като в началото на увредата на белия дроб се наблюдава дисонанс между функцията на дишането, клиничната изява и морфологичните промени. Важно е според тежестта на засягане задължително да се използва повече от един индикатор“, посочи проф. Кирова.

Библиография:

1. Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Eng J Med. Published 20 May, 2019. NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
2. European Commission decision, July 13, 2020. Data on file.
3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
4. McNearney TA, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioural factors. Arthritis Rheum. 2007;57(2):318-326.
5. Tyndall AJ, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 2010;69:1809-1815.
6. Flaherty K, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases N Eng J Med. Published 29 September, 2019. NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
7. Richeldi L et al. N Engl J Med 2014;370:2071-82
8. Pulmonary Fibrosis Foundation. Scleroderma-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). Available at: https://www.pulmonaryfibrosis.org/docs/default-source/disease-education-brochures/pf-fact-sheet-series---ssc-ild_digital.pdf?sfvrsn=ae99918d_2. Last accessed April 2020.
9. Scleroderma Foundation. What is scleroderma? Available at: http://www.scleroderma.org/site/PageNavigator/patients_what.html#.V%20hgSaPIViko. Last accessed April 2020.
10. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. PLoS One. 2016;11(10):e0163894
11. Кратка характеристика на продукта nintedanib, 18.08.2021
12. Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guidelines: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192(2):238 – 248.
13. U.S. Food and Drug Administration news release. FDA approves first treatment for patients with rare type of lung disease. Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-rare-type-lung-disease>. Last accessed June 2020.

Уважаеми лекари,
Екипът на списание "М+" ви призовава:
консултирайте и съветвайте своите пациенти към
имунаизация срещу COVID-19, за да бъдат отговорни
към собственото си здраве и това на своите близки хора.



Синдром на сухото око

Ана Георгиева, Ива Петкова

СБАЛОБ „Зора“ – София

Синдромът на сухото око е най-честото заболяване в офталмологията. Той представлява нарушение на слъзния филм на окото вследствие на намалена продукция или повишеното му изпарение от очната повърхност. Основната роля на слъзите се заключава в овлажняване на предната очна повърхност (роговица и конюнктива) и снабдяване на аваскуларната роговица с нутриенти и кислород, отмиване на излющените епителни клетки и чужди тела, инхибиране на растежа на микроорганизми и осигуряване на гладката очна повърхност. За да се разбере логиката на лечението на синдрома „сухо око“, е необходимо да се познава строежът на слъзния филм. Очният слъзен филм се състои от 3 слоя:

- Външен липиден слой (произвеждан от мастните жлези на клепача, наречени мейбомиеви жлези);
- среден воднист слой (произвеждан от слъзната жлеза);
- Вътрешен муцинов слой (произвеждан от добавъчните слъзни жлези на конюнктивата).

Всеки от слоевете има важно клинично значение. Липидният слой например възпрепятства изпарението на слъзите, а муциновият слой способства за закрепването на слъзния филм към повърхността на окото. Намаленото количество на всеки един от слоевете води до нестабилност на слъзния филм и развитие на сухо око.

Епидемиология

От сухо око са засегнати 5-6% от общата популация и 34% от хората над 40-годишна възраст. Този синдром се наблюдава по-често при жени вследствие на хормонален дисбаланс при менопаузален синдром.

Приемът на някои медикаменти намалява слъзната секреция: антихипертензивни, антихистаминови, бета-блокери, диуретици, седативи, антидепресанти. Холинергичните медикаменти могат да предизвикат намаление на слюнчената и на слъзната секреция. Захарният диабет също се асоциира с повишена честота на сухо око.

Някои локални медикаменти могат да причинят сухо око поради нарушение на очната повърхност вследствие на алергични реакции, токсична епителопатия и възпалителен отговор от хронично химично дразнене. Такива странични ефекти се съобщават при пациенти с глаукома, при които се прилагат антиглаукомни медикаменти, съдържащи консерванта бензалкониев хлорид.

Около половината от хората, носещи контактни лещи, също страдат от сухо око. Причината за това, от една страна, е фактът, че лещата абсорбира част от слъзния филм, а от друга – че носенето на контактни лещи намалява чувствителността на периферните нерви и по този начин редуцира количеството на произвеждания слъзен филм.

Някои системни аутоимунни заболявания се асоциират със сухо око: колагенози, ревматоиден артрит, системен лупус еритематозес, грануломатоза и полиангиит, синдром на Sjogren и др. Честотата на посочените заболявания е по-висока при жени.

Клинична картина

Най-честите оплаквания включват:

- чувство на сухота;
- парене;
- усещане за чуждо тяло в окото – „пясък“;

- сърбеж;
- зачервяване;
- чувствителност към светлина;
- временно замъгляване на зрението.

