

СПЕЦИАЛИЗИРАНО МЕДИЦИНСКО ИЗДАНИЕ



Кардиология Ендокринология Урология



**Лекува симптомите, произхождащи
както от пикочния мехур, така и от простатата¹**



**Комбинирано
действие срещу СДПП/ДПХ***

*Vesomni: solifenacin u tamsulosin OCAS,
обединени в една таблетка за лечение
на пациенти със СДПП/ДПХ*

Само за медицински специалисти
Дата на изготвяне на материала:
Декември 2019. VESOM_2019_0038_HBR.
¹Van Kerrebroeck P, et al. Eur Urol 2013; 64(6): 1003–1012.

Везомни 6 mg/0,4 mg таблетки с изменено освобождаване
/ Vesomni 6 mg/0,4 mg modified release tablets

Всяка таблетка съдържа слой от 6 mg солифенацинов сукцинат (solifenacin succinate), съответстващ на 4.5 mg солифенацин (свободна база) и слой от 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид (tamsulosin hydrochloride), съответстващ на 0,37 mg тамсулозин (свободна база).

Терапевтични показания: Лечение на умерени до тежки симптоми на съхранение (неотложност, повишена честота на уриниране) и симптоми на изпразване, свързани с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) при мъже, които отговарят неадекватно на лечение с монотерапия.

Притежател на разрешението за употреба: Astellas Pharma d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Словения

Номер на разрешението за употреба 20140211

Дата на последно одобрение на КХП: 02 юли 2018 По лекарско предписание.

Преди да предпишете това лекарство, моля, запознайте се с пълната Кратка характеристика на продукта, която съдържа цялата информация за лекарствения продукт.

За пълна информация: Астелас Фарма ЕООД, 1784 София, Бул. „Цариградско шосе“ № 90, Офис сграда Капитал форт, етаж 11, тел.: 028625372

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена в пълната кратка характеристика на продукта на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата: <https://www.bda.bg/bg/> и е достъпна при сканиране на QR кода или на: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2018-07-05-111199.pdf>



VESOM_2019_0038_HBR

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

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

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София,

Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

** СДПП/ДПХ е симптоми на долните пикочни пътища
доброкачествена простатна хиперплазия*



MEDIC

MONURAL[®]

fosfomycin 3g

**СРЕДСТВО НА ПЪРВИ ИЗБОР
ПРИ ОСТЪР ЦИСТИТ**



Лекарствен продукт по лекарско предписание. Съдържа fosfomycin 3g.
КХП 28339/04.02.2015, IAL 14235/02.04.2018
Анджелини Фарма България ЕООД София 1592, бул. „Асен Йорданов“ №10

Съдържание

Лечение на умерена и тежка артериална хипертония.....	4
Ц. Бонева, Р. Иванова	
Бета-блокери в кардиологичната практика	11
К. Христова	
Двойна антиагрегантна терапия с тикагрелор - кога и как.....	17
Л. Демирева	
Какво ново в 2019 ESC/EAS препоръки за лечение на дислипидемии	23
Р. Иванова	
Новости в приложението на директните орални антикоагуланти при кардиоверзия и катетърна аблация на предсърдно мъждене	30
М. Стоянов	
Белодробна хипертония – новости от Шестия световен симпозиум в Ница.....	36
Е. Димитрова	
Лечение на захарен диабет тип 2 и кардиоваскуларна и нефропротекция.....	41
М. Виткина	
Инсулиново лечение при захарен диабет тип 2	45
И. Иванова	
Лечение на болезнена диабетна полиневропатия.....	52
Ц. Тотомирова, М. Арнаудова	
Лечение на захарен диабет тип 2 със SGLT-2 инхибитори – сърдечно-съдови и бъбречни ползи	56
Д. Бакалов	
Консервативно лечение на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).....	63
Ю. Ганчев, М. Цветков	
Съвременни терапевтични възможности при метастатичен уротелен карцином	67
Г. Райчева, В. Попов	
Другото лице.....	71



Кардиология Ендокринология Урология 1/2020

РЕДАКЦИОНЕН ЕКИП:

Проф. д-р Н. Гочева
Доц. д-р Б. Финков
Проф. д-р Е. Трендафилова
Проф. д-р А. Постаджиян

Проф. д-р З. Каменов
Проф. д-р Ц. Танкова
Проф. д-р К. Христозов

Проф. д-р Н. Смилов
Проф. д-р Д. Младенов

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

PRO MEDIC

Издател:
Медик принт ЕООД
Ивета Ковачевска
Теодора Василева

Представяната информация е съгласно чл. 7а ЗЗДПДП.

Адрес:
1000 София
ул. „Г. С. Раковски“ 99,
ет. 9, офис 9
М: +359 888 888 947
М: +359 878 349 501
Е: medic.print@abv.bg
F: www.facebook.com/medic.print.news
www.medic-print.com

Коректор:
Георги Иванов
Дизайн и
производство:
Борис Зл. Павлов™
Печат:
Класик дизайн
ISSN 2603-4727

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

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

В САЙТА НА MEDIC PRINT ПРЕЗ 2020 Г.:



Безплатен абонамент за електронните издания на **PRO MEDIC** и **GP MEDIC**



Актуални интервюта с наши и чуждестранни специалисти



Новини от всички области на медицината



Информация за предстоящи събития



Анонси на книги на медицинска тематика

Влизай три пъти дневно!



www.medic-print.com

Лечение на умерена и тежка артериална хипертония

Ц. Бонева, Р. Иванова

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, София

Повече от 80 милиона души в САЩ и около 1 билион по целия свят са засегнати от артериална хипертония (АХ), като това я прави най-честата, лесно разпознаваема причина и обратим рисков фактор за миокарден инфаркт (МИ), мозъчен инсулт, сърдечна недостатъчност (СН), предсърдно мъждене (ПМ), аортна дисекция, периферна артериална болест (ПАБ) и когнитивни нарушения. (1) Глобалната тежест на АХ нараства в резултат на затлъстяването, застаряването на популацията и се очаква да обхване 1,5 билиона души (1/3 от населението на света) през 2025 г. (2) Високото артериално налягане (АН) е причина за 3/4 от мозъчните инсулти, половината от остриите коронарни синдроми (ОКС) и като цяло 9,4 милиона смъртни случая годишно. (2) АХ остава водеща причина за смърт в световен мащаб и един от най-големите здравни проблеми на обществото.

Ключови думи: артериална хипертония, медикаменти, немедикаментозно лечение

Treatment of moderate and severe arterial hypertension

Ts. Boneva, R. Ivanova

Cardiology clinic, UMHAT „Alexandrovska“, Sofia

Affecting 80 million people in the United States and over 1 billion worldwide, hypertension remains the most common, readily identifiable, and reversible risk factor for myocardial infarction (MI), stroke, heart failure, atrial fibrillation, aortic dissection, peripheral arterial disease, and cognitive decline. (1) The global burden of hypertension is rising due to escalating obesity and population aging, and is projected to affect 1.5 billion persons (one third of the world's population) by 2025 (2). High blood pressure (BP) continues to be the largest single contributor to the global burden of disease, causing two thirds of all cerebrovascular accidents (strokes) and half of all ischemic heart disease worldwide, and thus 9.4 million deaths each year. (2) Thus, high BP remains the leading cause of death worldwide and one of the world's great public health problems.

Keywords: arterial hypertension, medical treatment, nonmedical treatment

Дефиниция

Артериалната хипертония (АХ) се дефинира като обичайно офисно АН $\geq 140/90$ mmHg. (3)

Има две добре установени стратегии за понижаване на АН: промени в начина на живот и лечение с лекарства. Съществува и терапия на базата на перкутанти интервенции (ренална денервация и каротидната барорецепторна стимулация), но тя все още не е доказана като ефективен вариант на лечение. Промените в начина на живот могат несъмнено да понижат АН и сърдечно-съдовия риск, но в повечето случаи не са достатъчни за контрол на АХ. Лекарственото лечение

се основава на много солидни доказателства, подкрепени от най-големия брой рандомизирани клинични проучвания (RCTs) за изход в клиничната медицина.

Медикаменти от първа линия

Настоящите ръководства (4-13) препоръчват терапия да се започне с един медикамент или комбинация от 3-те класа: Са антагонисти (СаАГ); ренин-ангиотензин-алдостеронов блокер (РААС блокери) и тиазидни диуретици. Когато се прилагат в комбинация, имат адитивен ефект. Бета-блокери са медикамент на избор, когато пациентът има стенокардия или СН, като

при неусложнена АХ не са средство на първи избор поради по-ниска степен на протекция от мозъчни инсулти и увеличен риск от захарен диабет (ЗД).

Калциеви антагонисти (СаАГ)

СаАГ се толерират добре, не изискват мониториране и са доказано по-безопасни от много RCTs. Те имат антиангинозни и антиаритмични ефекти и протектират срещу мозъчни инсулти в сравнение с останалите антихипертензивни средства. ALLHAT (Antihypertensive Lowering to Prevent Heart Attack Trial). Последващите клинични проучвания показват, че СаАГ (в частност амлодипин) предотвратяват коронарни инциденти също така ефективно, както диуретиците и РААС блокери. (14)

В ALLHAT амлодипин е еквивалентен на хлорталидон и лизиноприл срещу нефатални коронарни инциденти, инсулт, смърт, но с по-слаб ефект при превенция на СН. (14) В ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial) (15) и ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) (16) амлодипин с ACE инхибитори (ACEI) е една от най-ефективните антихипертензивни комбинации за превенция на сърдечно-съдови усложнения при хипертоници. Комбинацията амлодипин/ACEI повлиява сърдечно-съдовия риск по-добре от комбинацията бета-блокери/тиазид в ASCOT или от ACEI/тиазид в ACCOMPLISH. (17) Много са фиксираните комбинации от амлодипин с ACEI или APБ, които са достъпни, а в някои има тиазид за тройна терапия. Дихидропиридиновите са по-малко ренопротективни от ACEI или APБ при протеинурични пациенти с хронични бъбречни заболявания (ХБЗ). Верапамил е с по-слаб антихипертензивен ефект и има ограничена употреба поради дозозависима констипация.

Странични ефекти

Основните странични ефекти са дозозависими отоци на глезените. Главната причина е артериална дилатация, която значително намалява при едновременна употреба с ACEI или APБ, които водят до балансирана артериална и венозна дилатация. При дългодействащите дихидропиридинови СаАГ рядко е налице флъш синдром или главоболие. Всички причиняват гингивална хиперплазия, рядък, но сериозен страничен ефект. Верапамил и дилтиазем водят до брадикардия, която се засилва при възрастни пациенти с едновременен прием на дигоксин, бета-блокери или централни симпатиколитици.

РААС инхибитори, APБ (ангиотензин-рецепторни блокери) и директни ренинови инхибитори

РААС инхибиторите са сред най-добре толерираните антихипертензивни медикаменти. Голямото про-

учване ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) показва сравними ефекти на рамиприл и телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовите събития и превенция на бъбречната функция при високорисковите хипертоници. (18) APБ в по-голяма степен от ACE инхибиторите водят до превенция на мозъчни инсулти.

Механизъм на действие

ACEI блокират конверсията на неактивния ангиотензин I (AI) в AII. APБ блокират ефекта на AII върху тип 1 ангиотензиновия рецептор. Алискирен блокира превръщането на проренина в ренин и по този начин - РААС системата в самото ѝ начало.

Клинична употреба

В проучването ALLHAT монотерапията с лизиноприл е еквивалентна на монотерапия с амлодипин или хлорталидон. (14) В ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial) ACEI имат по-слаб антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти и при такива с нискоренинова хипертония. Метаанализи показват, че ACEI са равни на СаАГ в протекция срещу коронарни инциденти, с по-слаб протективен ефект срещу мозъчно-съдови инциденти, но по-силен при протекция на СН. (19) APБ имат същите ползи като ACE инхибиторите в лечението на артериалната хипертония, като се избягва свързаната с ACEI кашлица. С мощен ефект, с еднократен дневен прием, дългодействащи APБ са олмесартан, ирбесартан и телмисартан. Лосартан е със значително по-слаб антихипертензивен ефект. По-краткият полуживот на валсартан налага двукратното му приложение. ACEI и APБ са медикамент на избор при пациенти с диабетно и недиабетно хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). (20) Директно сравнение в проучването ONTARGET показва, че ACE инхибиторите и APБ имат сходен ефект върху бъбречната протекция. (21) В скорошни метаанализи РААС блокери нямат предимство в сравнение с останалите антихипертензивни средства при пациенти с АХ и ЗД за редукция на сърдечно-съдовия риск и прогресията на бъбречната недостатъчност. (22) RCTs не потвърдиха атрактивната хипотеза, че РААС блокери забавят прогресията от нарушен въглехидратен толеранс към ЗД тип 2. В метаанализи APБ водят до най-значителна регресия на ЛК хипертрофия в сравнение с останалите антихипертензивни медикаменти. (23)

Странични ефекти

Всички РААС блокери са противопоказани при бременност, тъй като водят до фетална бъбречна агенезия и други дефекти на плода. Най-честият им страничен ефект е сухата кашлица, която е по-честа при чернокожи пациенти и азиатци. Дължи се на блокирано разграждане на брадикинин. Брадикининът

може също да доведе до ангиоедем, който е рядък, но сериозен страничен ефект. Единични са случаите на кашлица или ангиоедем от АРБ. РААС блокерите могат да доведат до хиперкалиемия при ХБЗ или ЗД с тип 4 бъбречна тубулна ацидоза. При пациенти в 3 стадий на ХБЗ с протеинурия започването на лечение с ACEI или АРБ често е свързано с леко преходно увеличение в серумния креатинин, като при увеличение на креатинина с повече от 30% дозата на медикамента трябва да се намали или временно да се спре. В проучването ONTARGET двойната РААС блокада увеличава честотата на сериозни бъбречни увреждания, хипотонични епизоди и хиперкалиемия в сравнение с монотерапия само с един РАС блокер, в резултат на което е противопоказана. (21)

Диуретици

Научните препоръки за 2013 и 2016 г. на АНА/ACC/ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) и за 2016 на Canadian Hypertension Guidelines (24, 25) препоръчват тиазидните диуретици като един от трите най-добри медикамента за начало на антихипертензивна терапия. Много RCTs показват намален риск от ОКС, инсулт и СН при възрастни пациенти.

Механизми на действие

Диуретиците намаляват вътресъдовия обем. Бримковите диуретици блокират $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ транспорт във възходящата част на бримката на Хенле. Тиазидните диуретици (хлорталидон, индапамид) блокират $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортер в дисталното събирателно каналче. Спинолактон и еплеренон са калий-съхраняващи диуретици. Хидрохлортиазид (HCTZ) е най-предписваният медикамент за АХ. Хлорталидон е по-ефективен от HCTZ в post hoc анализ на MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). (26, 27, 28) Данни от ABPM показват, че с 12.5 mg HCTZ всяка сутрин антихипертензивният ефект изчезва в късния следобед, като липсва протекция при хипертония по време на сън (27), която е най-сериозният рисков фактор за инсулт. За сравнение 6.25 mg хлорталидон, приети сутрин, имат ефект в редукция на АН за цяло денонощие. (27) Подобни данни липсват за индапамид, но скорошни метаанализи посочват, че индапамид е по-мощен от HCTZ в обичайно предписваните дози, с по-малко метаболитни странични ефекти. (28) Индапамид в комбинация с периндоприл дава добри резултати в няколко големи RCTs. За сравнение - при редукция на офисното АН 1.25 mg индапамид = 25 mg хлорталидон = 50 до 60 mg HCTZ. Диуретиците увеличават мощността на ефекта на останалите класове антихипертензивни медикаменти.

Странични ефекти са нарушен глюкозен толеранс, хипокалиемия, хипомагниемия, хипонатриемия,

хиперурикемия, повишени нива на серумни липиди с увеличени триглицериди, фотосензитивен дерматит. Тиазидните диуретици са най-честата причина за хипонатриемия, особено при възрастни. (29) Високите дози бримкови диуретици могат да доведат до ОБН при пациенти с ХБЗ, особено в терапия с ACEI или АРБ.

Класове медикаменти за резистентна хипертония

Алдостеронови антагонисти

Ниски дози спинолактон (12.5 до 50 mg дн.) или еплеренон (25 до 100 mg дн.) са високоефективни медикаменти в добавка към останалата терапия при резистентна АХ. (31, 32) Проучването PATHWAY-2, първото RCT, което сравнява спинолактон с останалите антихипертензивни медикаменти при резистентна АХ, показва, че спинолактон е значително по-мощен от доксазозин (алфа-блокатор) или бизопролол (бета-блокатор). (32) След 3 месеца спинолактон е бил двукратно по-ефективен в сравнение с всеки един от горните медикаменти в понижаване на домашното АН, което е и първична крайна точка за проучването. Причината за този ефект е обратната зависимост с плазмената ренинова активност, водеща до ексцесивна натриева задръжка, която е в основата на патогенезата на резистентната АХ. (33)

Еплеренонът е много по-специфичен антагонист, при който липсват страничните ефекти на спинолактона (гинекомастия, еректилна дисфункция, менструални нарушения).

Бета-блокери

Вазодилаторните бета-блокери карведилол и небиволол са медикаменти, които, добавени към останалата антихипертензивна терапия, имат ефект в лечението на резистентна АХ. (34)

Механизъм на действие

В началото на лечението с бета-блокери антихипертензивният ефект е незначителен поради компенсаторно увеличение на периферното съдово съпротивление. С течение на времето АН се понижава прогресивно поради релаксацията на периферните съдове. Антихипертензивният ефект на бета-блокерите включва намаляване на сърдечния дебит (бета 1-рецептори), ренинова секреция (бета 1-рецептори) и освобождаване на норепинефрин (пресинаптични бета 2-рецептори). Пропранолол неселективно блокира бета 1 и бета 2-рецепторите. Останалите стандартни бета-блокери (метопролол, атенолол, ацебутолол и бизопролол) са относително кардиоселективни. Селективността се губи при високите дози. Вазодилаторните бета-блокери като лабеталол и карведилол имат също и алфа-блокиращ ефект, докато небиволол стимулира ендогенната секреция на азотен окис.

Клинична употреба и странични ефекти

Стандартните бета-блокери имат много слаб антихипертензивен ефект, слаб протективен ефект срещу мозъчен инсулт и сърдечно-съдови събития, не намаляват общата смъртност в сравнение с ACEI, APB, Ca AG или диуретици. Увеличават риска от ЗД, особено в комбинация с диуретици. Най-често лечението се преустановява поради умора. (35) Бета-блокерите водят до брадикардия и бронхоспазм при астматици. Вазодилаторните бета-блокери имат по-мощен антихипертензивен ефект, без страничните метаболитни ефекти, но не са оценявани в големи рандомизирани клинични проучвания за АХ. Небиволол може да се дозира веднъж дневно независимо от приема на храна. Лабеталол е ефективно лечение при хипертонични кризи, но има твърде кратък ефект, за да се използва за дълготрайно лечение на артериална хипертония

Алфа-адренергични блокери*Механизъм на действие*

Блокират ефектите на норепинефрин върху съдовите алфа-адренергични рецептори и водят до периферна вазодилатация с мощен антихипертензивен ефект. Посредством увеличаване на кръвотока в периферните мускули те увеличават инсулиновата чувствителност, чрез дилатация на гладките мускули в уретрата подобряват симптомите при простатна хиперплазия. Празозин, доксazosин, терazosин и интравенозният фентоламин селективно блокират алфа 1-рецепторите.

Клинична употреба и странични ефекти

Селективните алфа 1-блокери не са медикаменти на първи избор и не трябва да се използват като монотерапия поради тяхната склонност да причиняват задръжка на течности, което може да доведе до тахифилаксия, да маскират или екзацербират СН. Когато се използват в комбинация с диуретик, са ефективна терапия за резистентна хипертония, особено при възрастни мъже с простатни проблеми.

Централни симпатолитици*Механизъм на действие*

Стимулацията на постсинаптичните алфа 2-адренергични рецептори и имидазолиновите рецептори в ЦНС намалява централния симпатиков тонус, докато стимулацията на пресинаптичните алфа 2-рецептори води до обратна инхибиция на норепинефиновото освобождаване. Тези комбинирани взаимодействия намаляват адренергичните стимули към сърцето и периферната циркулация.

Странични ефекти

Централните симпатолитици са медикаменти при спешност (хипертонични кризи). Те имат мощно анти-

хипертензивно действие и се използват за допълнителна терапия при резистентна хипертония. Техните странични ефекти върху ЦНС намаляват качеството на живота. За да се избегне ребаунд ефектът между дозите, краткодействащият клонидин трябва да се дава на всеки 6 до 8 часа или когато е възможно. (36)

Директни вазодилатори*Механизъм на действие*

Мощните артериални вазодилатори миноксидил и хидралазин действат чрез отваряне на съдовите АТФ-чувствителни К-канални.

Клинична употреба

Чрез селективна и бърза артериална дилатация предизвикват рефлексна симпатиковова активация и тахикардия. Хидралазинът е ефективен при прееклампсия и резистентна хипертония. Комбинацията от хидралазин и нитрати е включена в лечението на СН, особено при чернокожи пациенти. Тежката хипертония при напреднала бъбречна недостатъчност е основна индикация за миноксидил, който трябва да се комбинира с бета-блокер срещу ексцесивна рефлексна тахикардия и с бримков диуретик поради задръжката на течности.

Ренална денервация

Перкутанната катетър-насочена радиофреквентна аблация на реналните нерви е въведена в Европа и Азия като ново лечение на резистентна на медикаменти хипертония според Европейските препоръки от 2013 г. Базирайки се на данни от фаза I и фаза II в проучвания за офисно АН, както и фаза III Symplicity HTN-3 Trial, тези гайдлайни са преразгледани поради разочароващи резултати и непостигане на ефикасност като първична крайна точка. По-нататъшни проучвания изследват разширяване на зоната на денервация. (37)

Каротидна барорефлексна активация

Електрическа стимулация на каротидния синус води до обещаващи резултати като добавка, но не и като заместител на медикаментозната терапия при резистентна хипертония. (38)

Библиография:

1. Blacher J, Levy BI, Mourad JJ, et al. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet*. 2016; 388: 530–532.
2. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015; 386: 801–812.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2013; 311: 507–520.
4. Risk NCD. Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389: 37–55.

5. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2103–2116.
6. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2032–2043.
7. Rader F, Elashoff RM, Niknezhad S, et al. Differential treatment of hypertension by primary care providers and hypertension specialists in a barber-based intervention trial to control hypertension in black men. *Am J Cardiol*. 2013; 112: 1421–1426.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–e360.
9. Kaplan NM, Victor RG. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 11th ed. Wolters Kluwer: Philadelphia; 2015.
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903–1913.
11. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2015; 1–8.
12. Chen L, Davey SG, Harbord RM, et al. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a mendelian randomization approach. *PLoS Med*. 2008; 5:e52.
13. Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med*. 2005;3:2.
14. ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288 (23): 2981–2997.
15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9489): 895–906.
16. Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension*. 2010; 56: 780–800.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359 (23): 2417–2428.
18. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358 (15): 1547–1559.
19. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008; 336 (7653): 1121–1123.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31 (10): 1925–1938.
21. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9638): 547–553.
22. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016; 352:i438.
23. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009; 54 (5): 1084–1091.
24. Go AS, Bauman M, King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2013; 63 (4): 878–885.
25. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2016; 32 (5): 569–588.
26. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr, et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial.
27. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67 (4): 379–389.
28. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015; 65 (5): 1041–1046.
29. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13 (2): 175–182.
30. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):67–72
31. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA*. 2014; 311 (21): 2216–2224.
32. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. 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; 386 (10008): 205–2068.
33. Victor RG. The miracle of low-dose spironolactone for resistant hypertension rediscovered. Practice Update in Cardiology. <http://www.practiceupdate.com/content/spironolactone-versus-placebo-bisoprolol-and-doxazosin-to-determine-the-optimal-treatment-for-drug-resistant-hypertension/30033/62>; 2016.
34. Wiysonge CS, Opie LH. β -Blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA*. 2013; 310 (17): 1851–1852.
35. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011; 123 (15): 1611–162.
36. Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Central sympatholytic drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13 (9): 658–661.
37. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370 (15): 1393–1401.
38. Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12 (8): 451–463.

Trifas[®] Cor

Toraseмide

Вече и при артериална хипертония¹

Понижава кръвното налягане като:

- ✓ понижавя периферното съпротивление¹
- ✓ нормализира нарушения електролитен баланс¹
- ✓ намалява повишената активност на свободните Ca²⁺ йони в съдовите гладкомускулни клетки на артериите¹



CF796 за I11.0, I11.9, I12.0, I12.9, I13.0, I13.1, I13.2, I50.0, I50.1

Лечение на есенциална хипертония – 2,5-5 mg toraseмide дневно.¹
Лечение и профилактика на отоци и/или изливи, причинени от сърдечна недостатъчност – 5-20 mg toraseмide дневно.¹



KHP Trifas[®] Cor

1. Кратка характеристика на Trifas[®]Cor към РУ №46346/03.07.2019, актуализиране на текста: септември 2018 г.

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратката характеристика на продукта или се обърнете към Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД, София 1784, бул. Цариградско шосе 90, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828

BG_TRI_02_2020_02

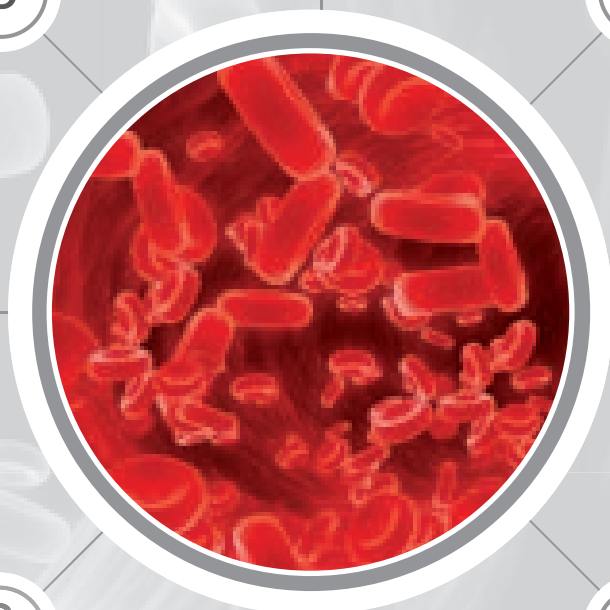


**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Tyrez[®]

bisoprolol

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



Есенциална хипертония
Ангина пекторис
Хронична сърдечна недостатъчност



ALKALOID

АЛКАЛОИД ЕООД
София - 1404, ул. "Рикардо Вакарини" № 2, ет. 3, ап. 10
тел. 02 80 81 081, e-mail: office@alkaloid.bg

ПРУ: Ин Фарм - Словения

Лекарствен продукт по лекарско
предписание
КХП: 04.05.2018

Бета-блокери в кардиологичната практика

К. Христова

Национална кардиологична болница, София

Бета-блокерите са средства на първи избор при пациенти с артериална хипертония (АХ), които имат исхемична болест на сърцето (стенокардия, преживян миокарден инфаркт) или хронична сърдечна недостатъчност (СН). Основният им механизъм на действие е чрез инхибирането на стимулацията на бета-адренорецепторите от адреналина и норадреналина. Значимите предимства на бета-блокерите по отношение на понижаването на сърдечно-съдовата смъртност са резултат от бета-1-блокадата.

Ключови думи: бета-блокери, артериална хипертония, съдечна недостатъчност

Beta-blockers in cardiology practice

K. Hristova

National Cardiology Hospital, Sofia

Beta-blockers are drugs of first choice in patients with arterial hypertension (AH) who have ischemic heart disease (angina pectoris, myocardial infarction) or chronic heart failure (HF). Their main mechanism of action is by inhibiting the stimulation of beta-adrenoreceptors by adrenaline and noradrenaline.

The significant advantages of beta-blockers for lowering cardiovascular mortality are the result of beta-1 blockade.

Keywords: beta-blockers, arterial hypertension, heart failure

Бета-блокерите са средства на първи избор при пациенти с артериална хипертония (АХ), които имат исхемична болест на сърцето (стенокардия, преживян миокарден инфаркт) или хронична сърдечна недостатъчност (СН).

Няма друг клас антихипертензивни медикаменти с толкова разнообразна и продължителна клинична история като бета-блокерите (ББ). Те са изследвани като антистенокардни и антихипертензивни средства, но първоначално синтезираните медикаменти са имали значими нежелани странични ефекти, което е ограничило тяхното приложение до въвеждането през 1964 г. в клиничната практика на propranolol. Той е синтези-

ран от James Black, който получава Нобелова награда за откритието си през 1972 г.

Още през 1965 г. е установено, че приемът на propranolol от пациенти след миокарден инфаркт намалява значително смъртността. Бета-блокерите са най-ефективни при млади пациенти (особено тези с хиперкинетична циркулация); наличие на съпътстващи заболявания (исхемична болест на сърцето с или без преживян миокарден инфаркт) или когато се прилагат в комбинация с диуретик.

Ефективността на ББ в лечението на артериалната хипертония (АХ) е признато през 1984 г., когато те са включени в американските стандарти като вариант за

първоначална терапия на заболяването (проучването Veteran Administration Cooperative Study установи, че ББ са по-ефективни като монотерапия при европеидната раса, а тиазидните диуретици – при негроидната). След откриването на предимствата на ББ без вътрешна симпатомиметична активност (ISA, частичен агонизъм – антагонизъм и агонизъм към адренорецепторите) представители на тази група антихипертензивни медикаменти се превърнаха в терапия на първи избор за вторична превенция на миокарден инфаркт (МИ) съгласно национални и международни стандарти за лечение на АХ. Впоследствие бяха публикувани проучвания и метаанализи, които поставиха под въпрос ефективността на ББ (главно atenolol в проучването ASCOT-BPLA) за лечение на неусложнена есенциална (първична) АХ.

Тези данни доведоха до отлив от „класическите“ бета-блокери (atenolol) като първа и втора линия антихипертензивна терапия на неусложнена АХ и до замяната им с по-новите вазодилаторни ББ като carvedilol, nebivolol и betaxolol. Редица експерти продължават да подкрепят ролята на ББ за първоначално лечение на АХ, което е застъпено и в препоръките на ESH (2009) и JNC7 (2004).

И до днес ББ са с широк спектър от индикации:

- ИБС, стабилна стенокардия;
- артериална хипертония;
- сърдечна недостатъчност;
- ритъмни нарушения;
- периперитивна превенция на риска;
- митрален клапен пролапс, хипертрофична кардиомиопатия, дисекция на аортата, хипертиреоидизъм, профилактика на мигренозни пристъпи, глаукома.

При всички тези заболявания ББ са ефективна група за намаляване както на глобалния риск, така и за редукация на специфични събития като сърдечно-съдовите инциденти – миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, инсулт.

В продължение на десетина години позицията им на първа стъпка в лечението на артериалната хипертония беше оспорвано. Стартът на дискусията около мястото на ББ терапия започна с резултатите от проучването LIFE, където сравнението на атенолол спрямо лозартан показва по-голям брой сърдечно-съдови събития при болните, лекувани с атенолол. Следващото голямо проучване, което промени градацията в антихипертензивната терапия, бе ASCOT, макар че при внимателен анализ се вижда, че 9 от 10 пациенти с ББ терапия всъщност са били в комбинация с тиазиден диуретик и ефектът по отношение на метабо-

литните промени и останалите крайни точки не може да се дефинира като причинно свързан с атенолола. Последваха метаанализи от водещи хипертензиолози като Messerli и сътр. и Carlsberg и сътр., които отново показаха липса на предимство на ББ пред другите класове антихипертензивни медикаменти по отношение на инсулти, дори и за прогресията на метаболитни нарушения.

Нова серия от метаанализи обаче установиха значимото предимство на ББ пред останалите класове медикаменти по отношение на редуциране както на глобалния риск, така и на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с анамнеза за ИБС (преживян миокарден инфаркт). При тази група лечението с ББ намалява с 29% риска от сърдечно-съдови инциденти спрямо 15% при останалите класове медикаменти. Голяма част от експертите отстояват водещата позиция на ББ и в резултат в последните насоки за антихипертензивна терапия от 2007 г., потвърдени през 2009 г., ББ остават един от основните пет класа антихипертензивни лекарства.

Не трябва да се забравя, нито да се пренебрегва фактът, че ББ не са еднакви. Те са хетерогенна група както по отношение на антихипертензивната им активност, така и по отношение на протективния им ефект върху таргетните органи увреждания, а и по поява на нежелани странични ефекти.

Първата генерация ББ са неселективните – тези, които блокират бета-1 и бета-2-рецепторите (propranolol, nadolol, pindolol, timolol).

Втората генерация ББ са умерено селективни – блокират бета-1-рецепторите, но в по-високи дози блокират и бета-2-рецепторите (atenolol, bisoprolol, betaxolol, metoprolol, esmolol).

Третата генерация са бета-блокери с периферни вазодилатативни свойства. Това са антагонистите на алфа-1-рецепторите (labetalol, carvedilol), В-2-рецепторните агонисти (bucindolol, celiprolol, pindolol) и такива с повишена продукция на NO (nebivolol). Именно третата генерация бета-блокери с периферни вазодилатативни свойства реално нямат негативните метаболитни качества на останалите представители на бета-адренергичните блокери.

ББ от трета генерация, осигурявайки продължителен контрол на хипертонията и понижавайки пулсовото налягане при изолирана систолна хипертония, са с благоприятен хемодинамичен профил при пациенти с АХ, увеличават ударния, респективно минутния обем на сърцето, повишават изтласканата фракция, намаляват периферното съдово съпротивление, сигнификантно подобряват коронарния резерв. За разлика от

останалите класове ББ, те не водят до увеличаване на теллото, подобряват инсулиновата резистентност и са метаболитно неутрални.

Изборът на ББ при всеки конкретен пациент трябва да е индивидуализиран и съобразен със следните фактори:

- селективност: колкото е по-висока селективността, толкова по-ниска доза е необходима за постигане на оптимален терапевтичен ефект, по-нисък е рискът от странични нежелани реакции – бронхоспазм, неблагоприятни метаболитни ефекти, еректилна дисфункция, нарушаване на съня и др.;
- фармакокинетични и фармакодинамични показатели: предпочитат се препаратите с дълъг плазмен полуживот, продължителна бионаличност, смесен клирънс на елиминиране и междинно ниво по отношение на хидрофилност и липофилност;
- коморбидност: при всеки конкретен пациент трябва да бъде съобразена съпътстващата патология: ЗД тип 2, форма на ИБС, СН, щитовидна дисфункция, нарушен глюкозен толеранс, др.

Основният им механизъм на действие е чрез инхибирането на стимулацията на бета-адренорецепторите от адреналина и норадреналина. Значимите предимства на ББ по отношение на понижаването на сърдечно-съдовата смъртност са резултат на бета-1-блокадата. Именно поради това се предпочитат високоселективните представители на групата. Трябва да се вземат под внимание и някои допълнителни свойства на част от ББ извън бета-блокирането. Например карведилолът предизвиква вазодилатация посредством инхибирането на симпатиковите алфа-рецептори, небивололът също има вазодилаторен ефект чрез отделянето на NO, соталолът има антиаритмичен ефект, характерен за антиаритмичните медикаменти клас III, пропранололът инхибира конверсията на тироксина в трийодтиронин.

В клиничната практика медикаментите от първа генерация се използват при таргетни пациенти с хипертиреоидизъм или портална хипертония (пропранолол), както и при някои случаи на пристъпно предсърдно мъждене (соталол). Липсата на бета-1-селективност ги прави неприложими за лечение на АХ, ИБС и СН.

ББ от втора генерация се прилагат за лечение на пациенти с коронарна болест (най-вече след преживян миокарден инфаркт), тахиаритмии, СН, но могат да се включат и при пациенти с АХ. Единствено употребата на атенолол е неуместна при последната индикация. ББ от трета генерация са напълно приложими при пациенти с АХ и/или СН поради допълнителния им вазодилаторен ефект. Тези представители имат слабоизразени или въобще нямат метаболитни ефекти.

Съществуват данни, които показват, че небиволол по-скоро намалява, отколкото увеличава честотата на новооткрития ЗД в сравнение с плацебо, докато карведилол по-скоро има благоприятни метаболитни ефекти като повишаване на индекса на инсулиновата чувствителност и понижаване на плазмената концентрация на триглицеридите. Но тези данни трябва да се анализират критично, тъй като метаболитният неутралитет е функция на високата бета-1-селективност, а карведилол не притежава такава.

При липса на селективност по отношение на бета-1 адренорецепторите наблюдаваните резултати остават необясними във фармакодинамичен аспект и за верифицирането им са необходими допълнителни проучвания. Съществуват категорични и независими данни, че небиволол е неселективен в човешкия миокард поради липсата на взаимодействие със стимулиращия G-протеин, което е установено посредством радиолигандно свързване. Освен това, Broeders и сътр. констатира, че вазодилаторният ефект на небиволола, дължащ се на ендотелната продукция на NO, е резултат и на образуването на негови активни метаболити, стимулиращи бета-2-адренергичните рецептори в ендотела. Безспорният му вазодилаторен ефект е най-вероятната причина за по-слабо изразената му брадикардна активност, която е таргетен терапевтичен ефект при лечението на пациенти с ИБС и СН.

Основните обобщения, които се налагат от всичко, казано дотук, са:

1. *Пропранолол* е неселективен ББ от I-ва генерация, подходящ за лечение на пациенти с хипертиреоидизъм и портална хипертония.
2. *Карведилол* е неселективен бета-1-рецепторен блокер от III-та генерация с допълнителен вазодилаторен ефект. С него имаме най-голям опит при болни в IV-ти функционален клас, затова при тях го предпочитаме. Карведилол е ефикасен и при болни със сърдечна недостатъчност с изяви ритъмни нарушения. Проучен е и при ИБС, като е доказано, че удължава живота след остър миокарден инфаркт. Тъй като е вазодилатор, е подходящ и при пациенти с периферно-съдови проблеми.
3. *Метопролол* е представител на селективните ББ от II-ра генерация и подходящ за пациенти с ИБС, сърдечна недостатъчност и АХ (за разлика от атенолол), но ниската му бета-1-селективност изисква приложението на по-високи дози.
4. *Небиволол* е ББ от III-та генерация с допълнително вазодилаторно действие, за който има доказателства, че е бета-1-неселективен в чо-

вешкия миокард, но фармакодинамичният и фармакокинетичният му профил го правят подходящ за лечение на пациенти с АХ. Небиволол в проучването SENIORS е проследен при пациенти в напреднала възраст (≥ 70 години) и при тях той се предпочита. Поради това, че небиволол стимулира отделянето на азотен окис в съдовата стена и има вазодилаторни свойства, е подходящ при болни със сърдечна недостатъчност и периферни съдови проблеми. Небиволол е предпочитаният бета-блокатор при пациенти със съпътстваща еректилна дисфункция (пак поради повишаване нивото на азотния окис), както и при пациенти с придружаващ захарен диабет. Небиволол дилатира бъбречните артерии и повишава бъбречния кръвоток. В проучването SENIORS ползата от добавянето на небиволол за лечение на сърдечната недостатъчност е толкова по-голяма, колкото изходната бъбречна функция е по-лоша. Затова при комбинация от бъбречна и сърдечна недостатъчност се предпочита небиволол.

Карведилол и небиволол са вазодилаторни бета-блокери – карведилолът, защото освен бета-блокатор е и алфа-блокатор, а небивололът, защото стимулира отделянето на азотен окис. Затова всеки от тях е подходящ при пациенти със сърдечна недостатъчност, развила се на базата на неоптимално лекувана артериална хипертония. Поради вазодилаторните си свойства при артериална хипертония, те намаляват повече централното аортно налягане (налягането в проксималната аорта), отколкото бета-блокаторите без вазодилаторен ефект.

5. **Бизопролол** е медикамент от II-ро поколение с много висок кардиоселективен индекс, а оптималният му фармакокинетичен профил – дълъг плазмен полуживот, висока бионаличност, двоен път на елиминиране през бъбреците и черния дроб, междинна позиция по отношение на хидро- и липофилност – прави уместна употребата му при пациенти с ИБС, СН, АХ и тахикардии.

Дозиране на ББ

Основният принцип при определяне на индивидуалната доза е: „започни с ниска доза и я увеличавай бавно“. По такъв начин се достига до дози на бета-блокатора, които не биха могли да бъдат понесени от пациента, ако се започне веднага с тях. Желателно е покачването на дозата да става през 2 седмици (таблица 1).

Таблица 1. Титриране на бета-блокаторите, според актуалните европейски препоръки

Бета-блокатор	Стартова доза (mg)	Стъпала (mg/дневно)	Таргетна доза (mg/дневно)
Бизопролол	1.25	2.5; 3.7; 5; 7.5	10
Метопролол	12.5/25	25; 50; 100	200
Карведилол	3.125	6.25; 12.5; 25	50
Небиволол	1.25	2.5; 5	10

Ако при поредното покачване на дозата на ББ пациентът се влоши, връщаме на предната доза, която се е понасяла и оставаме там. Тоест оптималната доза ББ е непосредствено поддозата, която причинява влошаване.

В заключение, ББ са препоръчваната група медикаменти при пациенти с ангина пекторис, преживян миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене. Може да се обобщи, че ББ имат по-голяма протективна роля при болни с история за коронарна артериална болест и подобни възможности за протекция на коронарни събития и сърдечна недостатъчност в контекста на първичната превенция.

Библиография:

1. Chobanian, A.V. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Pressure (JNC VII). – Hypertension, 42, 2003, 1206-1252.
2. The Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. – Eur. Heart, 25, 2004, 1341-1362.
3. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the ESC. 2007 Guidelines for the management of AH. – Eur. Heart J., 28, 2007, 1462-1536.
4. Stoschitzky, K. Individual beta-blockers for individual patients. ESC e-journal of cardiology practice, 6, 2008, 19.
5. Carlberg, B. et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? – Lancet, 364, 2004, 1684-1689.
6. Lindholm, L. H., B. Carlberg et O. Samuelsson. Should Beta-blockers remain first choice in the treatment of arterial hypertension? A meta-analysis. – Lancet, 366, 2005, 1545-1553.
7. Cruickshank, J. M. Are we misunderstanding betablockers? – Int. J. Cardiol., 120, 2007, 10-27.
8. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the ESC. 2007 Guidelines for the management of AH. – J. Hypertension, 25, 2007, 1105-1187.
9. Agabiti Rosei, Rizzoni, D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoreceptor antagonist with unique characteristics. – Drug, 67, 2007, 1091-110.
10. Giugliano, D. et R. Acampora. Metabolic and cardiovascular effect of carvedilol and atenolol in non-insulin dependent diabetes mellitus and hypertension- a randomized, controlled trial. – Ann. Int. Med., 126, 1997, 955-959.
11. Maack, C., et S. Tyroller. Characterization of beta 1-selectivity, adrenoreceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium; British Journal of Pharmacology, 132, 2001, 1817-1826.
12. Borchard, U. Pharmacological properties of beta adrenoceptor blocking drugs. – J. Clin. Basic Cardiology, 1, 1998, (Issue 1), 5-9.
13. Broeders et al. Nebivolol: A third generation betablocker that augments vascular nitric oxide release. – Circulation, 102, 2000, 677-684.

Bisogamma®

5/10 mg film-coated tablets Bisoprolol fumarate

Кардиоселективен β_1 -блокатор

ЗА УСПЕШНА
 β_1 БЛОКАДА



Първият бисопролол регистриран в България!*

За пълна информация:

Вьорваг Фарма България ЕООД

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

тел.: 02/ 462 71 58

По лекарско предписание!

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

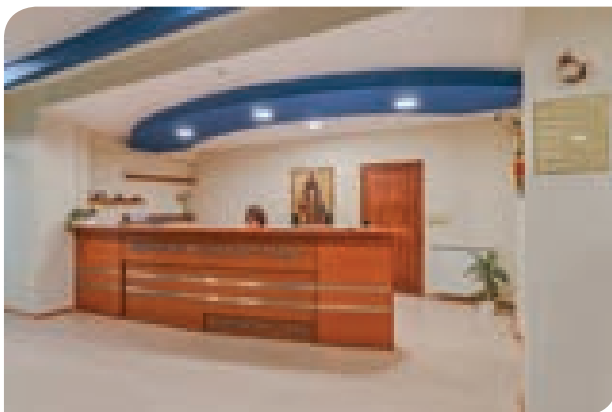
Бизогамма 10 тд филмирани таблетки - КХП към Рег.№ 20020883, одобрена на 15.11. 2016 г.

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

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



Отделение по лъчелечение с център по радиохирургия в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“



Какво представлява радиохирургията?

Радиохирургията е вид лъчетерапия, при която има възможност в много малък обем да се реализира висока дневна доза. При стандартната лъчетерапия обикновено се провеждат между 25 и 30 облъчвания. При радиохирургията може да се проведе едно-единствено облъчване или три до пет. При стандартната лъчетерапия, дозите, които се използват са в рамките на 1,8-2 грея. При радиохирургията дозите, които се прилагат, могат да бъдат 24 грея, 60 грея, 90 грея, т.е. една изключително висока, еднократна доза. Отделението по лъчелечение с център по радиохирургия в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ разполага с **най-ново поколение линеен ускорител True Beam STX** със специални приспособления за мозъчна и телесна радиохирургия, като алтернатива на хирургично лечение.

Отделението работи изцяло по всички клинични пътеки за високотехнологично лъчелечение.