Други оплаквания могат да включват болка, чувство на тежест в очите. Симптомите стават по-изразени при сух въздух, висока температура, продължителна работа с компютър и в края на деня.

Сълзенето е друг много чест симптом при сухо око. Механизмът за това е рефлексорен и се свързва с гразнене на нервните окончания на роговицата вследствие на сухотата. Това предизвиква повишена продукция на течност от слъзната жлеза, както при наличие на чуждо тяло. Рефлексорната слъзна секреция обаче има предимно водниста съставка и не притежава лубрикуращите свойства на слъзния филм, затова не се задържа дълго върху очната повърхност и не я покрива добре. Тези сълзи се оттичат бързо и скоро след това окото отново е сухо.

Етиология

Сухото око се проявява вследствие на повишеното изпарение на слъзния филм от очната повърхност или намалено образуване на съставките му. Най-честите причини за повишено изпарение на слъзния филм са:

- Намалена честота на мигане. Тъй като покритието на окото със слъзния филм става по време на мигането, всички дейности, които изискват повишено внимание и при които е намалена честотата на мигането, водят до изсъхване на очната повърхност: дълго четене, работа с компютър, гледане на телевизия. Наличието на климатик в помещението или източник на суха топлина допълнително изсушава очната повърхност.
- Затруднено или непълно затваряне на клепача: напр. при инсулт или синдром на Бел (при неврит на лицеви нерв).
- Намаленото количество на слъзния филм има няколко компонента:
- Намалена продукция на муциновия слой на слъзния филм в резултат на химически изгаряния, на някои аутоимунни заболявания (синдром на Stevens-Johnson, цикатрициален пемфигоз), вследствие недостиг на витамин А, трахома, при използването на някои локални медикаменти. Намалената продукция на муцин води до неравномерно разпределение на слъзния филм

по очната повърхност. Тя изсъхва по-бързо, като в тежките случаи може да се стигне до развитие на язва и дори до перфорация на роговицата.

- Недостатъчно количество липиден слой като резултат от дисфункция на мастните (мейбомиевите) жлези на клепача, напр. при заболяването розацея. Много хора имат това заболяване само на клепачите, без изява на типичните за розацея промени по други части на лицето. Ако мастните жлези на клепача се блокират от прекалено гъст секрет, не се образува достатъчно липиден слой върху водния слой и последният лесно се изпарява. При бактериални възпалителни заболявания на клепачите и миглите (блефарит) също намалява продукцията на мастен секрет.

Диагноза

Поставя се по наличието на специфичните симптоми и със специализирани тестове, които могат да измерят както количеството, така и съставките на слъзния филм.

Тестът на Ширмер измерва директно количеството на основната съставка на слъзния филм и се използва за определяне на тежестта на сухото око. Изследването се извършва чрез поставяне на филтърна хартия с ширина 5 мм в конюнктивния сак. Тестът се извършва без анестезия и измерва количеството на слъзния филм, отделен за 5 минути. Намокряне на филтърната хартия под 5 мм е показателно за сухо око.

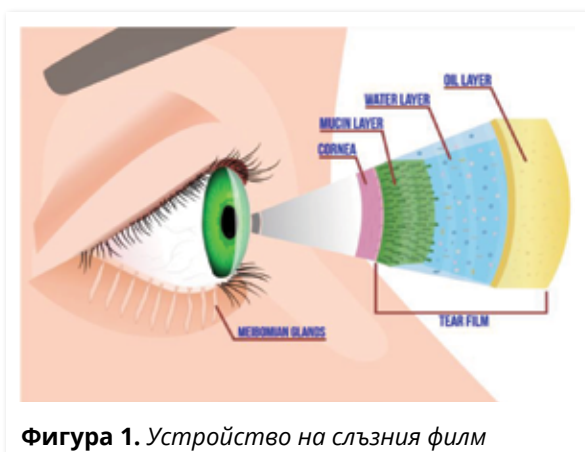
Времето на разкъсване на слъзния филм е тест, измерващ времето за поява на сухи петна по роговицата при оцветяване с флуоресцеин. При появата им за <10 секунди той е положителен за сухо око.

Осмоларитетът на слъзния филм е по-чувствителен метод за измерване на тежестта на сухото око. Изследването става посредством лабораторен тест, който изисква 20 ml слъзна течност.

Лечение

Профилактиката на сухото око включва избягване на екзацериращите фактори – престой в задушни и запрашени помещения, продължителна работа с компютър.

Съпътстващи заболявания като блефарит трябва да бъдат лекувани. Перорални антибиотици като тетрациклин и доксициклин не само потискат развитието на бактерии при блефарит, но и втечняват



Фигура 1. Устройство на слъзния филм



Фигура 2. Блокирани мейбомиеви жлези



Фигура 3. Тест на Ширмер



Фигура 4. IPL лечение на мейбомиева дисфункция

секрета на мастните жлези на клепача и улесняват дренажето им. Това лечение често се прилага при розацея.

Целта на лечението на синдрома „сухо око“ е да се намалят оплакванията на пациента.

Съществуват три пътя за постигане на тази цел:

1. заместване на слъзната секреция,
2. запазване на съществуващото количество слъзи,
3. стимулиране на слъзната секреция.

Лечението на сухото око се осъществява с овлажняващи очни капки и мехлеми. Изкуствените слъзи се поставят обикновено 3-4 пъти дневно, но при необходимост могат да се прилагат и по-често. В такива случаи се препоръчват изкуствени слъзи без консерванти. Мехлемите са с много по-гъста консистенция и се задържат по-дълго време върху очната повърхност. Те се използват предимно вечер поради временното замъгляване на зрението, което предизвикват. При по-тежко сухо око могат да се използват и няколко пъти дневно. Несъвместими са с контактни лещи. Понякога е необходимо да се приложат последователно няколко вида очни капки, за да се установят най-подходящите за конкретния пациент. Най-често използваните изкуствени слъзи са дериватите на метилцелулозата, вискоеластичи и винилови деривати.

Съществуват данни, че диета, богата на полиненаситени мастни киселини (омега-3), повлиява благоприятно сухото око. Възпалението, възникващо вторично в резултат на хиперосмоларитета на слъзния филм, може да се потисне чрез използването на локални кортикостероиди или имunosупресори – циклоспорин за локално приложение.

Хирургично лечение се прилага при тежко сухо око, неповлияващо се от консервативно лечение. Съществуват методи за временно запушване на слъзните точки. По този начин се блокира оттокът на слъзите към носа и така те се задържат върху очната повърхност. Блокирането на слъзния дренаж става посредством поставянето на колагенови или

силиконови тапички в слъзните точки. При необходимост те могат да бъдат премахнати. При добър резултат от временната оклузия може да се прибягне до постоянна такава.

Интензивната пулсова светлина (IPL) е сравнително ново лечение на синдрома на сухото око, дължащо се на мейбомиева дисфункция. Техниката е използвана в дерматологията повече от десетилетие за лечение на розацея, акне и кожни лезии като доброкачествени кавернозни хемангиоми и телеангиектазии. При този метод се използва полихроматична светлина със спектър на дължина на вълната от 500-1200 nm, която се насочва към кожата и се абсорбира от хромофори като меланин, хемоглобин и вода с образуване на топлина. IPL устройствата позволяват регулиране на дължината на вълната и пулсовата продължителност, като по този начин се улеснява лечението на широк спектър състояния при различни пациенти. Интензивността на лечението зависи от типа кожа на пациента. Повечето IPL устройства използват енергии с ниска интензивност (8.5-20 J/cm²) и трябва да бъдат зададени на режим „сухо око“. Върху очите се поставят защитни очни щитове, след което кожата в тази зона се покрива с ултразвуков гел. Лечението започва от едното до другото слепоочие, минава се по долната част на клепачите, като се третира и областта на носа с леко припокриващи се приложения. В края на процедурата мейбомиевите жлези се експресират ръчно, за да се подпомогне секрецията на мейбум. Повечето IPL протоколи за лечение включват 3 до 4 сесии, но броят на IPL сесиите може да варира в зависимост от тежестта на заболяването, характеристиките на пациента и субективното удовлетворение. За механизма на действие на IPL при мейбомиева дисфункция има различни хипотези. Към някои от тях принадлежи разбирането, че чрез IPL се генерира топлина, която от своя страна втечнява мейбомиевия секрет и води до неговата по-лесна експресия.

Библиография:

1. Ding, J; Sullivan, DA (July 2012). Aging and dry eye disease. *Experimental Gerontology*. 47 (7): 483-90.
2. Lemp M.A. (2008). Management of Dry Eye. *American Journal of Managed Care*. 14 (4): S88-S101.
3. Messmer, EM (30 January 2015). The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 112 (5): 71-81.
4. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ (2016). Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2: CD009729. doi: 10.1002/14651858.
5. Qiao, J; Yan, X (2013). Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clinical Ophthalmology*. Auckland, N.Z. 7: 1797-803.