Какви медицински дейности се извършват в Отделението по лъчелечение с център по радиохирургия в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“:

Прилагат се най-съвременните в света техники за лъчелечение:

- ✓ **Стереотактична радиохирургия** – SRS и стерео тактично лъчелечение – SBRT – безкръвна алтернатива на операция или допълваща ефекта ѝ;
- ✓ **Модулирано по интензитет лъчелечение** – ротационно лъчелечение тип бърза арка, при която облъчването трае няколко минути;
- ✓ **Образно направлявано лъчелечение** – чрез КТ, извършваща се по време на лечението / СВСТ/; задържане на дишането с дълбоко вдишване при подвижни тумори / DIBH/, чрез образно контролиране на повърхността на кожата /OSMS/ – техники, които максимално контролират съхраняването на здравите тъкани и органи;
- ✓ **3-измерно обемно лъчелечение.**

Един от съвременните подходи в онкологията е и **органосъхраняващата стратегия**. Това е комбиниране на лъчева терапия с химиотерапия, предоперативно или самостоятелно, за запазване на органа, в който туморът се е развил. Прилага се при:

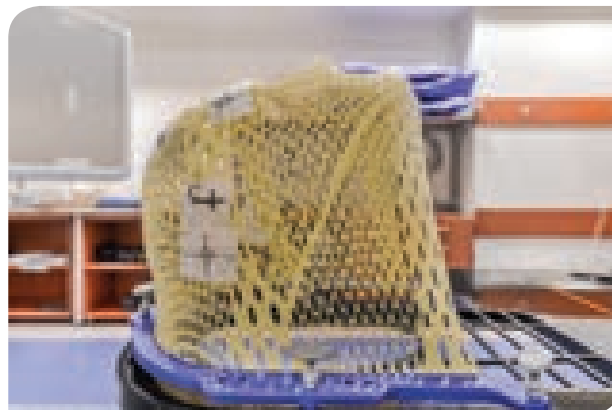
- ✓ **тумори на главата и шията**, особено при ларинкса, за запазване на гласа и избягване на изкуствен отвор в трахеята;

- ✓ **рак на ануса;**
- ✓ **рак на ректума**, като предоперативен лечебен подход за съхраняване на нормалната функция на сфинктера;
- ✓ **рак на простатата**, за избягване премахването на простатата.

Доброкачествените тумори на мозъка, както и единичните метастази в мозъка и в тялото се контролират с един от най-модерните нехирургични методи – **мозъчна и телесна радиохирургия**. Тук бе извършена за първи път и единствено в България уникалната т.нар. **функционална радиохирургия на мозъка** за лечение на **тригеминалната невралгия**.

Как се гарантира сигурността на процедурата?

Преди да се пристъпи към същинската радиохирургия има продължителна подготовка, която цели да се гарантира максималният ефект от интервенцията. Започва се с изготвяне на лъчетерапевтичен план, в който могат да бъдат използвани и други, образни методи (ЯМР, ПЕТ скенер). Освен това, в определяне на обема за облъчване обикновено се включват различни специалисти: рентгенолог, неврохирург. След като бъде уточнен обемът, който ще се облъчва и необходимата за целта доза, на следващия етап се включва медицински физик. След това планът се проверява на фантом (компютърен модел) и чак тогава пациентът идва за първата процедура.



Двойна антиагрегантна терапия с тикагрелор - кога и как

Л. Демиревска

Клиника по кардиология, Военномедицинска академия, София

Двойната антиагрегантна терапия (ДАТ) с аспирин и инхибитор на P2Y12 рецептора е основа в грижата за пациентите след перкутанни коронарни интервенции (ПКИ). Препоръчителната продължителност на ДАТ за пациенти след имплантация на стент е ≥ 12 месеца за тези с остър коронарен синдром и шест месеца за пациентите със стабилна коронарна болест. Ticagrelor има най-предсказуемото и постоянно високо ниво на инхибиране на P2Y12 по време на поддържаща терапия, а също така по-бързо начало и предвидимо действие в сравнение с clopidogrel. Дългосрочната терапия с ticagrelor 60 mg двукратно дневно при стабилни пациенти ≥ 1 година след миокарден инфаркт намалява исхемичните събития.

Ключови думи: двойната антиагрегантна терапия, ticagrelor

Dual antiplatelet therapy with ticagrelor - when and how

L. Demirevska

Department of Cardiology, Military Medical Academy, Sofia

Dual antiplatelet therapy (DAPT), with aspirin and a P2Y12 receptor inhibitor, is a basis for the care of patients after percutaneous coronary intervention (PCI). The recommended duration of DAPT for patients after stent implantation is ≥ 12 months for patients with acute coronary syndrome, and six months for patients with stable coronary artery disease. Ticagrelor has the most predictable and consistently high level of P2Y12 inhibition during maintenance therapy, and also has more rapid onset, and predictable offset of action compared with clopidogrel. Long-term therapy with ticagrelor 60 mg b.i.d. in stable patients ≥ 1 year after myocardial infarction reduced ischaemic events.

Keywords: dual antiplatelet therapy, ticagrelor

Въведение

Острите коронарни синдроми (ОКС) представляват животозастрашаваща проява на атеросклеротичното съдово засягане, в основата на която обикновено лежи остра съдова тромбоза, предизвикана от руптура или ерозия на атеросклеротична плака. Тромбоцитите играят ключова роля в патогенезата на ОКС, а антитромбоцитните медикаменти са основата на терапията както в острата фаза, така и в продължителното поддържащо лечение и вторична профилактика при стабилна коронарна артериална болест (КАБ). (1)

Двойната антиагрегантна терапия (ДАТ) с аспирин и антагонист на тромбоцитния аденозин-дифосфат (АДФ) рецептор (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel и ticagrelor) има ключова роля за превенция на сърдечно-съдовите и мозъчносъдовите инциденти при пациентите с ОКС и перкутанни интервенции (ПКИ). ДАТ намалява риска от стент-тромбоза в целия спектър от ранни до късни инциденти. Натрупват се и все повече доказателства за ролята на ДАТ за редукация на дълготрайния риск от нестент-свързан миокарден инфаркт (МИ) и инсулт. (2, 3)

Свойства на P2Y₁₂ инхибиторите

Различните P2Y₁₂ инхибитори имат различни свойства и разлики в индикациите за приложение (таблица 1) (4). Новата генерация P2Y₁₂ инхибитори ticagrelor и prasugrel се оказват по-добри от clopidogrel в превенцията на сърдечно-съдовата смърт и сърдечно-съдовите усложнения. (2, 3) През последните години множество проучвания демонстрират по-добрият профил на ефективност/безопасност на ticagrelor, което неслучайно го прави медикамент на първи избор при пациенти с ОКС. В сравнение с clopidogrel, ticagrelor води до по-силно инхибиране на тромбоцитната функция, по-бързо действие и предвидим ефект. Инхибирането на обратното захващане на аденозин от еритроцитите от ticagrelor може да доведе до подобрена миокардна перфузия, обясняваща подобрената ефективност на медикамента спрямо clopidogrel. Тази характеристика вероятно стои обаче и в основата на някои особени странични ефекти, наблюдавани при прием на ticagrelor и водещи до по-висока честота на преустановяването му (спрямо clopidogrel) - задых и брадиаритмия. Сравнявайки prasugrel с ticagrelor, ползите от приложението на prasugrel се изясняват по-рано в хода на ПКИ и той вероятно е за предпочитане в случаи на провеждане на първична ПКИ. От друга страна, ползите от приема на ticagrelor се увеличават с течение на времето. (5)

Препоръки за избор на P2Y₁₂ инхибитор

Изборът на антитромбоцитен медикамент при КАБ, комбинацията, времето на започване и продължителността на лечението с антиагреганти зависи от особеностите на пациента, съпътстващите заболявания, типа на реваскуларизацията (планова или при ОКС, ПКИ или аорто-коронарен байпас хирургия). Изборът се основава и на баланса между исхемичния риск и риска от кървене. За това може да се използват рисковите сборове PRECISE-DAPT score и DAPT score. При планова интервенционална процедура се препоръчва ДАТ с аспирин и clopidogrel, а prasugrel или ticagrelor се обсъждат при специфични високорискови ситуации (напр. комплексни ПКИ като стентирание на ствол и хронични тотални оклузии) или при анамнеза за тромбоза на стента на фона на лечение с clopidogrel. При ОКС с и без ST елевация и ПКИ е показана ДАТ с ticagrelor или prasugrel в допълнение към аспирин при липса на противопоказания. (5, 6, 7, 8) American Heart Association/American College of Cardiology също ги препоръчва при ОКС със ST-сегментна елевация, с изключение на случаите, в които prasugrel е противопоказан при предишен инсулт и транзиторна исхе-

мична атака. (9) Всички обаче не препоръчват приложението на prasugrel при пациенти ≥ 75 години, поради повишен риск от кървене в тази възрастова група. (5, 9) За разлика от него подпроучването на PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) показва клинични ползи за ticagrelor, които не зависят от възрастта и затова се препоръчва и при ОКС в напреднала възраст. (10) Clopidogrel при ОКС се използва само при противопоказания за prasugrel или ticagrelor. Prasugrel не се прилага предварително при предстояща ПКИ, ако коронарната анатомия не е известна. Това не се отнася за ticagrelor, поради което той спокойно може да се прилага като предварително насищане преди ПКИ. (6) Препоръките за избор и време на приложение на P2Y₁₂ инхибиторите е представена в таблица 2. В PLATO, сравняващо терапията с ticagrelor и clopidogrel за превенция на тежки сърдечно-съдови инциденти при пациенти с ОКС, ticagrelor показва по-висока ефективност от clopidogrel по отношение на превенцията на сърдечно-съдовата смърт, МИ и инсулта (9,8% срещу 11,7%, понижение с 16%) при пациенти с ОКС. Наблюдавана е също така и значителна редукция на общата смъртност и на тромбозата на стента при прием на ticagrelor в сравнение с clopidogrel. В същото време липсва съществена разлика в общата честота на значимо кървене и несвързаното с аорто-коронарен байпас хирургия кървене при прием на ticagrelor в сравнение с clopidogrel. Ползите от приложението на ticagrelor се изясняват както при пациентите с проведена инвазивна стратегия, така и при тези с консервативно лечение. В подгрупата с оперативна реваскуларизация ticagrelor намалява общата смъртност с 51% спрямо clopidogrel. (10) При пациенти с ОКС, които са били на лечение с clopidogrel и е необходима смяна на терапията, ticagrelor се прилага в натоварваща доза 180 mg, независимо от времето на започване и натоварващата доза clopidogrel. При хронични състояния ticagrelor трябва да се приложи 24 часа след последната доза на другия антиагрегант. Ако се наложи смяната на ticagrelor с clopidogrel поради непоносимост, clopidogrel се започва 24 часа след последната доза ticagrelor, независимо от наличието на ОКС. Ако пациентите са били на лечение с prasugrel, преминаването към ticagrelor и обратното може да стане след 24 часа. (5)

Продължителност на ДАТ

Продължителността на ДАТ зависи от това дали ПКИ е планова или при ОКС.

При планови процедури продължителността е 6 месеца, независимо от типа на стента. При висок исхе-

Таблица 1. Антитромбоцитни агенти за вторична профилактика на коронарна артериална болест

	Aspirin	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Молекулен химичен клас	Ацетилсалицилова киселина	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Циклопентил-тиазоло-пираимидин
Начин за прием	Орален	Орален	Орален	Орален
Механизъм на действие	Инхибиция на цикло-оксигеназа-1	Инхибиция на P2Y ₁₂ рецептора	Инхибиция на P2Y ₁₂ рецептора	Инхибиция P2Y ₁₂ рецептора
Натоварваща доза	150-300 mg	300-600 mg	60 mg	180 mg
Поддържаща доза	75-150 mg	75 mg	10 (5) mg	90 mg 2 пъти дневно 60 mg 2 пъти дневно ^a
Активация	Промедикамент, хидролиза чрез естераза	Промедикамент, вариабелен чернодробен метаболизъм	Промедикамент, предвидим чернодробен метаболизъм	Активен метаболит с допълнителен активен метаболит
Действие	Необратимо	Необратимо	Необратимо	Обратимо
Начало на действието	30-40 min	2-6 h	30 min	30 min
Продължителност на действието	5 дни	3-10 дни	7-10 дни	3-5 дни
Спиране преди хирургия	Не се спира, ако е възможно (5 дни преди хирургия с висок риск от кървене)	5 дни	7 дни	5 дни
Плазмен полуживот	2-3 h	30-60 min	30-60 min	6-12 h
Инхибиция на обратното захващане на аденозин	Не	Не	Не	Да
Индикации	- Стабилна КАБ - ОКС	- Стабилна КАБ - ОКС	- ОКС, последвано от ПКИ	- ОКС - Стабилна КАБ след МИ с висок риск от атеротромботично събитие след 12-ия месец
Противопоказания	- Активно кървене - Свързчувствителност към аспирин - Тежка чернодробна недостатъчност	- Активно кървене - Тежка чернодробна недостатъчност	- Активно кървене - Анамнеза за инсулт или транзиторна исхемична атака - Тежка чернодробна недостатъчност	- Активно кървене - Анамнеза за вътречерепно кървене - Умерена и тежка чернодробна недостатъчност - Едновременно приемане на потентни цитохром CYP3A4 инхибитори

Таблица 2. Препоръки за избор и време на приложение на P2Y₁₂ инхибиторите

	Клас	Ниво
При пациенти с ОКС ticagrelor (180 mg натоварваща доза, 90 mg 2x дневно) към терапията с аспирин се препоръчва, независимо началната стратегия, включително при пациенти, третирани предварително с clopidogrel (който трябва да се спре, когато се започне ticagrelor), освен ако има противопоказания.	I	B
При пациенти с ОКС, подложени на ПКИ, prasugrel (60 mg натоварваща доза, 10 mg дневна доза) към терапията с аспирин се препоръчва при свободни от P2Y ₁₂ инхибитори пациенти с ОКС без ST елевация или при първоначално консервативно лечение на STEMI, ако се появят индикации за ПКИ, или при пациенти с STEMI с незабавна коронарна реваскуларизация, освен ако има риск от животозастрашаващо кървене или други противопоказания.	I	B
Предварително лечение с P2Y ₁₂ инхибитор се препоръчва основно при пациенти с позната коронарна анатомия и взето решение за ПКИ, както и при пациенти с STEMI.	I	A
При пациенти с ОКС без ST елевация, подложени на инвазивно лечение, се прилага възможно най-скоро след поставяне на диагнозата ticagrelor (180 mg натоварваща доза, 2x90 mg дневно), или clopidogrel (600 mg натоварваща доза, 75 mg дневна доза), ако ticagrelor не е показан.	IIa	C
При пациенти със стабилна коронарна артериална болест, предварително лечение с clopidogrel може да бъде обмислено, ако вероятността за ПКИ е висока.	IIb	C
Clopidogrel (600 mg натоварваща доза, 75 mg дневна доза) към терапията с аспирин се препоръчва при стабилна коронарна болест при пациенти, подложени на коронарна имплантация на стент и при пациенти с ОКС, които не са приемали ticagrelor или prasugrel, включително при тези с предишно вътречерепно кървене или индикация за орална антикоагулантна терапия.	I	A
Clopidogrel (300 mg натоварваща доза при пациенти ≤75 години, 75 mg дневна доза) се препоръчва към терапията с аспирин при пациенти с STEMI с извършена фибринолиза.	I	A
Ticagrelor или prasugrel към терапията с аспирин може да бъде обсъдено вместо clopidogrel при пациенти със стабилна коронарна артериална болест, подложени на ПКИ, като се има предвид исхемичния риск (например висок SYNTAX score, предишна тромбоза на стента, местоположение и брой на имплантираните стентове) и риска от кървене (съобразно PRECISE-DAPT score).	IIb	C

мичен риск може да надвиши 6 до 30 месеца. При биорезорбируемите стентове се обсъжда ДАТ за 12 месеца. При третиране с медикамент-излъчващ балон също се препоръчва ДАТ за 6 месеца. При висок риск от кървене (PRECISE-DAPT ≥ 25) ДАТ се прилага само 3 месеца. (6)

При ОКС и ПКИ ДАТ се препоръчва за 12 месеца, независимо от типа на стента, освен ако има противопоказания и висок риск от кървене (PRECISEDAPT ≥ 25). При висок от кървене се обсъжда продължителност от 6 месеца. При добра поносимост без хеморагични усложнения може да се обсъди продължаването на ДАТ повече от 12 месеца. При преживян МИ и висок исхемичен риск (дефиниран като възраст ≥ 50 години и един от следващите допълнителни рискови фактори: възраст ≥ 65 години, захарен диабет на лечение, втори предхождащ спонтанен МИ, многосъдова коронарна болест или хронична бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс < 60 mL/min.) се препоръчва приложение на ticagrelor 60 mg два пъти дневно към аспирин и тази комбинация се предпочита пред ДАТ с clopidogrel или prasugrel. (6)

Стойността на ticagrelor след 12-ия месец от терапията при предишен ОКС за вторична профилактика е изследвана в проучването PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction). Изследвани са пациенти с висок исхемичен риск, рандомизирани на ticagrelor 90 mg, 2 пъти дневно, ticagrelor 60 mg 2 пъти дневно или плацебо. Всички пациенти са били на ниска доза аспирин. Установена е редукция на всичките първични крайни точки (сърдечно-съдова смърт, МИ, инсулт за 3 години) при приложение на ticagrelor срещу плацебо, които са достигнали статистическа сигнификантност за МИ в двата дозови режима на ticagrelor и за инсулт в ниската доза. Има и тенденция за понижаване на сърдечно-съдовата смъртност. По отношение на безопасността, голямо кървене е наблюдавано по-често при приложение на ticagrelor (2.60% с 90 mg и 2.30% с 60 mg) в сравнение с плацебо (1.06%) ($P < 0.001$ за всяка доза срещу плацебо). Тези резултати дават основание да се препоръча приложението на ticagrelor за удължено лечение на пациенти с анамнеза за МИ от поне една година и висок риск от атеротромботично събитие, но в по-ниска доза. (11,12)

Лечението с ticagrelor 60 mg може да бъде започнато без прекъсване като продължаваща терапия след началното лечение от една година с ticagrelor 90 mg или терапия с друг АДФ рецепторен антагонист. Ле-

чението може да бъде започнато също и до 2 години от МИ или до една година след спиране на предшестващото лечение с АДФ рецепторен антагонист. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността на удълженото лечение с ticagrelor над 3 години. Огромно предимство на ticagrelor е това, че не се налага корекция на дозата в старческа възраст и при бъбречно увреждане. Не е налична информация за прилагането при пациенти на диализа и затова не се препоръчва лечение с него в такива случаи. Същото важи и за пациенти с тежко чернодробно увреждане. При умерено чернодробно увреждане не се препоръчва корекция на дозата, но трябва да се използва с повишено внимание. Пациентите с ОКС с предшестващ исхемичен инсулт могат да бъдат лекувани с ticagrelor в продължение най-много до 12 месеца. (4, 5)

Проблеми при приложението на ticagrelor

Диспнеята е относително чест нежелан ефект на терапията с ticagrelor. Обикновено тя е с лек до умерен интензитет и често отзвучава без необходимост от прекъсване на лечението. В проучвания от фаза 2 ticagrelor е асоцииран с дозозависимо повишение на честотата на диспнеята с 10-20% в сравнение с 0-6,4% за clopidogrel. Детайлни проучвания на белодробната и сърдечната функция при пациенти с ОКС или със стабилна КАБ заключават, че диспнеята не е свързана с медикаментозно-индуцирана дихателна недостатъчност, сърдечна недостатъчност или ацидоза. Смята се, че за това може да е отговорна инхибицията на $P2Y_{12}$ рецепторите върху C-влакната на сетивните неврони и повишените нива на аденозин в циркулацията поради инхибирането на постъпването на аденозин в клетките в допълнение на антагонистичния му ефект по отношение на $P2Y_{12}$ рецептора. Ако пациентът съобщи за нововъзникнала, продължителна или влошена диспнея, това трябва да се изследва цялостно и ако не се толерира, лечението с ticagrelor трябва да се спре. (13, 14, 15)

Повишаване на креатинина и пикочната киселина могат да се наблюдават по време на лечението с ticagrelor. Механизмът все още не е изяснен. Бъбречната функция трябва да се проверява съгласно стандартната медицинска практика. При ОКС се препоръчва проверка на бъбречната функция един месец след започване на лечението с ticagrelor, като се обръща особено внимание на пациентите ≥ 75 години, с умерена/тежка бъбречна недостатъчност и на тези, които получават съпътстваща терапия с ангиотензин-рецепторни блокери. Трябва да се внимава при анамнеза за хиперурикемия или подагрозен артрит.

Като предпазна мярка не се насърчава употребата му при пациенти с уремична нефропатия. (13, 14)

Брадикардия. Поради установяването в по-ранно клинично проучване на предимно асимптомни паузи, пациентите с повишен риск от брадикардия (синдром на болния синусов възел, AV-блок II или III степен) са изключени от PLATO. Ето защо, заради ограничения клиничен опит ticagrelor трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти. (14)

Заклучение

Двойната антиагрегантна терапия с аспирин и P2Y₁₂ инхибитор е от критично значение за намаляване на смъртността и подобряване на прогнозата при пациенти с ОКС и проведена ПКИ. Тя е необходима както по време на острата фаза, така и като продължителна поддържаща терапия за вторична профилактика. Ticagrelor показва най-добър профил на ефективност/безопасност, което го прави медикамент на първи избор при пациентите с ОКС. Продължителната ДАТ е свързана и с повишен риск от кървене, поради което е необходима точна преценка на съотношението между рисковете и потенциалните ползи и точно определяне на сроковете за нейното провеждане.

Библиография:

1. Menozzi A., Lina D., Conte G. et al. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2012, 13 (1): 27-42.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357: 2001-2015.
4. Degrauw S, Pilgrim T, Aminianet A al. Dual antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. Open Heart 2017; 4:e000651. doi:10.1136/openhrt-2017-0006.
5. Valgimigli M., Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: 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). European Heart Journal, ehx419, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal (2019) 40, 87-165.
7. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39: 119-177.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37: 267-315.
9. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Circulation. 2016; 134: e123-e155.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-57.
11. Bonaca MP, Bhatt DL, et al, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372: 1791-1800.
12. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2019, 00,1-71.
13. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. Eur Heart J. 2006; 27: 1038-1047.
14. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with nonST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. J Am Coll Cardiol. 2007; 50: 1844-1851.
15. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. J Am Coll Cardiol. 2010; 56: 185-193.



СЪЗДАДЕН ЗА ПОБЕДА



Ropuido®

rosuvastatin

30 film coated tabl.
5 mg, 10 mg, 20 mg

Лекарство по лекарско предписание
КХП от 24.10.2019



ALKALOID

АЛКАЛОИД ЕООД

София - 1404,

ул. "Рикардо Вакарини" № 2, ет. 3, ап. 10

Тел. 02 80 81 081,

e-mail: office@alkaloid.bg

Какво ново в 2019 ESC/EAS препоръки за лечение на дислипидемии

Р. Иванова

Клиника по кардиология, КВБ, УМБАЛ „Александровска“, МУ - София

В настоящата статия са представени новостите в 2019 ESC/EAS препоръки за лечение на дислипидемии, чието ключова стратегия е „колкото по-ниско, толкова по-добре“ по отношение нивата на LDL-холестерола. Сред тях основно място заемат новите и по-агресивни прицелни нива на понижаване на LDL-холестерола, особено при пациентите с много висок и висок сърдечно-съдов риск и ревизираната сърдечно-съдова рискова стратификация, както и новите препоръки за липидопонижаваща терапия със статини, езетимиб и PCSK9 инхибитори, включително при пациентите с остър коронарен синдром.

Ключови думи: дислипидемии, прицелни нива на LDL-холестерол, сърдечно-съдова рискова стратификация, комбинирана терапия

What's new in the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias

R. Ivanova

Clinic of cardiology, University Hospital „Alexandrovskia“, Medical University - Sofia

The topic of the paper is what's new in the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias, which key strategy is lower is better regarding the levels of LDL-cholesterol. Among the changes are the new and more aggressive targets for LDL-cholesterol reduction, especially in patients with very high and high cardiovascular risk and revised cardiovascular risk stratification, as well as the new recommendations for lipid lowering therapy with statins, ezetimibe and PCSK9 inhibitors, including those for the patients with acute coronary syndrome.

Keywords: dyslipidemias, LDL-cholesterol targets, cardiovascular risk stratification, combined therapy

Новите препоръки за диагностика и лечение на дислипидемии на Европейското кардиологично дружество (ESC) и на Европейската асоциация по атеросклероза (EAS) 2019: „Липидни модификация за намаляване на сърдечно-съдовия риск“, бяха за първи път изнесени на конгреса на Европейското кардиологично дружество през м. септември 2019 г. в Париж. (1) Изминаха три години от публикуването на последните 2016 ESC/EAS препоръки за лечение на дислипидемия. (2) Промените в новото ръководство за лечението ѝ са свързани с резултатите на приключилите през тези години няколко мащабни клинични проучвания, които дадоха тласък за поставяне на нови, по-ниски прицелни цели в лечението на дислипидемията. (3, 4, 5, 6) Основната препоръка е агресивна липидопонижаваща терапия за постигане на още по-ниски прицелни стойности за LDL-холестерол (LDL-x) при високорисковите пациенти в сравнение с тези, определени в предишните ръковод-

ства. LDL-x без съмнение играе каузална роля в развитието на атеросклерозата и относителното намаляване на риска за неблагоприятни сърдечно-съдови събития е пропорционално на абсолютното понижаване на LDL-x. Резултатите от извършените поданализи FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES имат важно значение за терапевтичния подход при пациентите с най-висок абсолютен сърдечно-съдов риск и вероятно с най-голяма полза от добавянето на PCSK9 инхибитор. Важното е, че не съществува праг на LDL-x за постигането на клинична полза. (5) Данните от проучването IMPROVE-IT с ezetimibe показват по-голяма сърдечно-съдова полза при пациентите с диабет и много висок риск в сравнение с тези без диабет, което отразява по-високия абсолютен риск за тази група. (7) Нивата на LDL-x трябва да бъдат понижени възможно повече, за да се предотвратят повече сърдечно-съдови събития, особено при пациенти с висок и много висок риск.

Новостите в препоръките на ESC/EAS за поведение при дислипидемия са свързани със значително по-ниски прицелни стойности за LDL-x при високорисковите пациенти, оценка на риска и определяне на категориите сърдечно-съдов риск (много висок, висок, умерен и нисък риск), нови данни за мястото на PCSK9 инхибиторите в алгоритъма за фармакологично лечение на дислипидемията, лечение на дислипидемията при пациенти с ОКС.

Основните принципи, на които се основават новите препоръки, са:

- резултатите от клиничните проучвания, които показват, че относителното намаляване на риска е пропорционално на абсолютното понижение на LDL-x;
- понижаването на LDL-x с комбинация от статини, езетимиб или PCSK9 инхибитори до <1.4 mmol/l е безопасно и ефективно;
- интензитетът на понижаване на LDL-x трябва да се основава на риска, независимо от причините за риска (напр. първична или вторична профилактика, диабет или хронично бъбречно заболяване) и изходното ниво на LDL-x.

В новите препоръки за лечение на дислипидемията *най-значителната промяна е намаляването на прицелните нива на LDL-x* за всички рискови категории, с изключение на нискорисковата категория (таблица 1). Тези промени са естествена последица от резултатите на публикуваните по-рано рандомизирани изпитвания и метаанализи, които утвърждават концепцията „колкото по-ниско, толкова по-добре“. При много висок сърдечно-съдов риск (10-годишен риск за сърдечно-съдова смърт >10%) се препоръчва понижаване на LDL-x под 1.4 mmol/L (<55 mg/dL) и редукция поне с 50% на изходната стойност. Новост в насоките е определянето на друга високорискова

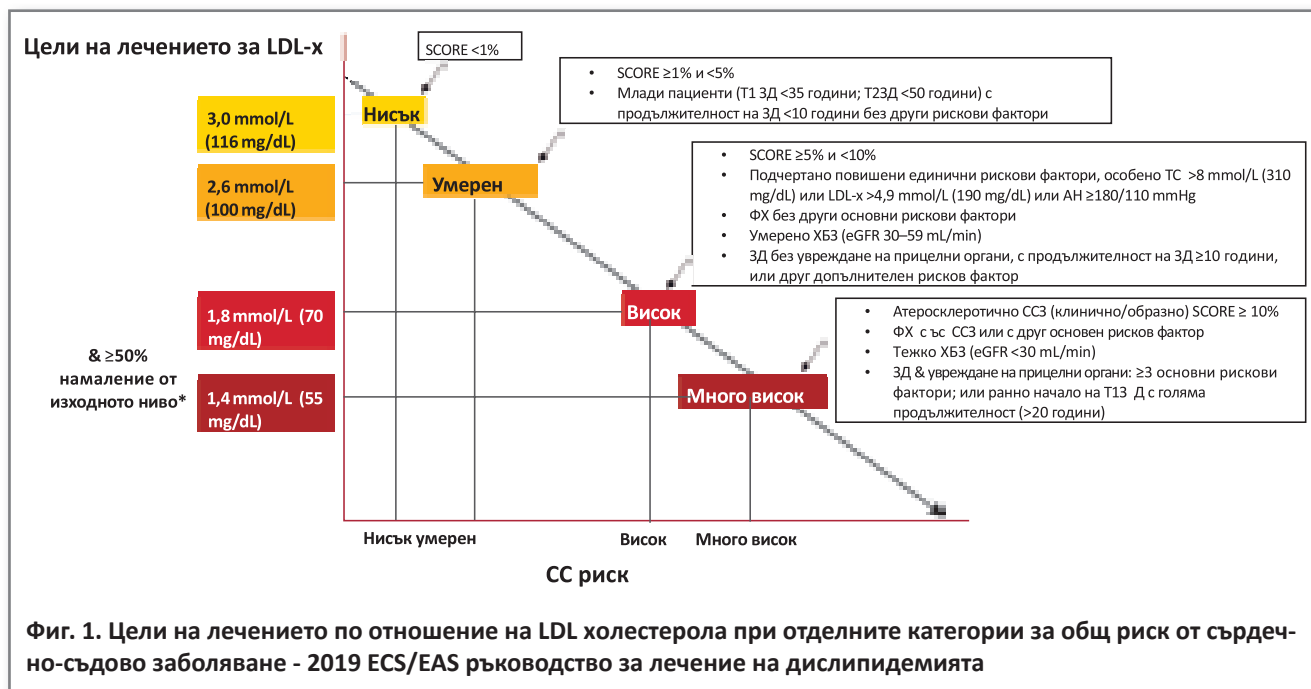
категория пациенти с атеросклеротично ССЗ, които имат втори сърдечно-съдов инцидент за период от 2 години и са на максимално поносима терапия със статин, като при тях прицелната стойност за LDL-x да е под 1.0 mmol/L (<40 mg/dL). Основание за тази препоръка са резултатите от проучването FOURIER (над 80% от участниците са с анамнеза за преживян инфаркт на миокарда), показващи, че при достигане на LDL-x ниво от 0.8 mmol/l по време на терапия с PCSK9 инхибитор (evolocumab) се наблюдава редукция на относителния риск за неблагоприятни сърдечно-съдови събития с 15%.

При висок сърдечно-съдов риск (10-годишен риск за сърдечно-съдова смърт между 5 и 10%) се препоръчва понижаване на LDL-x под 1.8 mmol/L (<70 mg/dL) и редукция с поне 50% на изходната стойност. Важно е да се отбележи значението на едновременното достигане на прицелното ниво на LDL-x според рисковата категория и редукция с над 50% на изходната стойност на LDL-x. Тази цел се постига автоматично при всички пациенти с високо изходно ниво на LDL-x, ако пациентът достигне прицелни нива <1.4 mmol/L или <1.8 mmol/L съответно за категориите много висок и висок риск. Но при пациенти с много висок ССР и първоначално ниско ниво на LDL-x (например 2.2 mmol/l) понижението на нивото на LDL-x <1.4 mmol/l не е достатъчно, тъй като е необходимо нивото на LDL-x да се намали с повече от 50% от изходната стойност или под 1.1 mmol/L. Същото се отнася и за лицата с висок ССР.

При умерен сърдечно-съдов риск (10-годишен риск за сърдечно-съдова смърт между 1 и 5%) се препоръчва понижаване на LDL-x под 2.6 mmol/L (<100 mg/dL), а при тези с нисък ССР (10-годишен риск за сърдечно-съдова смърт <1%) прицелната стойност на LDL-x остава <3 mmol/l (<116 mg/dL).

Таблица 1. Препоръчителни прицелни нива на LDL-x, според рисковите категории (2016 и 2019 ESC/EAS ръководства за лечение на дислипидемията)

Рискови категории	Прицелни нива на LDL-x	
	2016 ECS/EAS	2019 ECS/EAS
Много висок риск	<1.8 mmol/L или >50% редукция спрямо базалния LDL-x и LDL-x 1.8 -3.5 mmol/l (клас I, ниво B)	<1.4 mmol/L и >50% редукция спрямо базалния LDL-x <1.0 mmol/L при пациенти със ССЗ и повторен съдов инцидент за последните 2 години (клас I, ниво A)
Висок риск	<2.6 mmol/l или > 50% редукция спрямо базалния LDL-x и LDL-x 2.6 -5.2 mmol/l (клас I, ниво B)	<1.8 mmol/L и >50% редукция спрямо базалния LDL-x (клас I, ниво A)
Умерен риск	<3.0 mmol/L (клас IIa, ниво C)	<2.6 mmol/L (клас IIa, ниво A)
Нисък риск	<3.0 mmol/L (клас IIa, ниво C)	<3.0 mmol/L (клас IIb, ниво A)



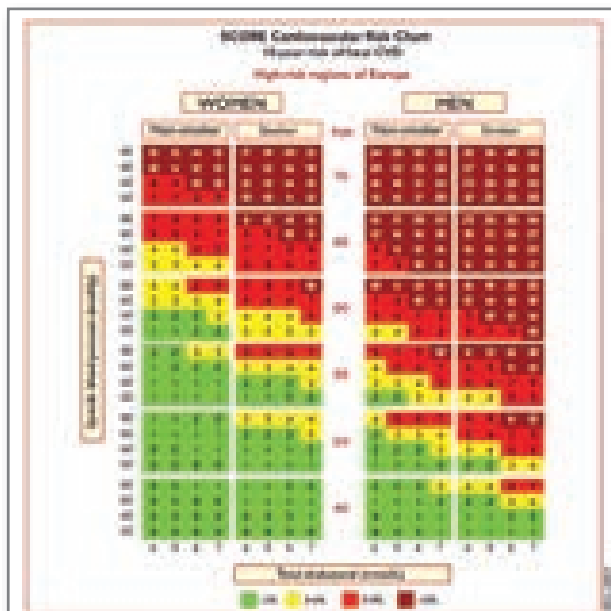
Ново в 2019 ESC/EAS ръководство за поведение при дислипидемия при оценка на категориите сърдечно-съдов риск (ССР)

На фиг. 1 са представени в обобщен вид целите на лечението по отношение на LDL-х при отделните категории сърдечно-съдов риск съгласно новите препоръки за поведение при дислипидемия. В категорията *много висок ССЗ* се включват пациентите с установено ССЗ, клинично документирано или доказано с визуализиращите диагностични методи. Документираното ССЗ включва предхождащ миокарден инфаркт, остър коронарен синдром, коронарна реваскуларизация (PCI, CABG, перкутанна коронарна интервенция, коронарна артериална байпас хирургия) и други артериални реваскуларизационни процедури като периферно-съдова реконструктивна хирургия, каротидна ендартеректомия или стентирание, инсулт и транзиторна исхемична атака, периферна артериална болест. Категорично документирано ССЗ може да бъде установено и с образно изследване като сигнификантна плака при коронарна ангиография или КТ ангиография (със засягане на поне две основни епикардни артерии, имащи стеноза >50%) или при каротидна ехография. Към категорията с много висок риск спадат също пациентите със ЗД тип 2 и увреждане на целевите органи или с най-малко три основни рискови фактора, или тези със ЗД тип 1 с ранно начало и с продължителност над 20 години; пациентите с тежко хронично бъбречно засягане ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$); лицата с изчислен 10-годишен риск за фатално ССЗ по SCORE $\geq 10\%$. Новост е прибавянето към тази категория на пациентите с фамилна хиперхолестеролемия с установено атеросклеротично ССЗ или друг основен рисков фактор.

Към *категорията с висок ССР* се включват следните пациенти: със значимо повишен самостоятелен рисков фактор; с фамилна хиперхолестеролемия без друг голям рисков фактор; със ЗД без таргетна органна увреда; със ЗД с давност > 10 години или придружен с други рискови фактори; с умерено по тежест хронично бъбречно заболяване (GFR 30-59 ml/min/ 1.73 m²); изчислен SCORE ≥ 5% и < 10% за 10-годишен риск за фатално ССЗ. Към *категорията умерен риск* се включват следните индивиди: млади пациенти със ЗД тип 1 под 35 г.; пациенти със ЗД тип 2 под 50 години и с давност на ЗД < 10 г., изчислен SCORE ≥ 1% и < 5% за 10-годишен риск от фатално ССЗ. В *категорията нисък ССР* се включват лицата с изчислен SCORE < 1% за 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово заболяване.

Европейското кардиологично дружество потвърждава водещото място на SCORE системата (Systematic Coronary Risk Evaluation) в оценка на общия сърдечно-съдов риск. Тази системата улеснява оценката на риска за поява на първи фатален сърдечно-съдов инцидент (миокарден инфаркт, инсулт, периферна оклузия, включително внезапна сърдечна смърт) при пациенти без клинично установено заболяване. Данните от неинвазивните и инвазивни изследвания за наличие на атеросклеротично заболяване, доказателствата за преживян сърдечно-съдов инцидент или наличие на ИБС еквивалент (захарен диабет, бъбречна недостатъчност) поставят пациентите автоматично в групата на много висок риск за бъдещи инциденти и няма нужда от определяне на риска по SCORE. Новост в предложените SCORE сърдечно-съдови рискови диаграми според 2019 ESC/EAS ръководство е разширението на възрастта от 65 до 70 години и включената

връзка между възрастта и останалите рискови фактори, като по този начин се намалява надценяването на риска при тези лица (фиг. 2). Премахната е графата със стойност на общия холестерол от 8 mmol/l, тъй като тези пациенти автоматично попадат в категорията с висок риск. При оценката на риска е необходимо същевременно отчитане и на редица фактори, невлизащи рутинно в общата оценка, които могат да модифицират риска за ССЗ като социална депривация, заседнал начин на живот, затлъстяване и/или централен тип затлъстяване, психосоциален стрес, фамилна анамнеза за ранна ИБС (мъже <65 години, жени <60 години), хронични имуномедирирани възпалителни заболявания, сериозни психични разстройства, лечение на ХИВ, ЛК хипертрофия, предсърдно мъждене, сънна апнея, ХБН. За първи път се прибавя и неалкохолната стеатозна болест. (8)



Фиг. 2. SCORE сърдечно-съдова рискова диаграма за оценка на 10-годишния риск за фатално ССЗ, приложима за високорисковите райони на Европа, включително България

Новост в 2019 ECS/EAS препоръки за поведение при дислипидемия е преоценката на ролята на неинвазивните изобразителни методи за модифициране на общия риск за ССЗ при асимптомни индивиди с нисък или умерен риск. Докато в предишното 2016 ръководство се препоръчваше данните за атеросклеротичните плаки на каротидните артерии да бъдат приемани като модификатор на риска (клас препоръки IIb), то в новите препоръки при данни за атеросклеротични плаки от ултразвуковото изследване на каротидните или бедрените артерии въпреки ниския или умерен ССР по SCORE пациентът трябва да бъде категоризиран като с висок ССР (клас препоръки IIa, ниво на до-

казателство В). Изследването на коронарния артериален калций (САС) с КТ при безсимптомни индивиди с нисък или умерен риск (клас препоръки IIa) се приема за модификатор на ССР, по-силен от наличието на атеросклеротична плака в периферните артерии. Докато в предишните 2016 препоръки индивидите с индекс на Агатсон > 400 бяха причислявани към категорията с по-висок ССР, то според новите такива лица с нисък или умерен ССР (SCORE) и индекс на Агатсон > 100 могат да се включват в категорията висок ССР (клас препоръки IIa, ниво на доказателство В) (9, 10, 11). Други новости в 2019 ECS/EAS препоръки за поведение при дислипидемия се отбелязват по отношение на *липопротеин (a)*. Lp (a) се счита за независим рисков фактор за ранна ИБС. В новото ръководство се препоръчва изследване на Lp (a) поне веднъж при всички възрастни с оглед откриване на индивидите с висок Lp (a) над 180 mg/dl (430 nmol/l). Резултатите от едно от последните проучвания показват, че рискът за ССЗ при индивиди с повишен Lp (a) над 180 mg/dl (430 nmol) е подобен на този на индивидите с хетерозиготна ФХ. (12) В допълнение, понастоящем възможностите за лечение на високите Lp (a) са ограничени до приложението на PCSK9 инхибитори, които могат да намалят нивата му с 25-30%, с или без придружаваща терапия със статини. Докато в предишните препоръки за поведение при дислипидемия (2016 г.) оценката на аров се препоръчва като алтернативен маркер на риска главно при пациенти с високи триглицериди, то в новите изследването на нивото на аров се реферира както при пациенти с хипертриглицеридемия, така и при тези с диабет, затлъстяване, метаболитен синдром или с ниско ниво на LDL-х. (13)

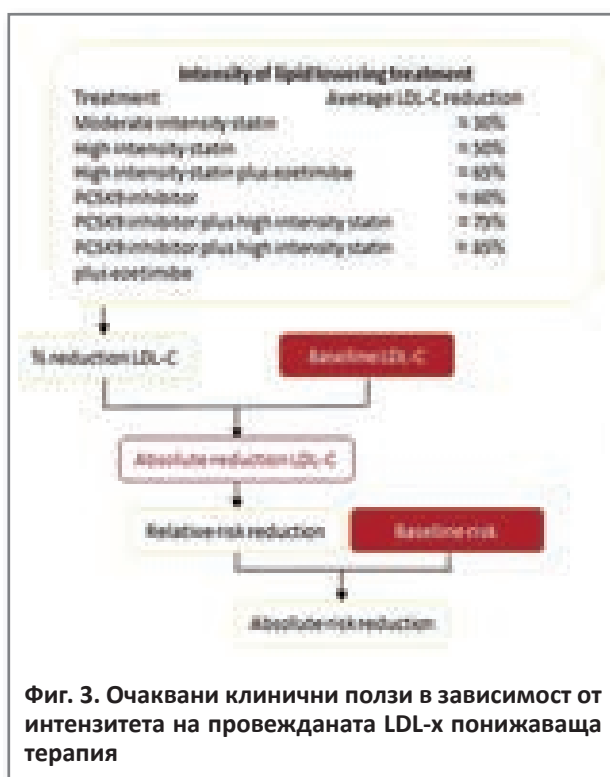
Ново в стратегиите за интервенция и фармакологично понижение на LDL-холестерола в 2019 ESC/EAS препоръки за поведение при дислипидемия

Новост в настоящите препоръки е изчезването на разликите в стратегиите за интервенция при първична и вторична профилактика на ССЗ – при еднакво ниво на риска се препоръчват едни и същи прицелни нива на LDL-х. Интензивният контрол на рисковите фактори при пациентите без документирано атеросклеротично ССЗ заема съществено място в първичната профилактика, но данните от редица проучвания показват ползата от по-ниски прицелни стойности на LDL-х при наличие на множество рискови фактори и обсъждане на нуждата от медикаментозна терапия според нивото на риска с оглед предотвратяването на сърдечно-съдови събития. Новост в препоръките за поведение при дислипидемия е *фокусът върху комбинираната терапия*. За постигане на по-ниските прицелни стойности на LDL-х при пациенти с много висок и висок риск се подчертава важността на комбинираното лечение, първо с езетимиб, а след това и с PCSK9 инхибитор. При пациенти с ОКС трябва да се обмисли добавяне на PCSK9 инхибитор рано след събитието (ако е възможно - по време на хоспитализация). При тези пациенти, ако целта на LDL-х не бъде постигната след 4-6 седмици въпреки максимално поносимата терапия със статини и езетимиб, се препоръчва добавянето на PCSK9 инхибитор. (14)