Кристал Вижън *комфорт*

*Лесна
улица
и комфорт
за очите*



Овлажняващи капки за очи | 10 ml | без консервант | без фосфат

0,2% Hyaluronic acid; 1% Dexpanthenol



Медицинска хипотеза: различната антиагрегантна възможност при пациенти с леко до умерено протичаща COVID-19 инфекция

Константин Господинов

Клиника по кардиология, МУ – Плевен

Въведение

През 2020 г. поколенията, родени след пандемията от т. нар. испански грип, се сблъскаха с нов непознат до момента вирус, който до голяма степен промени световния ред и отношенията между хората. SARS-CoV-2 е патогенен вирус, който се разпространява основно по въздушно-капков път и засяга съдовете с по-малък калибър. Най-често засяга дихателната система, което води до интерстициални пневмонии и нерядко различни форми на белодробен тромбемболизъм. Като цяло тромбозата на различни съдове в различни органи и системи в условията на активна коронавирусна инфекция е често усложнение, но подобни инциденти не са рядкост и при т. нар. след-коронавирусен синдром. Редица проучвания доказват повишения риск от коронарни, белодробни, нервно-мускулни, мозъчно-съдови и периферни инциденти. Често емболичните състояния са животозастрашаващи, с висок риск от инвалидизация. Поради тези факти всеки пациент, боленуващ или преболенуващ, се налага да приема антиагрегант и в по-тежките случаи и антикоагулант с оглед превенция, терапия и профилактика на тромботичните състояния, предизвикани от COVID-19 инфекцията.

Възможен такъв антиагрегант е натуралният продукт Syntrival, съдържащ доматен екстракт Fruitflow, проучен в няколко рандомизирани двойно-слепи проучвания, включително едно такова спрямо 75 mg ацетил-салицилова киселина. Резултатът показва, че тази хранителна добавка достига $\frac{1}{2}$ от тромбоцит-супресорния потенциал на ацетил-салициловата киселина, както и че прекъсването на терапията със Syntrival не повишава риска от формирането на хемостатични съсиреци в по-късен период.

COVID-19 продължава да засяга цялата световна популация, като в острата си фаза характеристиката на заболяването включва повишена възпалителна активност, бурен отговор на имунната система, предшестващи цитокиновата буря, полиорганна недостатъчност и сериозни тромбоемболични инциденти (1, 2). SARS-CoV-2 има и невро-инвазивни характеристики, свързани с дихателна недостатъчност в острата фаза (3), и цял спектър от нервно-вегетативни и нервно-мускулни нарушения като: миопатии, невропатии, синдром на Гилеи-Баре, енцефалити и други (4). Тежестта на тези усложнения най-вече зависи от силата на цитокиновата буря (5). COVID-19 има различни ефекти върху кръвосъсирването, включително повишените нива на цитокини, дисрегулация на факторите на кръвосъсирване, повишени D-димери, тромбозопения, микротромбоза и тромбоцитна хиперактивност, свързана с повишена тромбоцитна агрегация (6). Свързаната с инфекцията коагулопатия, особено DIC синдромът и тромбозопенията, имат лоша прогноза, повишен риск от тромбоза и повишен риск за летален изход (6-9). Докато механизмите на тромботичните усложнения изглеждат универсални при пациентите с тежко протичаща COVID-19 инфекция, ролята на тромбоцитите, в частност ролята на тяхната хиперактивност при COVID-19-индуцирани коагулопатии, беше наскоро проучена.

Получената информация предполага, че тромбоцитите може да имат важна роля в прогресията на инфекцията. Това показва, че поддръжката на нормална хемостаза и кръвоток е доста важно при COVID-19. Настоящото се отнася особено за онези групи пациенти, които са във висок риск от смърт поради COVID-19 усложнения (10).

Механизми на тромбоза при човека и COVID-19

Влиянието на тромбоцитите върху COVID-19 инфекцията вероятно е по-изразено, отколкото при другите познати досега вирусни инфекции. Относителното изобилие на агрегантни клетки в близост до таргетните тъкани на SARS-CoV-2 прави тромбоцитите едни от първите клетки в контакт с вируса, респективно индуциращи първичната реакция на организма към заразата. В началото инфекцията включва репликацията на вирусни частици в белодробния епител. Същият е богато наситен с капилари (16, 17). Тази структурна близост спомага за продължителен контакт между инфектирания ендотел и тромбоцитите, което води до вероятна инвазия в същите, както е проучено, че се случва при другите коронавирусни цимове и грипни вируси (18). При човешките тромбоцити реакцията към вирусна РНК се медира от таскоподобен рецептор 7 (TLR7) (19). Като пример, частиците от групен вирус се локализируют паралелно с TLR7 в лизозомите (18). Активираният рецептор води до освобождаване на АКТ и р38 зависими α -гранули, последвано от взаимодействие на тромбоцитите с неутрофилите чрез Р-селектин и CD40L (19). В допълнение, тромбоцитният TLR7 индуцира освобождаване на C3 комплемент, което кара неутрофилите да освобождават своята ДНК посредством външноклетъчни „капани“ при процеса NETosis (18). Тези неутрофилни „мрежи“ не изискват захващане на неутрофилите за съдовите стени и циркулират свободно като своеобразни външноклетъчни капани (18).