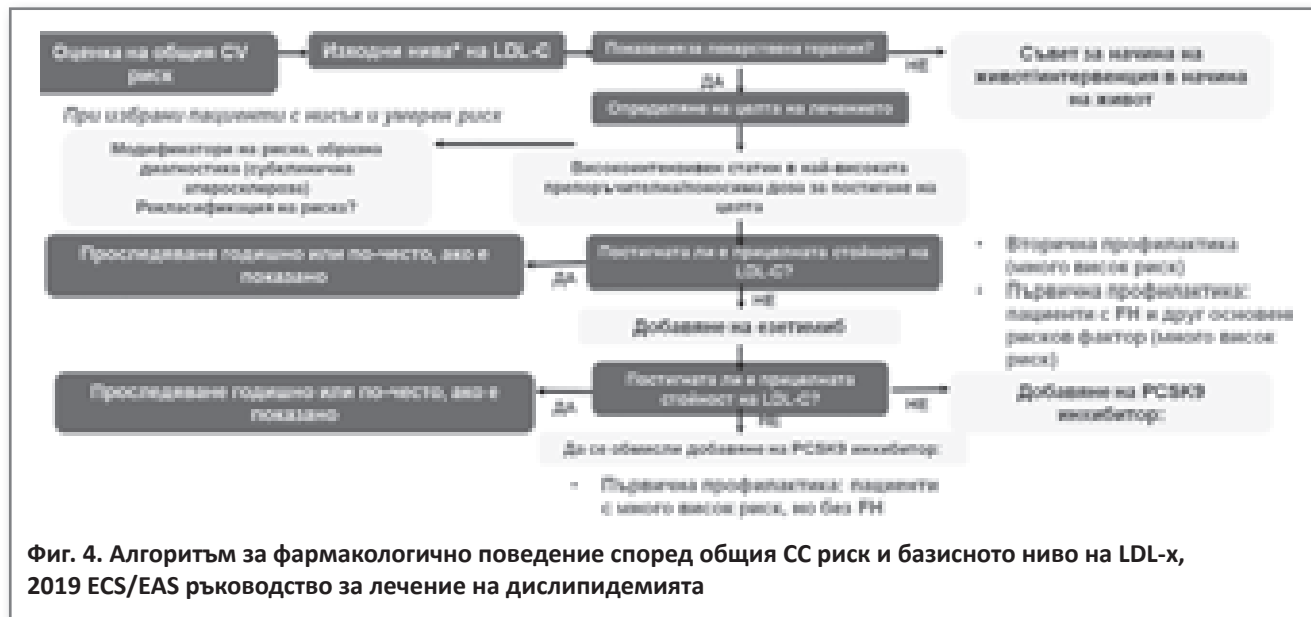
Таблица 2. Стратегии за интервенция като функция на общия сърдечно-съдов риск и нелекуваните стойности на LDL холестерол

		Нелекувани стойности на LDL-х					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 до <1.8 mmol/L (55 до <70 mg/dL)	1.8 до <2.6 mmol/L (70 до <100 mg/dL)	2.6 до <3.5 mmol/L (100 до <118 mg/dL)	3.5 до <4.9 mmol/L (118 до <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Първична профилактика	ОБЩ CV RISK (SCORE %)						
	НИЗЪК RISK ≤1	Следва да се наблюдава	Следва да се наблюдава	Следва да се наблюдава	Следва да се наблюдава	Интервенция в начина на живот, обикновено добавяне на лекарства, ако не се контролира	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция
	УМЕРЕН RISK ≥1 до <6	Следва да се наблюдава	Следва да се наблюдава	Следва да се наблюдава	Интервенция в начина на живот, обикновено добавяне на лекарства, ако не се контролира	Интервенция в начина на живот, обикновено добавяне на лекарства, ако не се контролира	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция
	ВИСОК RISK ≥6 до <10	Следва да се наблюдава	Следва да се наблюдава	Интервенция в начина на живот, обикновено добавяне на лекарства, ако не се контролира	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция
	МНОГО ВИСОК RISK (понад един съпътстващ фактор)	Следва да се наблюдава	Интервенция в начина на живот, обикновено добавяне на лекарства, ако не се контролира	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция
Вторична профилактика	МНОГО ВИСОК RISK	Интервенция в начина на живот, обикновено добавяне на лекарства, ако не се контролира	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция	Интервенция в начина на живот и съпътстваща лекарствена интервенция

Както във всички предишни ръководства за лечение на дислипидемията, новите препоръки включват активно убеждение на пациентите за промяна в начина на живот и обсъждане на необходимостта от медикаментозна терапия за първична профилактика в зависимост от нивото на ССР по SCORE и изходното ниво на LDL-C (таблица 2). Статините са първа линия препарати в медикаментозната терапия и в настоящите насоки за лечение на дислипидемията. За постигане на прицелните цели на терапията в зависимост от нивото на ССР се препоръчва пациентите да бъдат лекувани с високоинтензивни статини в максимално поносима доза. Те включват аторвастатин в доза 40–80 mg/ден и розувастатин в доза 20–40 mg/ден. Ако с монотерапия със статини в максимално поносима доза не е възможно да се постигнат прицелните нива на LDL-х, посочени в препоръките, е необходимо да се използва комбинирана терапия със статини и езетимиб. В случай че прицелните нива на LDL-х не могат да бъдат постигнати отново, тогава е показана комбинацията от статин, езетимиб и PCSK9 инхибитор. На фиг. 3 са показани данните за очакваното намаление на LDL холестерола в зависимост от интензитета на LDL-х понижаваща терапия. Те сочат, че назначаването на статинова терапия с умерена интензивност води до 30% намаление на нивото на LDL-х, а комбинацията езетимиб и PCSK9 инхибитор на фона на високоинтензивна терапия със статини допуска понижение на изходното ниво на LDL-х с 85%. Тези данни ни позволяват да



Фиг. 3. Очаквани клинични ползи в зависимост от интензитета на провежданата LDL-х понижаваща терапия



изчислим очакваните клинични ползи от понижаването на LDL-x, които зависят от началното ниво на LDL-x, първоначално оценения ССР, интензивността на липидопонижаващата терапия и очакваното абсолютно постигнато понижение на LDL-x. Необходимо е да се избере най-подходящият режим на интензивност на терапията, с който може да се постигне прицелното ниво на LDL-x, определено в съответствие със степента на сърдечно-съдов риск. В 2019 ESC/EAS препоръки за поведение при дислипидемия е представен алгоритъм за фармакологично понижаване на LDL-x, който може да подпомага лекарите в ежедневната клинична практика при определяне на интензивността на антилипемичната терапия според категорията сърдечно-съдов риск (фиг. 4).

Друга новост в настоящите препоръки за лечение на дислипидемията е обсъждането на добавяне на омега-3 ненаситени мазнини (icosapent ethyl 2 x 2g/дн.) към терапията със статини при пациенти с висок риск и хипертриглицеридемия - нива на Тг между 1.5 и 5.6 mmol/L (ниво на доказателство IIa, клас B). Тази препоръка се базира на резултатите от проучването REDUCE-IT (15). Лечението със статини трябва да е първи избор за намаляване на СС риск при високорискови индивиди с хипертриглицеридемия - ТГ >2.3 mmol/L (200 mg/dL). За първична профилактика при пациенти с постигнат прицелен LDL-x и Тг >2.3 mmol/L (200 mg/dL) може да се обсъжда комбинирана терапия със статин и fibrate или bezafibrate.

2019 ESC/EAS препоръки за лечение на дислипидемия при пациенти с диабет

Според новото ръководство определянето на риска (много висок, висок или умерен) при пациентите с диабет зависи от наличието или не на таргетно органно увреждане, възрастта на пациента и давността на за-

боляването (фиг. 1). Преди него всички пациенти с диабет са класифицирани в категориите с висок и много висок риск. При пациентите със 3Д тип 2 и много висок или висок риск се препоръчва намаление с поне 50% на изходните стойности на LDL-x и прицелен LDL-x <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) или <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) съответно. Ако целите за LDL-x не са постигнати, преди започване на комбинираното лечение със статин и езетемид е необходимо да се обсъди интензифициране на статиновата терапия. Статини се препоръчват и при пациентите със 3Д тип 1, които са с висок или много висок риск. Терапия със статини не се препоръчва при жени в детородна възраст, които обсъждат бременност или не използват адекватна контрацепция. Статини могат да се обсъждат и при пациенти със 3Д тип 1, които са на възраст под 30 години с таргетна органна увреда и/или LDL-x >2.5 mmol/L (100 mg/dL) за продължителна терапия до планиране на бременност. Статините не са показани по време на бременност поради тератогенни ефекти върху развитието на плода и трябва да се избягват при всички жени, които планират бременност.

2019 ESC/EAS препоръки за лечение на дислипидемия при пациенти с ОКС

Нова и съществено важна препоръка за лечението на дислипидемията при пациенти с ОКС е ранното назначаване на PCSK9 инхибитор в случаите, при които не са постигнати целите за LDL-x въпреки провежданата терапия с максимално толерирана висока доза статин и езетемид (още по време на хоспитализацията) (клас I a, ниво C). При всички пациенти с ОКС без противопоказания и сигурна анамнеза за нетолерантност се препоръчва да се стартира и продължи с висока доза статин, независимо от стойността на изходния LDL-x. Липидните нива трябва да се преоценят 4-6 седмици

след ОКС с оглед дали е постигнато намаление с поне 50% от изходния LDL-х и прицелния LDL-х <1.4 mmol/L (<55 mg/dL), както и да се направи оценка на безопасността и адаптацията към дозата на статина. В случай на недостигнато прицелно ниво на фона на максимално толерирана доза статин се препоръчва комбинация с езетемид. Ако не се постигнат целите за LDL-х след 4-6 седмици на фона на максимално толерирана доза статин и езетемид, се препоръчва прибавяне на PCSK9 инхибитор. При пациенти с ОКС и потвърдена статина нетолерантност или контраиндикации може да се обсъди терапия с езетемид. (16, 17)

2019 ESC/EAS препоръки за лечение на дислипидемията при възрастни пациенти

За вторична профилактика при пациенти над 65 години насоките са същите, както и за пациентите под 65 години. За първична профилактика лечението със статини се препоръчва според нивото на риска за възрастовата категория между 65-75 години. При пациентите на възраст над 75 години терапия със статин може да се започне при наличие на висок или много висок риск. При наличие на ХБЗ лечението със статини трябва да започне с ниска доза, която да се титрира според поносимостта до постигане на прицелните стойности на ЛДЛ холестерол.

2019 ESC/EAS препоръки за лечение на дислипидемия при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия (ФХ)

В 2019 ESC/EAS ръководство за лечение на дислипидемията се препоръчва пациентите с ФХ, установено ССЗ и друг голям рисков фактор да бъдат класифицирани в категорията много висок риск, а тези с ФХ без установено ССЗ и друг голям рисков фактор - в категорията висок риск (клас I, ниво C). При пациентите с ФХ и много висок риск в случай на недостигане на прицелните нива на LDL-х (<1.4 mmol/L и редукция поне 50% на изходния LDL-х) на фона на максимално толерирана доза статин и/или комбинация с езетемид се препоръчва допълнително лечение с PCSK9 инхибитор.

В заключение, ключовата стратегия на 2019 ESC/EAS ръководство за лечение на дислипидемията е „Lower is better“. Проучванията показват, че колкото по-нисък е LDL-холестеролът, толкова по-нисък е рискът за пациентите. Абсолютната редукция на LDL-х има клинична полза. Понижаването му с високоинтензивна статина терапия, комбинирана с езетимиб и PCSK9 инхибитор до нива под 1.4 mmol/L, е безопасно и ефективно. Интензитетът на понижаване на LDL-холестерола трябва да се основава на риска, независимо от причините за риска (напр. първична или вторична профилактика, диабет или хронично бъбречно заболяване) и изходното ниво на LDL-холестерола.

Библиография:

1. Mach F, Baigent C, Catapano A et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1):111-188.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39):2999-3058.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-1722.
4. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017; 390(10106):1962-1971.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2097-2107.
6. Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1289-97.
7. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137(15):1571-1582.
8. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2):99-114.
9. Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(15):1600-7.
10. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012; 220(1):128-33.
11. Mortensen MB, Falk E, Li D et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(2 Pt 1):221-230.
12. Burgess S, Ference BA, Staley JR et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(7):619-627.
13. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006; 259(5):481-92.
14. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2097-2107.
15. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol*. 2017; 40(3):138-148.
16. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies for Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2016; 164(9):600-7.
17. Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol*. 2017; 227:644-649.

Новости в приложението на директните орални антикоагуланти при кардиоверзио и катетърна аблация на предсърдно мъждене

М. Стоянов

Клиника по кардиология, Отделение по електрофизиология, НКБ, София

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честото ритмично нарушение в практиката на всеки лекар. Прогнозите за следващите 20-30 години са, че се очаква пандемия от пациенти с това заболяване. Лечебните стратегии са две основни – медикаментозна и немедикаментозна. Към немедикаментозните способи на лечение на ПМ се отнасят кардиоверзията и катетърната аблация. Общото при тях е високият тромбоемболичен риск, който може да бъде сведен до минимум чрез използването на орални антикоагуланти. Широкото навлизане на т. нар. директни орални антикоагуланти (ДОАК) в ежедневната практика предоставя редица предимства, що се отнася до ефикасност и безопасност спрямо класическите медикаменти – витамин К антагонист.

Ключови думи: предсърдно мъждене, кардиоверзио, катетърна аблация, директни орални антикоагуланти, витамин К антагонисти

Updates in the usage of direct oral anticoagulants in cardioversion and catheter ablation of atrial fibrillation

M. Stoyanov

Cardiology Department, National Heart Hospital, Sofia

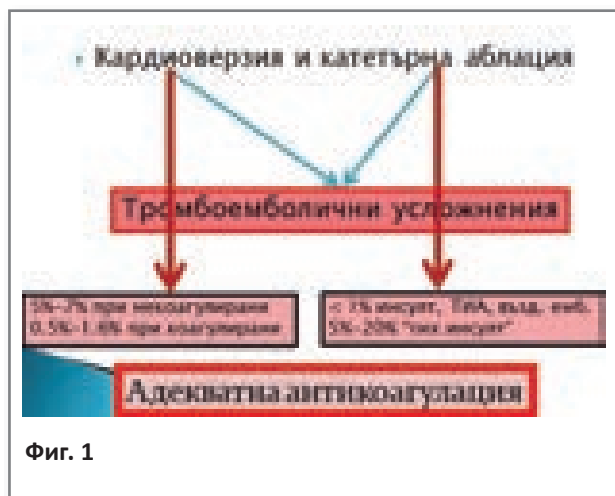
Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in doctors' everyday practice. It is estimated that in the next 20-30 years there will be a large number of patients with this disease. There are two strategies for treatment – pharmacological and non-pharmacological. Non-pharmacological strategy includes cardioversion and catheter ablation. The similarities of these two options is the high thromboembolic risk, which can be reduced by using oral anticoagulants. The broad usage of direct oral anticoagulants gives benefits such as safety and efficacy compared to vitamin K antagonists.

Keywords: atrial fibrillation; cardioversion; catheter ablation; direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists

Кардиоверзио

Кардиоверзията, независимо дали е фармакологична или електрическа, се асоциира с повишен тромбоемболичен риск, вариращ в рамките на 5 до 7% през първите 30 дни. (1, 2) Този риск е най-висок през първите 7 дни, когато са наблюдавани повече от 80% от всички инциденти, и

екстремно висок през първите 2 дни, когато се случват около 70% от всички тромбоемболични събития. (3) (фиг. 1) Това усложнение може да бъде сведено до минимум – до под 1%, чрез използването на адекватна антикоагулантна терапия преди, по време на и след кардиоверзиото. Трябва да се знае, че тромбоемболичният риск,



свързан с тази процедура, не е за подценяване при пациенти с нисък CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc скор или при тези с негативна трансезофагеална ехокардиография, защото може да се формират тромби след кардиоверзиото, което е свързано със „зашеметяването“ („stunning“) на лявото предсърдие. Това, което се знае със сигурност, е, че единственият, най-голям и сигурен рисков фактор за тромбообразуването е неадекватната антикоагулация. (4, 5)

Според последните препоръки на Европейското кардиологично дружество при пациенти с предсърдно мъждене с давност 48 часа и повече или неизвестна давност, е необходимо да се приема антикоагулант за поне три седмици преди и 4 седмици след кардиоверзиото. В противен случай се налага провеждането на трансезофагеална ехокардиография за изключване на тромбоза в лявото предсърдие. (6) Препоръката за триседмична антикоагулация преди кардиоверзиото е базирана на патофизиологични и наблюдателни данни, но не е потвърдена от проведени рандомизирани, контролирани проучвания. (5)

Въвеждането в ежедневната клинична практика на ДОАК от 2009 г. до голяма степен компенсира неудобствата, свързани с употребата на ВКА – като често мониториране и проследяване, лекарствени взаимодействия и хранителен режим, тесен терапевтичен прозорец и бавно начало на действие. Инициращите рандомизирани проучвания с ДОАК показват превъзходство или еднаквост на действието им, сравнени с warfarin, по

отношение на превенция от инсулт и системен емболизъм за сметка на еднаква честота или по-малка такава на голямото кървене. Най-голямото предимство на ДОАК е по-малката честота на интракраниална хеморагия в сравнение с пациентите на warfarin. (1, 6)

Всички неудобства, свързани с приема на ВКА, в голямата си част могат да бъдат преодоляни чрез употребата на ДОАК. Те се характеризират с бързо начало на действието си, фиксирана дозировка, не е необходимо рутинно мониториране и много по-малко са взаимодействията с различни храни и медикаменти. От особена важност се оказва бързото им начало на действие, най-вече при пациенти, нуждаещи се от кардиоверзио в ускорен порядък. (3, 4, 5) По този начин се избягва прилагането на парентерални медикаменти или отлагането на процедурата за 3-седмичен период от време. Всичко това е свързано и с по-кратък болничен престой и по-малко изразходване на финансови средства за лечение на тази популация от болни. (5)

Понастоящем ДОАК са доста широко застъпени при пациенти, подлагани на кардиоверзио. Информация за това черпим от голямото количество данни в научната литература, получени от множество ретроспективни, проспективни, наблюдателни проучвания, и данните от регистри, както и от отделни публикувани клинични случаи и малки проучвания. Такава информация има за всеки един от медикаментите, принадлежащи към тази група, с някои особености.

Що се отнася до dabigatran, първият въведен в клиничната практика медикамент от групата на ДОАК през 2009 г., няма проспективно, рандомизирано, контролирано клинично проучване при пациенти, подложени на кардиоверзио. Данни за него черпим от post hoc анализ на проучването RE-LY. Той показва, че не са налични статистически разлики по отношение на инсулт, системен емболизъм и голямо кървене при пациенти, приемащи dabigatran, подложени на кардиоверзио, сравнени с тези, които са приемали warfarin. (1, 2) Повечето пациенти са били антикоагулирани за поне 3 седмици преди кардиоверзиото, като само около 7% са приемали антикоагулант за по-малко от 3 седмици. При последните няма данни за времето от началото на антикоагулация до кардиоверзиото. (6)

Първото рандомизирано, проспективно, отворено проучване с ДОАК при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, реферирани за кардиоверзио, е X-VerT, което е проведено с медикамента rivaroxaban. (1, 2, 4, 6) То проследява ефикасността и безопасността на еднократен дневен прием на rivaroxaban в доза 20 мг или 15 мг за превенция на сърдечно-съдови събития при тази популация от болни. В проучването са включени 1504 души с неклапно предсърдно мъждене, разделени в две групи – ранно и късно кардиоверзио. Парентерален нискомолекулярен хепарин е използван само в групата на пациенти, приемащи warfarin, които са били със субтерапевтичен INR. В групата за ранно кардиоверзио е провеждана трансезофагеална ехокардиография и средното време от приема на rivaroxaban до кардиоверзиото е било един ден, като медикаментът е приеман поне 4 часа преди процедурата. (3) Пациентите са проследени за 30-дневен период, при което не са наблюдавани съществени разлики между двете групи по отношение на първичната крайна точка за ефикасност, която е комбинация от всички случаи на инсулт, транзиторни исхемични атаки, периферни емболии, миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смърт. Също така не се наблюдава статистическа разлика по отношение и на първичната крайна точка за безопасност, която е представена от всички случаи на голямо кървене. Статистическа разлика има по отношение на времето от началото на антикоагулантното лечение до кардиоверзиото, което е значимо по-малко в групата на пациентите, приемащи rivaroxaban – 22 дни, в сравнение с тези на warfarin – 30 дни, $p < 0.001$. Не се наблюдава статистическа разлика по отношение на крайните точки при пациентите в двете стратегии – на ранна и късна кардиоверзио, при пациентите, приемащи rivaroxaban. (2)

Изследването, което проучва гореописаните ефекти на друг ДОАК – apixaban, е EMANATE. То е рандомизирано, отворено, проспективно проучване, което има за цел да проследи честотата на инсулти, системен емболизъм, смърт по всички причини и честотата на хеморагичните усложнения – голямо кървене и клинично значимо не-голямо кървене при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, реферирани за кардиоверзио, които приемат apixaban или хепарин/ВКА с

давност < 48 часа от началото им. Друга цел на проучването е да се оцени безопасността на натоварващата доза на апиксабан при тази група от пациенти и също така да се определи необходимостта от провеждането на образно изследване преди кардиоверзиото. Включени са 1500 пациенти, които не са приемали антикоагулант до момента. Проучването не установява статистическа разлика по отношение на първичните крайни точки в двете групи – на apixaban и хепарин+warfarin: инсулти и системен емболизъм – при 6 пациента в групата с хепарин+warfarin и 0 в групата на apixaban; голямо кървене – отново повечето случаи са в групата на warfarin, 6 спрямо трима на apixaban. (5, 6) Това е единственото проучване до момента, което проследява болни, подложени на кардиоверзио, при които е дадена натоварваща доза – съответно 10 мг и 5 мг apixaban, минимум 2 часа преди извършване на възстановяване на синусов ритъм. В тази подгрупа не са наблюдавани случаи на инсулт, имало е само един болен с голямо кървене и един смъртен случай, резултат от перфорация на дивертикул на дебелото черво – усложнение, което не е свързано с приема на антикоагуланта. При 840 пациенти е проведено образно изследване, което е насочено към откриване на левопредсърдна тромбоза. Такава е регистрирана при около 7,2% от пациентите – 30 пациенти, приемащи apixaban, и 31 на хепарин+ВКА. При проследяване за среден период от време 37 дни $\pm$ 11 дни се установява резорбция или редукция на тромбозата при 52% от пациентите на apixaban и при 56% от групата на хепарин+ВКА. (6)

По отношение на последния медикамент от групата на ДОАК – edoxaban, също е налице проучване при пациенти, подложени на кардиоверзио – ENSURE-AF, но поради липсата на този препарат на нашия пазар няма да бъде обект на дискусия в настоящото изложение.

Аблация на предсърдно мъждене

Катетърната аблация на симптоматично предсърдното мъждене, което е рефрактерно на медикаментозно лечение с антиаритмици, става все по-популярна процедура. (7) Аблацията на ПМ, подобно на кардиоверзиото, се асоциира също с повишен тромбоемболичен риск, но и с повишен хеморагичен риск. Исхемичният риск

е различен в различните клинични проучвания и се определя на под 1% за предизвикване на инсулт, транзиторна исхемична атака или въздушна емболия. (8) Този процент нараства до 5-20%, а според някои дори и до 30%, ако се търсят и оценяват т.нар. „тихи инсулти“ (фиг. 1). За да се сведат до минимум тези усложнения, е от съществена важност антикоагулантната терапия преди, по време на и след аблацията. Редица проучвания са доказали, че непрекъснатият прием на оралните антикоагуланти при пациенти, подложени на катетърна аблация на ПМ, се асоциира със сигнификантно по-малка честота на тромбоемболични и хеморагични усложнения. (9) Разбира се, към тези важни крайни цели трябва да се добавят и по-малко изразходваните финансови средства за лечение, свързани с по-краткия болничен престой, който също е сигнификантно намален при пациентите с непрекъснат прием на орални антикоагуланти, подложени на катетърна аблация на ПМ. (10)

Има проведени рандомизирани клинични проучвания с всички медикаменти от групата на ДОАК, сравнени с класическите витамин К антагонисти, и в частност warfarin. Първичната крайна точка при всички са тромбоемболичните и хеморагични усложнения. Първите две рандомизирани изпитвания са проведени с медикамента rivaroxaban – това са VENTURE-AF и японско рандомизирано проучване от 2016 г. В тях включените пациенти са съответно 221 и 200. След това излизат резултатите от проучването RE-CIRCUIT с dabigatran, в което са включени 635 пациенти, а през 2018 г. – тези от проучването AXAFA-AFNET 5 с apixaban, проведено с най-много пациенти – 674. Има и изпитване с четвъртия медикамент от тази група – edoxaban - ELIMINATE-AF, с включени общо 560 пациенти.

Най-важното от тези проучвания е, че както и при обсервационите изследвания, така и при рандомизираните, се наблюдава сигнификантно по-малка честота на голямо кървене в групата на приемащи ДОАК, сравнени с warfarin. Също така подгрупови анализи показват, че е налице сигнификантно по-нисък риск от голямо кървене в групата на ДОАК в сравнение с витамин К антагонистите. (9) По отношение на ефикасността е установено, че не се наблюдава сигнификантна разлика в честотата на исхемичните инциденти в

двете групи пациенти. По отношение на вторичните крайни точки – всеки вид кървене, отново не се намира статистическа разлика в честотата на кървене по всички причини в двете групи пациенти. Не се наблюдава и значима разлика между двете групи, що се отнася и до честота на т.нар. малко кървене. Интересно е да се споме-не, че тази тенденция по отношение на първичните и вторични крайни цели е налице не само при пациенти, подложени на катетърна аблация за ПМ, но и при всички останали пациенти, приемащи орални антикоагуланти, които по една или друга причина са подложени на катетърна аблация – било то за лечение на сложна или проста аритмия. (11)

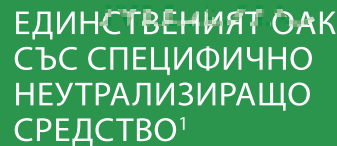
Това, което трябва да се изтъкне, е, че в проучването AXAFA-AFNET 5, освен че са включени най-голям брой пациенти в сравнение с всички останали подобни проучвания, също така са включени и най-голям процент пациенти с непароксизмално ПМ – 42%. AXAFA-AFNET 5 е първото изпитване, което сравнява конгнитивната функция след проведена катетърна аблация на ПМ и са проследени част от болните с ЯМР на главен мозък с цел търсене на „тихи инсулти“. (12)

Обобщение

От представения анализ може да се обобщи, че медикаментите, принадлежащи към групата на ДОАК, са толкова ефикасни и безопасни при пациенти, подложени на кардиоверзио или катетърна аблация на ПМ, колкото и при тези, които приемат витамин К антагонистите. Последните данни от проведени фармакокинетични и фармакодинамични изследвания и проучвания сочат, че може да се използва натоварваща доза от медикаментите от групата на ДОАК преди извършване на кардиоверзио. Тази хипотеза засега е тествана само при един от медикаментите от групата на ДОАК – apixaban, в рандомизираното проучване EMANATE. Необходимо е провеждането на допълнителни проучвания за усложненията, тяхното лечение и профилактика при пациенти, подложени на катетърна аблация на ПМ, особено що се отнася до т.нар. „тихи инсулти“. ДОАК са с добър профил на ефикасност и безопасност, но също така и намаляват разходите за лечение, което се асоциира със сигнификантно по-малкия болничен престой при пациентите, приемащи тези медикаменти.

Библиография:

1. Bjerkelund C.J. and Orning O.M. „The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation”. Am J Cardiol.,1969; 23: 208–216.
2. Weinberg D.M. and Mancini J. „Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation”. Am J Cardiol.,1989; 63: 745–746.
3. Palomaki A., Mustonen P., Hartikainen J.E. and al., „Strokes after cardioversion of atrial fibrillation - the FibStroke study”. Int J Cardiol., 2016; 203: 269–273.
4. Black I.W., Fatkin D., Sagar K.B. and al. „Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study”. Circulation, 1994; 89: 2509–2513.
5. Warden A.Br., MacKay J., Jafari M. and al., „Use of direct oral anticoagulants among patients undergoing cardioversion: the importance of timing before cardioversion”. J Am Heart Assoc, 2018; 7:1-14.
6. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. and al. „The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation”. European Heart Journal, 2018; 39:1330-1393.
7. Cappato R., Calkins H., Chen SA, et al. „Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation”. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010; 3: 32-38.
8. Oral H, Chugh S. A, Ozaydin M, et al. „Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation”. Circulation, 2006; 114:759-765.
9. Ge Zh., Faggioni M., Baber Us. et al. „Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis”. Cardiovascular Therapeutics, 2018; 36:1-10.
10. Shalganov T., Stoyanov M. and Kunev B. „Impact of heparin bridging on the length of the hospital stay of orally anticoagulated patients treated with catheter ablation of orally anticoagulated patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation and atrial flutter for atrial fibrillation and atrial flutter”. Bulg Card, 2019; issue 4: 24-30.
11. T., Stoyanov M., Kunev B. et al. „Catheter ablation during uninterrupted oral anticoagulation – single bulgarian center experience”. Bulg Card, 2018; issue 4: 12-18.
12. Rirchhof P., Hauesler K., Blank B. et al. „Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation.” European Heart Journal, 2018; 39: 2942-2955.



PRADAXA®

Доказано неутрализиране
на антикоагулацията за
допълнително ниво на
безопасност¹

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Praxbind®
idarucizumab

Затваряне на цикъла

C-BG-100171

Белодробна хипертония – новости от Шестия световен симпозиум в Ница

Е. Димитрова

Национална кардиологична болница, София

Белодробната хипертония се характеризира с повишено средно налягане в белодробната артерия в резултат на загуба и обструктивно ремоделиране на белодробното съдово русло. Тя може да се установи при множество заболявания. В настоящия обзор са разгледани новостите, касаещи хемодинамичната дефиниция, класификацията, препоръките за скрининг и рисковата стратификация, предложени на Шестия световен симпозиум по белодробна хипертония, който се проведе през 2018 г. в Ница, Франция.

Ключови думи: белодробна хипертония, хемодинамична дефиниция, класификация, скрининг, рискова стратификация

Pulmonary hypertension – what's new from the 6th World symposium in Nice

E. Dimitrova

National Heart Hospital, Sofia

Pulmonary hypertension is characterised by increased mean pulmonary artery pressure as a result of loss and obstructive remodelling of the pulmonary vasculature. It can be found in multiple clinical conditions. The present review summarises the novelties regarding the haemodynamic definition, classification, recommendations for screening and risk stratification proposed at the 6th World symposium on pulmonary hypertension held in 2018 in Nice, France.

Keywords: pulmonary hypertension, haemodynamic definition, classification, screening, risk stratification

Белодробната хипертония (БХ) включва група от различни нозологични единици, при които загубата и обструктивното ремоделиране на белодробното съдово русло води до прогресивно увеличаване на белодробното съдово съпротивление (БСС) и налягането в белодробната артерия (НБА) с последващо развитие на деснокамерна недостатъчност и смърт. През 2018 г. в Ница, Франция се проведе Шестият световен симпозиум по белодробна хипертония, където бяха обсъдени научните постижения в областта и насоките за бъдещо развитие, които се очаква да залегнат и в препоръките на кардиологичните дружества. (1) В настоящото изложение ще бъдат разгледани новостите, касаещи хемодинамичната дефиниция, клиничната класифи-

кация, препоръките за скрининг и рисковата стратификация при БХ.

Нова хемодинамична дефиниция на белодробната хипертония

Една от най-важните и дискусативни препоръки от Шестия световен симпозиум по БХ е да се преразгледа хемодинамичната дефиниция на БХ. (1) Актуалната към момента дефиниция, приета на Първия световен симпозиум по БХ в Женева през 1973 г., сочи за горна граница на нормата средно налягане в белодробната артерия 25 mmHg, измерено чрез дясна сърдечна катетеризация (ДСК) в покой в легнало положение. (2) Приемането на тази горна граница дава възможност на лекарите да разграничат случаите на първична БАХ от

другите форми на БХ (най-често свързани с белодробна патология), характеризиращи се с по-ниско средно НБА, и поне отчасти предотвратява свръхдиагностицирането и свръхлечението през следващите години. (3) Колко е горната граница на нормата на НБА, дава отговор един анализ на Kovacs и съавтори от 2009 г., в който са анализирани данните от ДСК на 1187 здрави доброволци - установява се средно НБА в покой е $14,0 \pm 3,3$ mmHg, като тази стойност не зависи от пола и етническата принадлежност и се влияе слабо от възрастта и положението на тялото. (4) Две стандартни отклонения предполагат, че средно налягане в белодробната артерия > 20 mmHg е над горната граница на нормата (т.е. над 97,5 персентил). (3) За разграничаване на случаите, дължащи се на белодробно съдово засягане, от тези, свързани с увеличаване на сърдечния дебит, покачване на пулмокапилярното налягане (ПКН) при левостранни сърдечни заболявания и хипервискозитет, в дефиницията на прекапилярната БХ трябва да се включи и белодробно съдово съпротивление ≥ 3 WU (240 dyn.sec/cm). (5) БСС се изчислява като средно налягане в белодробната артерия (пулмокапилярно налягане)/сърдечен дебит. Новите хемодинамични дефиниции на различните групи БХ са представени в таблица 1.

Таблица 1. Актуализирани хемодинамични дефиниции на различните групи БХ (3). НБА = налягане в белодробната артерия. ПКН = пулмокапилярно налягане, БСС = белодробно съдово съпротивление. * = за клиничните групи.

Виж „Актуализирана клинична класификация на БХ“.

Дефиниции	Характеристики	Клинични групи*
Прекапилярна БХ	Средно НБА > 20 mmHg ПКН ≤ 15 mmHg БСС ≥ 3 WU	1, 3, 4 и 5
Изолирана посткапилярна БХ	Средно НБА > 20 mmHg ПКН > 15 mmHg БСС < 3 WU	2 и 5
Комбинирана пре- и посткапилярна БХ	Средно НБА > 20 mmHg ПКН > 15 mmHg БСС ≥ 3 WU	2 и 5

Групата с белодробно съдово засягане и „гранична“ БХ (средно НБА 21-24 mmHg) е с повишен риск за прогресия на заболяването до изявена БАХ и с по-лоша дългосрочна прогноза. (5, 6) Тези пациенти обаче са

изключени от проучванията за БАХ и не се знае дали биха имали полза от утвърдената в практиката специфична терапия. Затова на този етап промяната в хемодинамичната дефиниция на БХ не означава те да бъдат лекувани със специфична терапия, а по-скоро подчертава необходимостта от стриктното им проследяване и от провеждането на допълнителни проспективни проучвания, които да отговорят на този въпрос. (3)

Актуализирана клинична класификация на белодробната хипертония

Целта на клиничната класификация на БХ е да категоризира клиничните състояния, характеризиращи се с повишено налягане в белодробната артерия, на базата на сходни патофизиологични механизми, клинична картина, хемодинамични характеристики и терапевтично поведение. По-долу е представена актуализираната клинична класификация на БХ.

1. Белодробна артериална хипертония (БАХ)

- 1.1. Идиопатична БАХ
- 1.2. Наследствена БАХ
- 1.3. Индуцирана от лекарства и токсини БАХ
- 1.4. БАХ, асоциирана с:
 - 1.4.1. съединително-тъканни болести
 - 1.4.2. HIV-инфекция
 - 1.4.3. портална хипертония
 - 1.4.4. вродени сърдечни пороци
 - 1.4.5. шистозомиаза
- 1.5. БАХ с дългосрочен отговор към терапия с калциеви антагонисти
- 1.6. БАХ с данни за венозно/капилярно засягане (белодробна венооклузивна болест/белодробна капилярна хемангиоматоза)

1.7. Персистираща БХ на новороденото

2. БХ, дължаща се на болести на лявото сърце

- 2.1. БХ, дължаща се на сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване
- 2.2. БХ, дължаща се на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
- 2.3. Клапни сърдечни заболявания
- 2.4. Вродени/придобити сърдечни заболявания, водещи до посткапилярна БХ

3. БХ, дължаща се на белодробни заболявания и/или хипоксия

- 3.1. Обструктивни белодробни заболявания
- 3.2. Рестриктивни белодробни заболявания
- 3.3. Други белодробни заболявания със смесен обструктивен/рестриктивен модел
- 3.4. Хипоксия без белодробно заболяване
- 3.5. Белодробни заболявания на развитието

4. БХ, дължаща се на белодробна артериална обструкция

4.1. Хронична тромбоемболична БХ

4.2. Други белодробни артериални обструкции

5. БХ с неясни и/или многофакторни механизми

Група 1.3 (индуцирана от лекарства и токсини БАХ) е опростена, като лекарствата, изискващи специално внимание поради връзката си с развитието на БАХ, вече са разделени само в две групи (таблица 2). За „сигурна връзка“ се говори при наличието на данни за епидемии на заболяването, епидемиологични проучвания случай-контрола и големи многоцентрови серии. „Възможна връзка“ се предполага при много серии от случаи или случаи с лекарства със сходен механизъм на действие. (3)

Таблица 2. Актуализирана класификация на медикаментите и токсините, свързани с развитието на БАХ (3)

Сигурна връзка	Възможна връзка
аминорекс, фенфлурамин, дексфенфлурамин, бенфлуорекс, метамфетамини, дасатиниб, токсично рапично масло	кокаин, фенилпропаноламин, Л-триптофан, жълт кантарион, амфетамини, интерферон α и β , алкилиращи средства, босутиниб, директно действащи антивирусни средства срещу HCV, лефлуномид, индирубин (китайска билка Qing-Dai)

В рамките на група 1 БХ се въвежда нова подгрупа - 1.5. БАХ с дългосрочен отговор към терапия с калциеви антагонисти (КА). Въпреки че ремоделирането на малките белодробни артерии е основната патологична находка при БАХ, вазоконстрикцията също играе водеща роля в патофизиологията на заболяването, особено при вазореактивни пациенти. Има данни, които категорично сочат, че пациентите с положителен вазореактивен тест имат значително подобрена преживяемост при дългосрочна терапия с КА. (7) Изследването на белодробната вазореактивност за идентифициране на пациентите, подходящи за лечение с КА, се препоръчва само при тези с идиопатична, наследствена и индуцирана от лекарства БАХ. Критериите за положителен вазореактивен тест са спад на средното НБА ≥ 10 mmHg и достигане на абсолютна стойност ≤ 40 mmHg при увеличен или непроменен сърдечен дебит. За провеждането му се препоръчва използване на краткодействащ вазодилатор като

азотен оксид, епопростенол, аденозин или инхалаторен илопрост. Дългосрочен отговор към терапията се дефинира като клинично подобрение (функционален клас по New York Heart Association I или II) и трайно хемодинамично подобрение след поне 1 година терапия само с КА. (8) Натрупват се все повече данни от различни проучвания включително генетични, че вазореактивната БАХ не е по-ранен стадий на заболяването, което беше една от старите хипотези, а по-скоро различно заболяване с по-бавна спонтанна еволюция, по-добра прогноза, различна патофизиология и лечение. (9, 10)

Актуализирани препоръки за скрининг

Известно е, че прогнозата при БАХ е значително по-лоша при напреднало заболяване. (11) От друга страна, специфичната терапия забавя прогресията на болестта и ранното ѝ започване подобрява дългосрочната прогноза. (12, 13) Ето защо при пациенти, изложени на повишен риск за развитие на БАХ, се препоръчва провеждане на периодичен скрининг. Препоръките за скрининг при тези пациенти също бяха актуализирани в посока на по-активно проследяване, тъй като се констатира липса на прогрес по отношение на по-ранното поставяне на диагнозата. (14)

Развитието на БАХ е добре познато усложнение на съединително-тъканните заболявания като системна склероза (склеродермия), системен лупус еритематозус, смесена съединително-тъканна болест и в по-малка степен ревматоиден артрит, дерматомиозит и синдром на Съогрен. (15) При асимптомни пациенти със склеродермия ръководствата препоръчват като скринингов метод ехоКГ в покой, последвана от ежегоден скрининг с ехоКГ, дифузионен капацитет за въглероден оксид (DLCO) и биомаркери. При всички случаи на suspectна БАХ, свързана със съединително-тъканно заболяване, се препоръчва ДСК. (16) Актуализираните препоръки подкрепят включването на алгоритъма DETECT, трансторакална ехоКГ или отношението форсиран витален капацитет/DLCO $> 1,6$ с увеличени нива на NT-proBNP в скрининга на пациенти със заболявания от спектъра на склеродермията. (14)

Въпреки че честотата на БАХ при носители на HIV е ниска (0,5% за общата популация и до 2% на афроамериканската популация в САЩ), големият брой носители на HIV по целия свят определя съществения му принос за заболяемостта и смъртността от БАХ. Актуализираните препоръки предвиждат провеждане на скрининг както сред симптомни носители на HIV, така и при асимптомни носители с един или повече от следните рискови фактори за БАХ, асоциирана с

ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

ОСВОБОДИ ПОТЕНЦИАЛА С

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC[®]
semaglutide injection

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC[®]
semaglutide injection



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



НЕНАДМИНАТА
РЕДУКЦИЯ НА
ТЕГЛОТО^{1,3*}



ДОКАЗАНИ
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ
ПОЛЗИ^{1,3†}

OZEMPIC[®] - ВЕДНЪЖ СЕДМИЧНО ЗА НЕНАДМИНАТА ЕФИКАСНОСТ
И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПОЛЗИ¹⁻⁵



ONCE-WEEKLY **OZEMPIC®** semaglutide injection



Информация от кратката характеристика на продукта

▼ 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.

Име: Ozempic® 0,25 mg, Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. Един ml от разтвора съдържа 1,34 mg семеглутид. **Лекарствена форма:** Бистър и безцветен или почти безцветен, изотоничен разтвор.

Показания: лечение на възрастни с незадоволително контролиран захарен диабет тип 2 като допълнение към диетата и упражнението – като монотерапия, когато метформин се счита за неподходящ поради непоносимост или противопоказания или като допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет. **Дозировка:** Началната доза е 0,25 mg семеглутид веднъж седмично. След 4 седмици дозата трябва да се повиши на 0,5 mg веднъж седмично. След още 4 седмици приложение на доза 0,5 mg веднъж седмично дозата може да се повиши на 1 mg веднъж седмично, за да се подобри допълнително гликемичният контрол. Семеглутид 0,25 mg не е поддържаща доза. Не се препоръчват седмични дози над 1 mg. Когато Ozempic® се добавя към съществуваща терапия със СУП или инсулин, трябва да се има предвид понижаване на дозата СУП или инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия. Пропусната доза: Ако бъде пропусната доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро и до 5 дни след пропуснатата доза. Ако са изминали повече от 5 дни, пропуснатата доза не трябва да се прилага, а да се продължи със следващата доза в деня от редовния график. Специални популации: Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта, както и при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане и пациенти с чернодробно увреждане. Терапевтичният опит при пациенти ≥ 75-годишна възраст, както и при пациенти с тежко бъбречно увреждане и пациенти с тежко чернодробно увреждане е ограничен. Семеглутид не се препоръчва за употреба при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. Педиатрична популация: Безопасността и ефикасността на семеглутид при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни. **Начин на приложение:** Ozempic® се прилага веднъж седмично по което и да е време на деня, със или без храна. Инжектира се подкожно в корема, бедрото или горната част на ръката. Мястото на инжектиране може да се променя без адаптиране на дозата. Ozempic® не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно. При необходимост денят на седмичното приложение може да се променя, стига интервалът от време между две дози да е поне 3 дни (>72 часа). **Противопоказания:** Сърцеусъжителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Семеглутид не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза. Семеглутид не е заместител на инсулина. Липсва опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA и затова семеглутид не се препоръчва при тези пациенти. Стомашно-чревни ефекти: Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да е свързана със стомашно-чревни нежелани реакции. Това трябва да се има предвид при лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като гаденето, повръщането и диарията могат да причинят дехидратация, която да доведе до влошаване на бъбречната функция. Остър панкреатит: Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, употребата на семеглутид трябва да бъде прекратена, а ако съмненията се потвърдят, лечението със семеглутид не трябва да бъде подновявано. При пациенти с анамнеза за панкреатит трябва да се подхожда внимателно. Хипогликемия. При пациенти, лекувани със семеглутид в комбинация със СУП или инсулин, е възможно да има повишен риск от хипогликемия. Рискът от хипогликемия може да бъде понижен чрез намаляване на дозата СУП или инсулин при започване на лечение със семеглутид. Диабетна ретинопатия. При пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин и семеглутид, е наблюдаван повишен риск от развитие на усложнения на диабетна ретинопатия. Необходимо е повишено внимание при използване на семеглутид при пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин. Бързото подобряване на гликемичния контрол е свързано с временно влошаване на диабетната ретинопатия, но други механизми не могат да бъдат изключени. Натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. **Взаимодействие:** Семеглутид забавя изпразването на стомаха и може да повлияе върху скоростта на абсорбция на съпътстващи прилагани перорални лекарствени продукти. Семеглутид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи перорални лекарствени продукти, които изискват бърза стомашно-чревна абсорбция. **Фертилитет, бременност и кърмене.** Препоръчва се жените с детороден потенциал да използват контрацепция по

време на лечението със семеглутид. Има ограничени данни за употребата на семеглутид при бременни жени. Затова семеглутид не трябва да се прилага по време на бременност. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременност, семеглутид трябва да се прекрати. Лечението със семеглутид трябва да се прекрати поне 2 месеца преди планираната бременност поради дългия му полуживот. Тъй като не може да се изключи риск за кърмачето, семеглутид не трябва да се използва в периода на кърмене. Ефектът на семеглутид върху фертилитета при хора не е известен. **Шофиране и работа с машини.** Семеглутид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Когато се използва в комбинация със СУП или инсулин, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират или използват машини. **Нежелани лекарствени реакции.** Много чести (≥1/10): Хипогликемия при употреба с инсулин или СУП, гадене, диария. Пациентите с ниско телесно тегло могат да получат повече стомашно-чревни нежелани реакции при лечение със семеглутид. Чести (≥1/100 до <1/10): Хипогликемия при употреба с други перорални антидиабетни лекарства, намален апетит, замаяване, усложнения на диабетна ретинопатия, повръщане, абдоминална болка, абдоминална диспепсия, запек, диспепсия, гастрит, гастроэзофагеална рефлуксна болест, оригване, флатуленция, холелитиаза, умора, повишена липаза, повишена амилаза, понижено тегло; Нечести (≥1/1 000 до <1/100): дисгезия, повишена сърдечна честота, реакции на мястото на инжектиране (обрив, еритем); Редки (≥1/10 000 до <1/1 000): Анафилактична реакция. 2-годишно изпитване за сърдечносъдови резултати и безопасност: При популацията с висок сърдечносъдов риск профилът на нежеланите реакции е подобен на този, наблюдаван в останалите изпитвания. Имуногенност. В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, пациентите могат да развият антитела след лечение със семеглутид. Повишена сърдечна честота. Повишена сърдечна честота е наблюдавана при GLP-1 рецепторните агонисти. **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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. "Дамин Груев" № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. **Предозироване:** В клинични изпитвания се съобщават случаи на предозироване до 4 mg на единична доза и до 4 mg на седмица. Най-често съобщаваната нежелана реакция е гадене. Всички пациенти са се възстановили без усложнения. Липсва конкретен антидот при предозироване със семеглутид. В случай на предозироване трябва да се започне поддържаща поддържаща терапия според клиничните признаци и симптоми на пациента. За тези симптоми може да е необходим продължителен период на наблюдение и лечение, имайки предвид дългия полуживот на семеглутид приблизително 1 седмица. **Предклинични данни за безопасност.** Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане или генотоксичност. **Несъвместимости:** При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. **Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа:** Пациентите трябва да бъдат посъветвани да изхвърлят иглите след всяка инжекция и да съхраняват писалката без поставена игла. Писалката е предназначена за употреба само от един човек. Ozempic® не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен или почти безцветен или ако е бил замразяван. **ПРУ:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Дания. **РУ:** EU/1/17/1251/002, EU/1/17/1251/003, EU/1/17/1251/005.