Освен че захващат циркулиращите вирусни частици и защитават срещу инфекция (20), те са и високо про-тромботични. При нарушена регулация подобна неутрофилна активация би индуцирала вътресъдова коагулация – тромбинът, генериран от нея, може да активира C3 и впоследствие – широката тромбоцитна популация и цялата проинфламаторна комплементна верига (21). Ендотелната увреда, доказана като типична реакция към COVID-19 инфекцията, индуцира отделянето и на други тромбоцитни агонисти, като допълнително подсилва тромбоцитната хиперактивност (22). Ранната експозиция на тромбоцитите на SARS-CoV-2 посредством алвеоларния ендотел може да индуцира хиперкоагулацията дори в ранните стадии на заболяването.

При по-късния стадий на COVID-19 инфекцията SARS-CoV-2 причинява промяна в спонтанната агрегация на тромбоцитите, което е важен фактор, допринасящ за образуването на кръвни съсиреци. Вирусът задейства генетични и функционални промени в тромбоцитите (23). Използването на тромбоцитна РНК секвениране показва променени профили на гена експресия, свързани с

убиквитиниране, антигенна експресия и митохондриална дисфункция. Активирането на тромбоцитите в покой при пациенти с COVID-19 е по-изразено, отколкото при здрави индивиди. Засегнатите от COVID-19 тромбоцити показват повишена агрегация, засилено свързване на фибриноген и колаген (регулиране на MAPK) и повишено генериране на TxA₂. Взаимодействието на тромбоцитите с неутрофилите, моноцитите и Т-клетките е завишено при COVID-19 позитивни пациенти. Хоти и колектив (24, 25) доказаха, че COVID-19 инфекцията е свързана с хиперактивност на тромбоцитите. Пациентите с тежко протичаща COVID-19 инфекция показват повишена експресия на Р-селектин и CD63, респективно засилена агрегация на тромбоцитите в сравнение с пациенти с лека форма. Хиперактивните тромбоцити от групата на тежко болните показваха, че индуцират тъканния фактор, получен от моноцитите (TF). Тези промени са съпътствани от повишен кръвен фибриноген и нива на D-димери. Авторите доказаха, че предварителната обработка на тромбоцитите от донори с тежък COVID-19, с антитела, които блокират тромбоцитно-зависимия TF (анти-Р-селектин, анти-CD11b/β3, анти-CD11b/β3), намалява генерирането на TF от моноцитите, като този феномен се отнася директно към хиперактивността на тромбоцитите (25). Хиперактивността на тромбоцитите е свързана с по-лош изход, с повишена нужда от механична вентилация и висока смъртност (25). Така наскоро новопоявилите се данни пряко свързват хиперактивността на тромбоцитите с TF, дисфункционална коагулация, предизвикана от тромбин и имунотромбоза, както се наблюдава при пациенти с COVID-19.

Има доста доказателства, показващи влиянието на тромбоцитите и на други физиологични системи освен хемостазата. Те са медиатор при активацията и регулацията на възпалението. Цитокините, освобождавани по време на COVID-19 инфекцията, може да повлияят върху функцията на тромбоцитите и допълнително да повишат протромботичната им нагласа. IL-6, IL-1b, TNF-α, те всички са повишени при инфекция с COVID-19 и са свързани с тромботична хиперактивация (25-27).

Като цяло различните тромбози най-вече в белодробното русло, коронарното съдово дърво, другите органи, периферията и провокираният DIC синдром са едни от най-сериозните усложнения на коронавирусната инфекция, водещи често до летален изход или инвалидизация. Затова е важно да познаваме добре всички възможности да повлияем хиперкоагулацията, включително и хиперактивирането на тромбоцитите.

Полезен ли е Syntrival при пациенти, инфектирани с COVID-19?

Данните към момента предполагат, че директната блокада на тромбоцитния Р-селектин и/или ключови тромбоцит-активиращи механизми може да повлияе върху тромбоцитната хиперактивност, наблюдавана при COVID-19 инфекцията (17, 25). Това може да забави или дори предотврати TF-тромбин медираните тромботични усложнения и да повлияе остротата и усложненията на COVID-19 инфекцията. Не бива да се забравя, че при тази инфекция се наблюдава и нисък процент на кръвене вследствие на тромбоцитопенията, така че медикаментите, имащи отношение към антиагрегацията и антикоагулацията, трябва да бъдат използвани прецизно и след комплексна оценка на пациента. Именно поради тази причина хипотезата за употреба на хранителни добавки, влияещи върху хиперактивността на тромбоцитите, не бива да бъде подминавана (38). При пациентите, лекуващи се в извънболнична среда, дистанционно контролирани от ОПЛ, които нямат подробно изследвани коагулационни фактори по време на преболедуването, подобни медикаменти имат смисъл за употреба поради добрия си профил на безопасност, доказаната си активност спрямо хиперактивира-

ните тромбоцити, макар и по-слаба, сравнено с доказаните вече силни антикоагуланти и антиагреганти.