Дата на актуализиране на текста: 10/2018. **По лекарско предписание.**

* Резултатите се отнасят за Ozempic® в проучванията SUSTAIN, които включват плацебо, sitagliptine, dulaglutide, exenatide и инсулин glargine.^{1,2}

¹ In SUSTAIN 6, Ozempic® reduced CV risk (CV death, nonfatal myocardial infarction [MI] or nonfatal stroke) versus placebo in patients with type 2 diabetes at high CV risk treated with standard of care.¹

References: 1. Ozempic® KXP, (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial, Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844. 4. Exenatide KXP 09.2019. 5. Dulaglutide KXP 10.2019. D-02/2020; ИАЛ No. 2915/24.01.2020

За повече информация: Ново Нордиск Фарма ЕАД, София 1407, ул. "Златен пор" 20, тел.: (02) 962 74 71/72

С 4 БЕЗПЛАТНИ **NOVOFINE® PLUS 32G 4 MM,**
НАЙ-КЪСИТЕ И ТЪНКИ ИГЛИЧКИ, ВКЛЮЧЕНИ
ВЪВ ВСЯКА ОПАКОВКА OZEMPIC®.



ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection

HIV – женски пол, интравенозна употреба на наркотици/кокаин, хепатит С вирусна инфекция, произход от държава с висока честота или от афроамериканската популация в САЩ, Nef или Tat HIV-протеини. (14)

Честотата на БХ при пациентите с чернодробно заболяване варира спрямо тежестта на заболяването и неговата продължителност. Докато предишните препоръки предвиждаха ехографски скрининг само при симптоматични пациенти с чернодробно заболяване или портална хипертония и при всички кандидати за чернодробна трансплантация (16). Сега на скрининг подлежат всички пациенти с портална хипертония. (14)

За пациентите с вродени сърдечни пороци се препоръчва скрининг при персистиращ ляво-десен шънт и след коригираща операция. Ежегодно, клинично ЕКГ и ехоКГ проследяване трябва да се планира след коригираща операция при изходно повишено БСС или комбинация на други предразполагащи фактори. (14)

Рискова стратификация

Оценката на тежестта на заболяването и рисковата стратификация са неизменна част от диагностично-терапевтичния процес при пациентите с БАХ. Те са задължителни както при поставянето на диагнозата и избора на начална терапия, така и при оценката на ефекта ѝ и вземането на решение за ескалирането ѝ, тъй като имат пряка връзка с прогнозата. Оценката на индивидуалния риск за клинично влошаване или смърт трябва да се прави чрез използване на съвкупност от клинични, инструментални и лабораторни по-

казатели с доказано прогностично значение. В групата с нисък риск попадат пациентите със стабилен ход на заболяването, в нисък функционален клас, с относително съхранен физически капацитет и без признаци на клинично значима деснокамерна дисфункция. В групата с висок риск попадат пациентите във висок функционален клас, с прояви на тежка деснокамерна дисфункция и/или недостатъчност и с вторична органна дисфункция. Най-общо целта на съвременната терапията е постигане на нискорисков профил. По-високият риск предполага по-агресивна терапия от самото начало, включително ранно насочване за белодробна трансплантация. (16) Показателите с доказано най-голяма прогностична стойност са функционалният клас, изминатото разстояние в 6-минутния тест с ходене, BNP/NT-proBNP, сърдечният индекс, налягането в дясното предсърдие и SvO₂. Те са подходящи както за първоначална оценка, така и за преоценка в хода на проследяването, поради което в Ница беше предложен нов опростен модел за рискова стратификация, базиран само на тези 6 параметъра, разделени в 4 групи (таблица 3).

Въпреки постигнатия значим напредък в областта на БАХ, заболяването има прогресиращ ход и лоша дългосрочна прогноза. Ето защо усилията са насочени освен към разработване на нови терапии, така и към мерки за по-ранно поставяне на диагнозата, което дава възможност за своевременно започване на специфична терапия и подобряване на прогнозата на пациентите.

Таблица 3. Нов модел за рискова стратификация при БАХ (Ница, 2018 г.)

Прогностични критерии		Показатели за нисък риск	Показатели за умерен риск	Показатели за висок риск
A.	ФК	I, II	III	IV
B.	6MTX	> 440 m	165-440 m	< 165 m
C.	NT-proBNP/BNP или налягане в ДП	< 50 ng/l	50-300 ng/l	> 300 ng/l
		≤ 8 mmHg	8-14 mmHg	≥14
D.	СИ или SvO ₂	≥ 2,5 l/min/m ²	2-2,4 l/min/m ²	< 2 l/min/m ²
		> 65%	60-65%	< 60%

Нисък риск	Умерен риск	Висок риск
≥ 3 критерия за нисък риск, без критерии за висок риск	Не е изпълнена дефиницията за нисък или висок риск	≥ 2 критерия за висок риск вкл. СИ или SvO ₂

ФК = функционален клас, 6MTX = 6-минутен тест с ходене, ДП = дясно предсърдие, СИ = сърдечен индекс, SvO₂ = кислородна сатурация на смесената венозна кръв

Библиография:

1. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1802148.
2. Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801913.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894.
5. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074–1084.
6. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 509–516.
7. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.
8. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907.
9. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
10. Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 464–475.
11. Vachieri JL, Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 162–169.
12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–163.
13. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080–2086.
14. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801904.
15. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3194–3201.
16. Galiè N, Humbert M, Vachieri JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv317.

Лечение на захарен диабет тип 2 и кардиоваскуларна и нефропротекция

М. Виткина

МЦ „Витклиник“, София

Захарен диабет тип 2 е заболяване с прогресиращ ход поради намаляване във времето на бета-клетъчната функция, което е причина болшинството глюкозопонижаващи медикаменти да са с лимитирани възможности за контрол на кръвно-захарните нива. Това обяснява все по-големия интерес към нови терапевтични възможности, каквато е SGLT2 инхибицията. Основни причини за смърт на пациентите със захарен диабет тип 2 са сърдечно-съдовите и хроничните бъбречни заболявания вследствие на лошия контрол на диабета. Наличието на малко системни странични ефекти, ниският риск от хипогликемии и влиянието върху теглото, намаленият риск от хронични бъбречни заболявания и значимата редукция на сърдечно-съдовите рискови фактори – сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, както и на хоспитализациите по повод тези събития, правят SGLT2 инхибиторите един обещаващ нов клас медикаменти за лечението на захарния диабет.

Ключови думи: захарен диабет, бъбрек, SGLT2-инхибитори

Treatment of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular and nephroprotection

M. Vitkina

MC „Vitclinic“, Sofia

Type 2 diabetes is a progressive disease due to a decrease in beta-cell function over time, which is why most glucose-lowering drugs have limited ability to control blood glucose levels. This explains the growing interest in new therapeutic options such as SGLT2 inhibition. Cardiovascular disease and chronic kidney disease are the leading cause of death for patients with diabetes mellitus and 2 due to poor diabetes control. Few systemic side effects, low risk of hypoglycaemia and weight loss, reduced risk of chronic kidney disease and significant reduction of cardiovascular risk factors - cardiovascular death, risk of myocardial infarction, and reduction of heart failure and hospice failure SGLT2 inhibitors a promising new class of medicines for the treatment of diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, kidney, SGLT2 inhibitors

Захарният диабет тип 2 (ЗД тип 2) представлява дисрегулация на глюкозната хомеостаза, която се характеризира с персистираща хипергликемия, резултат от нарушена бета-клетъчна функция и инсулинова резистентност. Според СЗО повече от 347 млн. души боледуват от захарен диабет, като огромната част от тях са със ЗД тип 2. През 2012 г. 4,8 млн. са загинали от захарен диабет и са похарчени 471 млрд. долара за лечение на диабетно болните. Средната продължителност на живота на диабетичите е с 10 години по-малка отколкото на останала-

та популация и въпреки множеството варианти за лечението му ЗД тип 2 остава състояние, изискващо нови, по-ефективни терапевтични подходи. Диабетът в момента е една от най-често срещаните незаразни болести в света. Това е четвъртата или петата водеща причина за смърт. Разпространението на диабета продължава да нараства поради повишаването на obezитета в света в резултат на заседналият начин на живот. Най-голямо прогнозно повишение на заболяемостта от ЗД2 се очаква в страните с ниски и средни доходи и при по-високите възрастови групи.

При около 50% от пациентите не може да се постигне добър контрол на диабета (HbA1c, кръвно налягане, нива на холестерола) с настоящите терапии.

Захарен диабет в България

По данни на БДЕ и IDF през 2013 г. от диабет боледуват 8,35% от населението на възраст 20-79 години. Според данни от Регистър на болните със захарен диабет за 2014 г. в България броят на хората с диабет е 536 130 души, като пациентите с неврологични усложнения са около 154 000.

Захарен диабет тип 2 е заболяване с прогресиращ ход поради намаляване във времето на бета-клетъчната функция, което е причина повечето глюкозопонижаващи медикаменти да са с лимитирани възможности за контрол на кръвно-захарните нива. Това обяснява все по-големия интерес към нови терапевтични възможности, каквато е SGLT2 инхибицията. Блокирането на SGLT2 рецепторите води до понижаване на кръвната захар чрез увеличаване на глюкозурията. Този механизъм на действие е директен, не зависи от функцията на бета-клетката и инсулиновата резистентност. Поради различните механизми на въздействие върху кръвно-захарните нива комбинирането на SGLT2 инхибиторите с медикаменти, които по друг начин регулират глюкозната хомеостаза, открива нови хоризонти в лечението на пациентите със захарен диабет.

Нормално кръвно-захарните нива се поддържат в тесни граници с участието на черния дроб, панкреаса, мускулите, бъбреците, мастната тъкан и гастроинтестиналния тракт, като глюкозните транспортери, принадлежащи към GLUT фамилията и тази на натриево-глюкозните котранспортери (SGLT), играят ключова роля за това. В бъбреците SGLT1 и SGLT2 са отговорни за активната реабсорбция на глюкозата в проксималните тубули. SGLT1 са представени също в тънките черва, където са отговорни за глюкозната резорбция в гастроинтестиналния тракт, докато SGLT2 се откриват основно в бъбрека. Бъбреците нормално филтрират средно около 180 г глюкоза от плазмата всеки ден и почти цялото количество се реабсорбира в проксималния тубул. Тази система е високоефективна. При здрави индивиди по-малко от 0.5 г глюкоза дневно се губи чрез бъбреците. Около 90% от реабсорбцията се осъществява в проксималното извито каналче с помощта на SGLT2, а останалите 10% се реабсорбират в правия сегмент на проксималния тубул чрез SGLT1. Промяна в бета-клетъчната функция – персистиращата хипергликемия, води до намалена чувствителност на бета-клетката към глюкозния стимул, тоест отделя се все по-малко инсулин при една и съща глюкозна

стимулация. Обсъжда се ролята на оксидативния стрес в прогресивното намаление на бета-клетъчната функция. Хипергликемията предизвиква натрупване на свободни радикали поради надхвърляне на капацитета на гликолитичната верига и метаболизмът на излишната глюкоза се извършва по алтернативни пътища като глюкозилацията, глюкозната автооксидация и митохондриалното разграждане. Инсулинова резистентност се проявява много рано в развитието на диабета. Затлъстяването и намалената физическа активност са водещи рискови фактори за нейното прогресиране и задълбочаване. До появата на нарушен глюкозен толеранс инсулиновата резистентност се придружава от хиперинсулинемия. Тъканите, които експресират неинсулинозависими GLUT транспортери (GLUT2), могат да поемат глюкозата пасивно при състояние на хипергликемия. Такива са бета-клетките, интестиналните, бъбречните, епителните клетки и хепатоцитите. Инсулинът е мощен стимулатор на липогенезата. Следователно едно състояние на инсулинова резистентност, каквато има при 3Д тип 2, е свързано с натрупване на продукти на липолизата в много тъкани, включително бета-клетките. Освен това супресивното действие на инсулина върху производството на VLDL липопротеини от черния дроб е нарушено, с резултат изразена хипертриглицеридемия. Тези промени в липидния метаболизъм водят до потискане на използването на глюкозата, нарушена инсулинова сигнализация и намаляване на отделянето на инсулин от бета-клетката.

Ренална реабсорбция на глюкозата при диабет

Хипергликемията при неконтролиран диабет води до надхвърляне на прага за ренална реабсорбция на глюкозата и до поява на глюкозурия. Всички известни до момента глюкозопонижаващи медикаменти, с изключение на акарбозата, имат индиректен механизъм на действие върху нивото на плазмената глюкоза, като модифицират бета-клетъчната функция и/или инсулиновата резистентност. Прогресивното намаляване на способността на бета-клетката да продуцира инсулин е част от естествения ход на заболяването и води до необходимостта да се търсят нови подходи за лечение. Ефектите на SGLT2 инхибицията са в снижаване на повишените нива на кръвната захар, загуба на калории и от там - промени в теглото, влияние върху артериалното налягане в посока редуциране. Инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) се използват заедно с диета и упражнения при пациенти с диабет тип 2, самостоятелно или в комбинация с други лекарства за диабет. SGLT2 е експресиран в прокси-

малните бъбречни тубули и е отговорен за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза от тубулния лумен. Като блокират действието на SGLT2, тези вещества стимулират отделянето на повече глюкоза чрез урината и по този начин нивата на глюкозата в кръвта се понижават чрез инсулино-независим механизъм. В рамките на ЕС понастоящем са разрешени три SGLT2 инхибитора като монокомпонент и като комбинация с фиксирана доза с метформин: канаглифлозин, дапаглифлозин и емпаглифлозин. Експозицията на тези вещества се оценява съответно на 565 000 пациенто-години, 555 470 пациенто-години и 66 052 пациенто-години в световен мащаб. Глюкозата се екскретира частично чрез урината, което води до полиурия, дехидратация, компенсаторна жажда и полидипсия.

Основна причина за смърт на пациентите със захарен диабет тип 2 са сърдечно-съдовите и хроничните бъбречни заболявания вследствие на лошия контрол на диабета. Голям брой данни от две знакови изпитвания за контрол на диабета и неговите усложнения (DCCT и UKPDS) показват, че хроничната хипергликемия е основен фактор за микроваскуларните събития при диабета и е тясно свързана с гликемичния контрол. UKPDS 35 потвърждава връзката между повишените нива на кръвната глюкоза и риска от възникване или влошаване на ретинопатия, нефропатия и невропатия. Всяко понижение с 1% на HbA1c е свързано с намаление с 37% на риска за микроваскуларни усложнения, както и с промяна в посока редукция на нивото на кръвната захар на гладно и телесното тегло.

Участие на бъбрека в патогенезата на захарния диабет

Бъбрекът винаги е бил считан за жертва на ЗД, увреден както от хипергликемията, така и от артериалната хипертония, дислипидемията и др. асоциирани със ЗД фактори, но и включваща се вторично, след разгръщане на нефропатията, в задълбочаването на патологичния процес. Бъбреците участват в контрола на кръвната захар, като повишават нивата ѝ, когато тя не достига, и ги намаляват, когато е в повече. Те повишават гликемията с участието на поне 3 различни механизма: 1. глюконеогенеза, 2. гликогенолиза, 3. обратна резорбция на филтрираната глюкоза. При здрави лица на гладно бъбреците допринасят за $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{4}$ от циркулиращата глюкоза, а останалото количество се осигурява от черния дроб. Бъбречната глюконеогенеза доставя 15-55 г глюкоза дневно и се осъществява предимно в проксималните тубулни клетки на бъбречната кора. Инсулинът я намалява както директно, така и чрез намаляване на субстратите – лактат, глута-

мин и глицерол, а адреналинът има противоположен ефект – стимулира глюконеогенезата, набавянето на субстрати за нея, отделянето на глюкозата и инхибира инсулиновата секреция. При ЗД2 активността на глюконеогенезата се повишава с около 300%, за сравнение чернодробната глюконеогенеза – само с 30%. Гликогенолизата, която при здрави е минимално застъпена, в условията на ЗД има значително по-голям дял в продукцията на глюкоза поради кумулацията на гликоген в бъбреците. В постпрандиалната фаза освобождаването на глюкоза от бъбреците се увеличава 2 пъти. По този начин за период от 4-6 часа след храна бъбрекът допринася за около 60% от освободената ендогенна глюкоза. При ЗД2 бъбреците са причина за 40% от постпрандиалното повишаване на ендогенно освобождаваната глюкоза.

Бъбречната реабсорбция има ключова роля в съхранението на глюкозата, респективно енергията в организма. Тя е един хомеостазен механизъм, работещ много добре в условията на здраве. Физиологично през гломерулите се филтрира около 160-180 г глюкоза, която след това напълно се реабсорбира в проксималните тубули. Основна роля за реабсорбцията имат двата натриево-глюкозни ко-транспортера 1 и 2 (sodium glucose co-transporters) – SGLT1 и SGLT2, разположени на луминалната стена на тубулните клетки. Енергията, необходима за работата, се генерира от градиента на натриевия електрохимичен потенциал. Той се поддържа от работата на натриево-калиевата АТФ-аза, функционираща на противоположния полюс на тубулната клетка, която изпомпва интрацелуларния натрий към кръвта, като го разменя за калий. Повишеното количество глюкоза в тубулната клетка се извежда към кръвта по концентрационния градиент с помощта на глюкозния транспортер GLUT2. По-нататък, с увеличаване нивата на глюкозата, типични за ЗД, се получава глюкозурия. При хора със ЗД бъбречният праг варира значително в диапазона 6,2-13,3 mmol/l, но е установено, че като правило е повишен над 11 mmol/l. Хипергликемията увеличава количеството филтрирана глюкоза, но и реабсорбцията ѝ нараства до максимума си в тубулите поради „up“-регулация на експресията на SGLT2. В този случай транспортният механизъм има неблагоприятен ефект на поддържане на по-високите нива на гликемията. Екзогенно ограничаване на реабсорбционния капацитет на бъбрека би довело до увеличаване на загубата на глюкоза с урината и намаляването ѝ в кръвта. Неинсулинозависимият механизъм на действие на SGLT инхибиторите, с намаляване на бъбречния гликемичен праг, е уникален и ги прави приложими практически

при всички ситуации, стига да има адекватна ГФ – над 60 (dapagliflozin) и 45 (canagliflozin) ml/min/1,73 m². Понижаването на артериалното налягане, особено систолното от порядъка на 3-7 mm Hg, е свързано преди всичко с осмотичната диуреза. Не са установени значими промени в РААС системата, които могат да се предположат във връзка с натриурезата. Дори и такива да съществуват, те биха балансирани благоприятно повишената задръжка на натрий в бъбреците, която е установена при ЗД2. Не се наблюдават тревожни признаци на ортостатизъм, но се налага внимание при пациенти на диуретично лечение и възрастни. Тези медикаменти могат да се комбинират практически с всички други групи лекарства, като има доказателствени данни за комбинациите с метформин, СУП, инсулин.

Положителна страна на SGLT2 инхибиторите е ниският риск от хипогликемия. Ефектът им зависи от нивото на гликемията и гломерулната филтрация (ГФ). Това означава, че колкото по-декомпенсиран е ЗД и е съхранена ГФ, толкова по-изразен ще е терапевтичният ефект. Те не блокират напълно SGLT2. С приближаването на гликемията към нормалните стойности се губи все по-малко глюкоза, което означава по-нисък риск от хипогликемия. Наличието на малко систем-

ни странични ефекти, ниският риск от хипогликемии и редуцирането на телото, намалената опасност от хронични бъбречни заболявания, значимата редукция на сърдечно-съдовите рискови фактори – сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, сърдечната недостатъчност, както и на хоспитализациите за тях, правят SGLT2 инхибиторите един обещаващ нов клас медикаменти за лечението на захарния диабет.

Библиография:

1. Hardman TC, Rutherford P, Dubrey SW, et al. Sodium – glucose co – transporter 2 inhibitors: From apple tree DeFronzo RA, Davidson JA and Del Plato S. The role of the kidney in glucose homeostasis: a to „Sweet Pee”. new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes Metab. 2012;14:5-14.
2. Curr Pharm Des. 2010; 16: 3820-3838.
3. DeFronzo RA From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58:773-795.
4. Wright EM, Hirayama BA and Loo DF: Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007; 261:32-43.
5. Chao EC and Henry RR : SGLT2 inhibition – A novel strategy for diabetes mellitus. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:551-559.
6. Review SGLT2-inhibitors – New Approach in the Treatment of Diabetes Endocrinologia vol. XIX №4 /2014.
7. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Metabolism 2014; 63(10): 1228-1237. 4. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med 2010.

Инсулиново лечение при захарен диабет тип 2

И. Иванова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

В хода на своето заболяване пациентите със захарен диабет тип 2 неизбежно достигат до момента, когато започването на инсулиново лечение е единствен терапевтичен избор. Това обичайно е свързано с множество страхове и несигурност от тяхна страна, които ние, като клиницисти, сме длъжни да посрещнем адекватно и да отговорим с категоричност на въпросите им. Прогресивният характер на нарушенията във функцията на бета-клетката и инсулиновото действие трябва регулярно да бъдат разяснявани на пациентите, а въвеждането на инсулин не бива да се използва като метод за „сплашване“ или признак на провал на пероралната терапия. Напротив, пациентът трябва да бъде обучен и въведен в процесите на самотитриране на кръвната глюкоза и базираната на това титрация на инсулиновите дози.