През последните две десетилетия много проучвания показваха, че водоразтворимите компоненти, намиращи се в доматите, инхибират тромбоцитната агрегация както *in vitro*, така и *in vivo* (34, 39-41). Водоразтворимият доматен концентрат с търговско наименование Fruitflow е първата хранителна добавка, на която беше дадено одобрение от Европейската комисия в категорията „нова наука“, след оценка от EFSA през 2009 г. Добавката беше одобрена под твърдението: „Помага подгръжката на нормална тромбоцитна агрегация, което допринася за нормалния кръвоток“. Към момента Fruitflow е утвърдена на пазара натурално извлечена добавка. Проведените проучвания показваха, че системният прием на Syntrival потиска тромбоцитната активност с до 25% спрямо изходната (34). Други проучвания показват, че извлечените от домати съставки на Syntrival (нуклеозиди, деривати на прости феноли и флавоноидни гликозиди), засягат тромбоцитните протеини, структура, коагулация, трансмембранна миграция, секреция, протеини на „редокс“ системата и HSP70s (42). Тези въздействия върху тромбоцитните протеини се наблюдават и при супресията освобождаване на Р-селектин и намалено активиране на αIIb/β3 (42). Това са две възможни цели за блокиране на COVID-19 индуцирана тромбоза. TF-медираната тромбоза агрегация също е потисната (34), което е още един от механизмите, свързан с тромбоза при COVID-19. Влиянието на Syntrival върху отговора на макрофагите към възпалението и ендотелната дисфункция, изследвана при ендотелни клетки от човешка пъпна вена (HUVEC), беше неотдавна проучено (44, 45) и също показва ефектите от Syntrival върху секрецията на проинфламаторни цитокини в LPS-активирани, моноцит-стимулирани THP-1 макрофаги. Цитокините TNF-α и IL-1b са потиснати заедно с активацията на NF-κB. Syntrival би могъл да защити ендотела посредством ефекта си върху вътреклетъчната адхезионна молекула-1 (ICAM-1) и съдовата клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1). Тези две важни адхезионни молекули се освобождават върху ендотелните клетки и спомагат прилепването на левкоцитите и техните взаимодействия с възпалени ендотелни клетки, което води до ендотелни поражения (46). Швагер и колектив доказаха, че Syntrival значително намалява продукцията и генната експресия на ICAM-1 и VCAM-1 при активирания HUVEC (44). Тези резултати сочат, че Syntrival е способен да повлияе позитивно някои от патологичните механизми, наблюдавани при ендотелната дисфункция, като типичен отговор на SARS-CoV-2.

Syntrival е хранителна добавка с антиагрегантна активност, обратим ход на действие, по-мек антитромбоцитна активност в сравнение с ацетилсалициловата киселина, clopidogrel, prasugrel и др. Тези характеристики го правят подходящ за употреба при ежедневен антитромбоцитен режим, когато по-силните антиагреганти не са показани (47, 48). Кумулативният антиагрегантен ефект на ацетилсалициловата киселина, когато се приема ежедневно, е добре проучен – при ежедневен прием тя необратимо деактивира тромбоцитната COX-1. Ефектите на Syntrival не са кумулативни по подобие на тези на ацетилсалициловата киселина, защото не блокират необратимо сигналните пътеки на тромбоцитите. В резултат на това Syntrival не увеличава времето на кръвосъсирване като другите антиагреганти. Това е демонстрирано в проучване върху 47 здрави доброволци, което показва, че като цяло ежедневиетният прием на ацетилсалицилова киселина надвишава трикратно ефективността на ежедневно приеман Syntrival, но е придружено със средна продължителност за образуване на тромб в кръвообращението (PFA – 100 време на затваряне) от 135% (43). Обратно на това, приемът на Syntrival повишава времето за образуване на съсирек в кръвоносните органи във времето

само с 40%, което е в референтните за това рамки. Тези по-умерени ефекти и профил на сигурност на Syntrival го правят по-подходящ за ежедневна масова употреба. Употребата на Syntrival намалява тромботичната хиперактивност, възпалението и вероятно предотвратява ендотелната дисфункция. Цялата палитра от проучвания доказва ползите от Syntrival за съдовата система. Механизмите му на действие са срещу повишената агрегантна активност, причинена от COVID-19, Р-селектин и интегрин $\alpha\text{IIb}/\beta 3$ -активацията и TF-тромбин потенцираната хиперкоагулация. Може да се предположи,

че приемът на Syntrival, особено преди или по време на ранните етапи на една COVID-19 инфекция, може да има благотворен ефект върху тежестта на протичане на заболяването. Потенциално би бил от значение за ранното овладяване на ендотелната дисфункция. Syntrival е безопасен продукт, който следва да бъде допълнително проучен при хиперкоагулационни състояния вследствие на COVID-19 инфекция (49). Данните от първите проучвания дават надежди за повлияването на тромботичния процес с природни и меко влияещи натурални средства.

Библиография:

- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9.
- Connors J M and Levy J H 2020 COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation *Blood* 135 2033-40.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552-5. N. O'Kennedy and A.K. Duttaroy *Medical Hypotheses* 147 (2021) 110480 4
- Dinakaran D, Manjunatha N, Naveen Kumar C, Suresh BM. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: a selective review. *Asian J Psychiatry* 2020;53: 102188.
- Mehta P, McAuley D F, Brown M, Sanchez E, Tattersall R S, Manson J J and Hlth Across Speciality Collaboration U K 2020 COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression *Lancet* 395 1033-4.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
- Lippi G, Plebani M and Henry B M 2020 Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis *Clin Chim Acta* 506 145-8.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18: 1469-72.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps T F, Foppen M, Vlaar A P, Muller M C A, et al. 2020 Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 *J Thromb Haemost* 18 1995-2002.
- Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, et al. 2020 The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: a systematic review *EClinicalMedicine* 23 100404.
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020;180:1345-55.
- Petrakis D, Margina D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity a risk factor for increased COVID19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep* 2020;22:9-19.
- Copat C, Cristaldi A, Fiore M, Grasso A, Zuccarello P, Signorelli S S, Conti G O and Ferrante M 2020 The role of air pollution (PM and NO2) in COVID-19 spread and lethality: a systematic review *Environ Res* 191 110129.
- Mahase E. Covid-19: What do we know about „long covid“? *BMJ* 2020;370:m2815.
- Koupenova M, Freedman JE. Platelets and Immunity: going viral. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:1605-7.
- Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in lung biology. *Annu Rev Physiol* 2013;75: 569-91.
- Duttaroy AK, Ray TK, Sinha AK. Prostacyclin stimulation of the activation of bloodcoagulation factor-X by platelets. *Science* 1986;231:385-8.
- Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, Manni G, Pang CJ, Clancy L, et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun* 2019;10:1780.
- Koupenova M, Vitseva O, MacKay CR, Beaulieu LM, Benjamin EJ, Mick E, et al. 2014 Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis *Blood* 124 791-802.
- Jenne CN, Wong CH, Zemp FJ, McDonald B, Rahman MM, Forsyth PA, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host Microbe* 2013;13:169-80.
- Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F, et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol* 2008;632:71-9.
- Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020;20:389-91.
- Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. 2020 Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 *Blood* 136 1317-29.
- Hottz E D, Azevedo-Quintanilha I G, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pao CRR, et al. 2020 Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 *Blood* 136 1330-41.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. 2020. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients *EBioMedicine* 55 102763.
- Bester J, Pretorius E 2016 Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity *Sci Rep* 6 32188.
- Oleksowicz L, Mrowiec Z, Zuckerman D, Isaacs R, Dutcher J, Puzkin E. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost* 1994;72:302-8.
- Beaulieu LM, Lin E, Mick E, Koupenova M, Weinberg EO, Kramer CD, et al. Interleukin 1 receptor 1 and interleukin 1 β regulate megakaryocyte maturation, platelet activation, and transcript profile during inflammation in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:552-64.
- Davizon-Castillo P, McMahon B, Aguila S, Bark D, Ashworth K, Allawzi A, et al. TNF-alpha-driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging. *Blood* 2019;134:727-40.
- Boilard E, Pare G, Rousseau M, Cloutier N, Dubuc J, Levesque T, et al. 2014. Influenza virus H1N1 activates platelets through Fc γ RIIA signaling and thrombin generation *Blood* 123 2854-63.
- Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. 2020. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review *J Intern Med* 288 192-206.
- Dentali F, Squizzato A, Ageno W. The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:451-7.
- O'Kennedy N, Raederstorff D, Duttaroy AK. Fruitflow(RR): the first European Food Safety Authority-approved natural cardio-protective functional ingredient. *Eur J Nutr* 2017;56:461-82.
- Zhang X, McGeoch SC, Johnstone AM, Holtrop G, Sneddon AA, MacRury SM, et al. 2014 Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status *J Thromb Thrombolysis* 37 455-63.
- Robertson S, Miller MR. Ambient air pollution and thrombosis. *Part Fibre Toxicol* 2018;15:1.
- Shintani H. The relative safety of gamma-ray, autoclave, and ethylene oxide gas sterilization of thermosetting polyurethane. *Biomed Instrum Technol* 1995;29: 513-9.
- Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dziki WH, Carlson JCT, Fogarty AE, Waheed A, et al. 2020 COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection *Blood* 136 489-500.
- Dutta-Roy AK, Crosbie L, Gordon MJ. Effects of tomato extract on human platelet aggregation in vitro. *Platelets* 2001;12:218-27.
- O'Kennedy N, Crosbie L, Whelan S, Luther V, Horgan G, Broom JJ, et al. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006;84:561-9.
- O'Kennedy N, Crosbie L, van Lieshout M, Broom JJ, Webb DJ, Duttaroy AK. Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function in vitro and ex vivo: a time-course cannulation study in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006;84: 570-9.
- O'Kennedy N, Crosbie L, Song HJ, Zhang X, Horgan G, Duttaroy AK. A randomised controlled trial comparing a dietary antiplatelet, the water-soluble tomato extract Fruitflow, with 75 mg aspirin in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:723-30.
- Schwager J, Richard N, Mussler B, Raederstorff D. Tomato aqueous extract modulates the inflammatory profile of immune cells and endothelial cells. *Molecules* 2016;21:168.
- Navarrete S, Alarcon M, Palomo I. Aqueous extract of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and ferulic acid reduce the expression of TNF-alpha and IL-1 β in LPS-activated macrophages. *Molecules* 2015;20:15319-29.
- Fotis L, Giannakopoulos D, Stamogiannou L, Xatzipsalti M. Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children. Do they play a role in the progression of atherosclerosis? *Hormones (Athens)* 2012;11: 140-6.
- Cai G, Zhou W, Lu Y, Chen P, Lu Z, Fu Y. Aspirin resistance and other aspirinrelated concerns. *Neurol Sci* 2016;37:181-9.
- Hennekens CH, Dalen JE. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: current knowledge and future research needs. *Trends Cardiovasc Med* 2014;24:360-6.
- Niamh O'Kennedy a, Asim K. Duttaroy b. * Platelet hyperactivity in COVID-19: Can the tomato extract Fruitflow® be? *Elsevier Medical Hypotheses Volume 147, February 2021, 110480*

ПРИ РИСК ОТ ТРОМБОЗА

Синтривал®

ПЪРВИЯТ НАТУРАЛЕН АНТИАГРЕГАНТ, ИНХИБИРАЩ АГРЕГАЦИЯТА НА ТРОМБОЦИТИТЕ

Продукт с одобрена здравна претенция от *EFSA- "Подпомага поддържането на нормалната тромбоцитна агрегация, което допринася за здравословния кръвоток".

Подходящ при всички състояния с риск от тромбоза

- 🍅 по време и след **COVID- 19** инфекция, ваксинация
- 🍅 напредване на възрастта,
- 🍅 наднормено тегло,
- 🍅 пациенти със сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет,
- 🍅 оперативни интервенции, нараняване,
- 🍅 пациентки с патологична бременност,
- 🍅 млади жени с хормонална контрацептивна терапия,
- 🍅 заседнал начин на живот и други.



За пълна информация:
Вьорваг Фарма България ЕООД
тел.: 02 462 7158; office@woerwagpharma.bg

*EFSA- European Food Safety Authority



Синтривал е хранителна добавка. Да не се използва за заместител на разнообразното хранене.
Да не се превишава препоръчаната дневна доза!

WP-BG-000001

За пациентите със ЗДТ2¹⁻⁴

СИЛАТА ДА ПОСТИГНЕШ ПОВЕЧЕ

JARDIANCE...

Множество ползи.
Доказана протекция.^{† 1,4}

SYNJARDY

**комбинираща ползите от
Jardiance с metformin
в една таблетка^{2,4}**

GLYXAMBI

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

[†]Намалява риска от СС смърт при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и СС заболяване.

Источники: 1. KXP Jardiance 17.06.2021 г. 2. KXP Synjardy 03.09.2020 г. 3. KXP Glyxambi 16.07.2021 г. 4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.

Информация от кратките характеристики на продуктите:

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

Дата на последно одобрение на КХП Jardiance (empagliflozin): 17.06.2021 г. Дата на последно одобрение на КХП Trajenta (linagliptin): 08.06.2020 г.

Преди да предприемете JARDANCE®, Synjardy® или Glyxambi®, моля прочетете съответната актуална Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu

Актуалната КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Бьосингер Ингелхайм

Нежеланите локални реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (www.bda.bg) или към локалния офис на Бюрингер Ингелхайм (e-mail: PV_Locals@buhoeipner-ingelheim.com).

За пълна информация:

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