Ключови думи: захарен диабет тип 2, инсулиново лечение, базален инсулин, интензифициран инсулинов режим, GLP-1 аналози

Insulin treatment in type 2 diabetes mellitus

I. Ivanova

Department of Endocrinology, St. Marina Hospital, Varna

Following the natural course of their illness, patients with type 2 diabetes inevitably reach the point where initiation of insulin treatment is imminent. This is usually associated with a plethora of fears and insecurity on the part of patients that we, as clinicians, are required to adequately address and answer their questions without hesitation. The progressive nature of the abnormalities in beta-cell function and insulin action should be regularly explained to patients, and insulin administration should not be used as a method of „intimidation“ or a sign of failure of oral therapy. On the contrary, the patient should be properly trained and introduced to the processes of self-monitoring of blood glucose and the resulting titration of insulin doses.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, insulin treatment, basal insulin, intensified insulin regimen, GLP-1 analogues

През 2018 г. и 2019 г. Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) съвместно с Американската диабетна асоциация (ADA) публикува актуални препоръки, касаещи диагностиката и грижата за пациентите със захарен диабет. (1) Силно подчертана е необходимостта от строг контрол на заболяването както от страна на пациента, така и на неговия лекуващ ендокринолог, с цел запазване в максимална степен на добро качество на живот и отлагане на настъпването на хроничните микро- и макроваскуларни усложнения. Крайтъглен камък остава преодоляването на клиничната инерция по отношение на интензифицирането на лечението – преминаване от перорална монотерапия до двойна и тройна перорална комбинация, както

и въвеждането на инсулиново лечение. В проспективно, популационно-базирано проучване с използване на ретроспективни наблюдателни данни беше съобщено, че при въвеждането на базален инсулин пациентите са имали средна стойност на HbA1c > 8% през предходните 5 години. (2) Инсулиновото лечение се започва средно след 7,7 години от последния добавен перорален медикамент, и то при среден HbA1c 9,4-9,8%. (3) Веднъж инициран, интензифицирането на базалния инсулинов режим също закъсява средно с 3,7 години при хора с тип 2 захарен диабет и при средна стойност на HbA1c > 7,5%. Едва 30% от пациентите, показани за интензифициран инсулинов режим, биват лекувани по този начин. Проучването установява, че при 47% от тях след базал-

ния се добавят болуси бързодействащ инсулин (при среден HbA1c 9,3%); 43% преминават на лечение с инсулинови смеси във фиксирано съотношение (при среден HbA1c 9,6%); при едва 10% се добавя GLP-1-рецепторен агонист (при среден HbA1c 9,3%).

Данните от практиката сочат, че колкото по-опростен е избраният първоначален инсулинов режим, толкова по-лесно бива възприеман от пациента и въвеждането му се случва по-рано в хода на заболяването. Добавянето на доза бързодействащ инсулин преди най-голямото хранене на пациента (т.нар. „базал-плюс“ режим), както и стъпаловидното му надграждане впоследствие, може да осигури гликемичен контрол, еквивалентен на този при пълния базално-болусен режим, но за сметка на по-малък брой убеждения и по-добър комплайънс от страна на пациента. В съвременните ръководства за лечение на захарен диабет се подчертава необходимостта от правилна титрация на базалния инсулин до таргетни нива на кръвна глюкоза на гладно, като едва впоследствие се препоръчва интензифициране на режима, където е необходимо. Най-честата грешка в клиничната практика остава именно субоптималното дозиране на базалния инсулин, което води след себе си до недоволство от страна на пациента при непостигане на таргетен гликиран хемоглобин, както и до избор на неправилни терапевтични стратегии.

Консенсусното становище поставя въвеждането на GLP-1 агонист като водещо решение пред започването на инсулиново лечение, когато това е възможно. Изборът на медикаменти от този клас е редно да се съобрази с проучванията, доказващи техните ползи при налична атеросклеротична сърдечно-съдова болест или при много висок сърдечно-съдов риск. Освен ползи по отношение на сърдечно-съдовото здраве терапията с инжекционни неинсулинови препарати се свързва с по-нисък риск от хипогликемии в сравнение с инсулиновата терапия, по-добър комплайънс и редукция на телесното тегло. И все пак при персистиращо влошен гликемичен контрол благоприятна за пациента е комбинацията на базален инсулин с GLP-1 агонист, която се разглежда и като вариант на интензифицирането на инсулиновата терапия при непостигане на гликемичните цели. Проучвания през последните няколко години показаха, че комбинираното приложение на GLP-1 агонист (ежедневен или ежеседмичен) с базален инсулин е с еднаква, и дори по-добра ефективност спрямо добавянето на прандиален инсулин, съпроводено с редукция на тегло и по-малко хипогликемии. (5)

Най-често иницирането на инсулиноterapia при тип 2 диабет е с включване на базален инсулин, осигуряващ равномерен контрол на глюкозните нива между храненията и през нощта. Започва се с ниска доза интермедиерен инсулин (NPH) или дългодей-

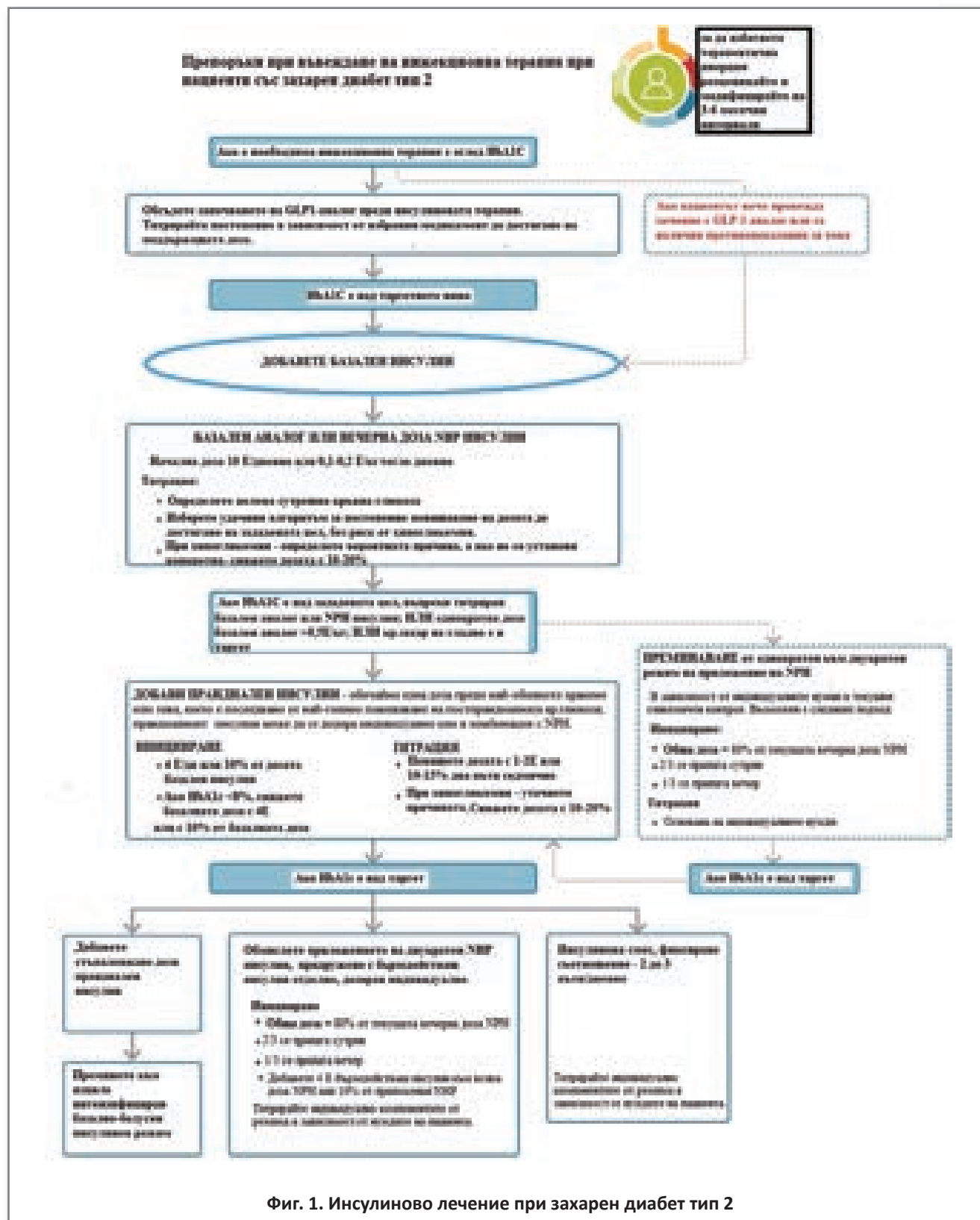
ващ инсулинов аналог – 10 IU или 0.1-0.2 IU/kg (схема 1, адаптирано по ADA/EASD 2019). Следва титриране веднъж или два пъти седмично с 2-4 IU до достигане на прицелното ниво на кръвната захар на гладно. При регистриране на хипогликемии е уместен разговор с пациента и изясняване на причината; дозата се намалява с 4 IU или 10-20%. (4)

Алтернативен подход при неуспех от базалната инсулинова терапия е добавянето на SGLT-2 инхибитор, без това да е свързано с увеличаване на инсулиновата доза, покачване на теглото или на риска от хипогликемии. Добавянето на SGLT-2 инхибитор към базален инсулин е сравнено с добавянето на DPP-4 инхибитор – доказана е по-голяма редукция на HbA1c, предимства по отношение на телесното тегло и нисък риск от хипогликемии при употребата на SGLT-2 инхибитори.

Ако след постигане на приемливи нива на кръвната захар на гладно HbA1c остава над прицелния или се достигне инсулинова доза над 0.5 IU/kg, трябва да се премине към комбинирана инжекционна терапия. Това означава, че базалният инсулин е правилно титриран, успява да потисне чернодробната глюкозна продукция на гладно, но непокрити остават постпрандиалните глюкозни вариации. При постигане на кръвна глюкоза на гладно около 7 ммол/л се оказва, че 20 до 44% от пациентите са имали необходимост от добавяне на 3 дози прандиален инсулин. Ако кръвната глюкоза на гладно е само с около 1 ммол/л по-висока (средно 8,3 ммол/л), приблизително 80% от пациентите са имали нужда от до 3 болусни дози бързодействащ инсулин.

Съществуват две възможности за повлияване на постпрандиалната хипергликемия – режимът „базал плюс“-стъпаловидно добавяне на прандиален инсулин (една до три инжекции на бързодействащ инсулин или аналог преди хранене) или въвеждането изцяло на интензифициран инсулинов режим. (5) В съвременните ръководства предпочитание се дава на стъпаловидния подход като по-приемлив за пациентите, а също и за техните лекуващи лекари. Пълният базално-болусен инсулинов режим вероятно не е необходим за повечето от пациентите със 3Д тип 2 по време на интензифицирането след подходяща титрация на базалния инсулин (6). От всички, които получават прандиален инсулин, 19-50% са с еднократна доза; 34-47% са с двукратна; 13-44% са с пълния набор от три прандиални приложения на ден. (6)

Много често в клиничната практика възникват въпросите – кога да се добави прандиалният болус, както и как да бъде титрирана дозата. В различните проучвания са изследвани възможностите за добавяне на бързодействащ инсулин преди най-голямото хранене – с най-висок прием на въглехидрати, определено от самия пациент, както и преди храненето, свързано с най-висока постпрандиална кръвна глюкоза. Обикно-



вено се оказва, че най-големите глюкозни вариации са сутрин. Наблюдаван е интересен феномен - преди започване на базалния инсулин най-високата пост-прандиална кръвна глюкоза, с най-големи вариации, е след закуска; след започване на инсулиновата терапия най-голямото постпрандиално увеличение е регистрирано след закуската, а най-високата пост-прандиална кръвна глюкоза – след вечеря. Предвид това се препоръчва преди закуска да се поставя първата доза прандиален инсулин, а ако пациентът не закусква – то прандиалният болус да бъде преди най-въглехидратното хранене. Титрацията на прандиалните болуси може да се извърши спрямо нивата на постпрандиалната кръвна захар на 2-ри час след храненето. Този подход е подходящ при пациенти с голям времеви диапазон между отделните хранения (5 и повече часа), но е свързан и с неудобството от по-често убождане. Друг, често предпочитан от диабетиците подход е измерването на кръвната глюкоза преди следващото хранене. Осигуряването на лесен титрационен алгоритъм на пациентите и мотивирането им да измерват редовно кръвната глюкоза са ключови за добрия гликемичен контрол.

Вариант на интензификация на инсулиновата терапия е използването на предварително приготвени инсулинови смеси, обичайно два пъти дневно – преди закуска и преди вечеря. Аналоговите смеси позволяват трикратно приложение. Режимите с готови инсулинови смеси са подходящи при пациентите със сравнително постоянен начин на живот (хранене и физическа активност).

Базално-болусният инсулинов режим при захарен диабет тип 2 рядко се стартира, а по-често се достига постепенно, вследствие на стъпаловиден подход,

до добавяне на прандиални дози инсулин. Той е показан при пациенти с неконтролиран захарен диабет ($HbA1c > 10\%$, кръвна захар $> 16 \text{ mmol/l}$), с преобладаващи катаболни прояви и белези на тежък инсулинов дефицит – загуба на телесно тегло, полиурия, полидипсия или кетонурия. След овладяване на симптомите терапията може да се преоцени – да се премине на базален инсулин, да се прибавят перорални средства и ако е възможно, да се преустанови инсулиновото лечение.

Библиография:

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al (2018) 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* 41(12): 2669–2701.
2. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1535–1540 pmid:15220224.
3. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2007; 57:455–460 pmid:17550670.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB 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: 140-149.
5. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2763–2773.
6. Raccach D et. Al Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with Type 2 diabetes mellitus *Diabet Med*. 2017 Sep; 34 (9): 1193-1204.

TOUJEO



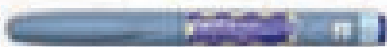
APIDRA

Създадени да се допълват!

**Стабилният профил
на TOUJEO® 1-3,
в съчетание с
гъвкавото приложение
на APIDRA® 4,5,
в добре познатите писалки
SOLOSTAR,
на които Вашите пациенти
се доверяват⁶**

APIDRA
insulin glisine

SABG.TJO.19.06.0162/06/2019




Toujeo
insulin glargine 300U/mL



SANOFI 

IAL 32453/23.7.2019



Съкратена кратка характеристика

Apidra SoloStar 100 единици/ml

инжекционен разтвор в предварително

напълнена писалка

Всепи ml съдържа 100 единици инсулин глутисин. Всяка писалка съдържа 3 ml инжекционен разтвор, еквивалентни на 300 единици. Бистър, безцветен, воден разтвор.

Терапевтични показания

Лечение на възрастни, юноши и деца на възраст 6 или повече години със захарен диабет, при които се изисква лечение с инсулин.

Дозировка и начин на приложение

Активността на този препарат е изразена в единици. Тези единици се отнасят изключително за Apidra и не са същите като IU или единиците, използвани за изразяване на активността на други инсулинови аналози. Дозата на Apidra трябва да се коригира индивидуално. Apidra трябва да се прилага чрез подкожна инжекция непосредствено (0- 15 мин.) преди или скоро след хранене, или чрез непрекъсната подкожна инфузия с инфузионна помпа.

Когато се прилага като подкожна инжекция, Apidra не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на NPH човешки инсулин. Преди да се използва SoloStar, трябва внимателно да се прочетат инструкциите за употреба, включени в листовката за пациента

Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Хипогликемия.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прехвърлянето на пациент към друг тип или друга търговска марка инсулин трябва да се осъществява под стриктно медицинско наблюдение. Прехвърлянето на недостатъчни дози или прекъсването на лечението, особено при инсулинозависими диабетици, може да доведе до хипергликемия и диабетна кетоацидоза – състояния, които са потенциално смъртоносни. Хипогликемия Времето за поява на хипогликемични зависи от профила на действие на използваните инсулини, ето защо то може да се промени при промяна в схемата на лечение.

В сравнение с разтворимите човешки инсулини, ако се появи хипогликемия след инжектиране на бързодействащи аналози, тя може да настъпи по-рано. Некоригираните хипогликемични или хипергликемични реакции могат да предизвикат загуба на съзнание, кома или смърт.

Етикетът на инсулина трябва винаги да се проверява преди всяка инжекция, за да се избегнат грешки при лечението между инсулини глутисин и други инсулини.

Съобщавани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пioglitazon в комбинация с инсулини, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност.

Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Веществата, които могат да усилят понижаване на кръвната захар ефект и да увеличат податливостта към хипогликемия, включват перорални антидиабетни лекарствени продукти, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), дигоксин, диуретици, флуоксети, моноаминооксидази (МАО) инхибитори, пентоксифилин, пропранолол, салицилати и сулфонамидни антибиототи. Веществата, които могат да намалят понижаване на кръвната захар ефект, включват кортикостероиди, даназол, диазоксид, диуретици, глюкозони, изониазид, феноксиазини деривати, соматропин, симпатомиметични лекарствени продукти (напр. епинефрин [адреналин], салбутамол, тербуталин), тиреоидни хормони, естрогени, прогестагени (напр. в пероралните контрацептиви), протеазни инхибитори и атипични антипсихотични лекарствени продукти (напр. оланзапин и клозапин). Бета-блокери, клонодин, литиеви соли и алкохол могат или да потенират, или да отслабят понижаване на кръвната захар ефект на инсулина. Пентамидин може да предизвика хипогликемия, която понякога може да бъде последвана от хипергликемия. В допълнение към това, под въздействието на симпатомиметични лекарствени продукти като напр. бета-блокери, клонодин, гванетидин и резерпин, припадците на адренергична контрарегулация могат да бъдат намаляни или да липсват.

Фертилитет, бременост и кърмене

Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени. Внимателното проследяване на кръвната захар е от съществено значение.

Не е известно дали инсулин глутисин се екскретира в кърмата, но по принципи инсулинът не преминава в кърмата и не се абсорбира след перорално приложение. Проучвания с инсулин глутисин върху репродукцията при животни не показват нежелани ефекти върху фертилитета.

Нежелани лекарствени реакции

Хипогликемия, най-честата нежелана реакция на инсулиновата терапия може да възникне, ако дозата инсулин е прекалено висока спрямо нуждата от инсулин.

Много често: хипогликемия; Чести: Реакции на мястото на инжектиране. Локални реакции на свърхчувствителност; Нечести: Системни реакции на свърхчувствителност; За нечести, редки и много редки нежелани лекарствени реакции, моля прочетете пълната кратка характеристика на продукта.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамиян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

Предозирание

Леките епизоди на хипогликемия обикновено могат да бъдат лекувани с перорален прием на глюкоза или захарни продукти. Тежките хипогликемични епизоди, при които пациентът е в безсъзнание, могат да се лекуват с глюкозон (0,5 mg до 1 mg) който трябва да се прилага интравенузно или подкочно от подходящо обучено лице, или с глюкоза, приложена интравенузно от медицински специалист. Ако в рамките на 10 до 15 минути пациентът не се повлияе от глюкозон, трябва също да се прилага глюкоза интравенузно.

Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инжекционни инсулини и аналози, бързодействащи. АТС код: A10AB 06.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Германия.

Номер(а) на разрешението за употреба EU/1/04/285/029-036

Дата на първо разрешаване: 27.09.2004 г.;

Дата на последно подновяване: 20.08.2009 г.

Дата на актуализиране на текста:

15.02.2019 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата

http://www.ema.europa.eu

Преди да предприемете този лекарствен продукт, моля запознайте се с пълната кратка характеристика

За повече информация:

САНОФИ БЪЛГАРИЯ ЕООД

бул. Цариградско шосе №90; офис сграда „Капитал Форт“, тяло А; етаж 10; София 1784; България

тел. 02 970 53 00; e-mail: bg-medical-info@sanofi.com

Toujeo 300 единици/ml

инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка SoloStar

Всепи ml съдържа 300 единици инсулин гларжин (insulin glargine)* (еквивалентни на 10,91 mg).

Всяка писалка съдържа 1,5 ml инжекционен разтвор, еквивалентни на 450 единици.

Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет при възрастни.

Дозировка и начин на приложение

Toujeo е базален инсулин за приложение веднъж дневно по всяко време на деня, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Схемата на прилагане (доза и време на приложение) трябва да се определя индивидуално. При захарен диабет тип 1 Toujeo трябва да се прилага в комбинация с кратко/бързодействащи инсулини, за покриване на инсулиновите нужди по време на хранене. При пациенти със захарен диабет тип 2, Toujeo може да се прилага също и в комбинация с други антихипергликемични лекарствени продукти.

Когато е необходимо, пациентите може да прилагат Toujeo до 3 часа преди или след тяхното обичайно време на приложение.

Референции

1. Toujeo® -Summary of Product Characteristics; 2. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4):637–643; 3. Bergenstal R, et al. Diabetes Care 2017;40(4):554–560.

4. Apidra® -Summary of Product Characteristics – July 2017; 5. Garg SK, et al. Endocr Proct.2005; 11:11-7;

6. Siegmund T. J Diabetes Sci Technol. 2011; 5(5): 1235–1237.

Започване на лечението

При пациенти със захарен диабет тип 1 Toujeo се прилага веднъж дневно, с инсулина по време на хранене и изисква индивидуално коригиране на дозата.

При пациенти със захарен диабет тип 2 препоръчителната дневна начална доза е 0,2 единици/kg, последвана от индивидуално коригиране на дозата.

Премаиване от инсулин гларжин 100 единици/ml на Toujeo

Инсулин гларжин 100 единици/ml и Toujeo не са биоеквивалентни и не са директно взаимно заместващи.

• При преминаване от инсулин гларжин 100 единици/ml на Toujeo, това може да се извърши единица за единица, но може да е необходима по-висока доза Toujeo (приблизително 10-18%), за постигане на целевите диапазони на плазмените нива на глюкозата.

• При преминаване от Toujeo на инсулин гларжин 100 единици/ml, дозата трябва да се намали (приблизително с 20%), за да се намали рискът от хипогликемии.

Премаиване от други базални инсулини на Toujeo

• Премаиването от приложение веднъж дневно на базални инсулини, към приложение веднъж дневно на Toujeo може да се извърши единица за единица въз основа на предишната доза на базалния инсулин.

• При преминаване от приложение два пъти дневно на базални инсулини, на приложение веднъж дневно на Toujeo, препоръчителната начална доза на Toujeo е 80% от общата дневна доза на базалния инсулин, която се преустановява.

По време на преминаването и през първите седмици след това се препоръчва стриктно метаболитно проследяване.

Специални популации

Toujeo може да се използва при хора в старческа възраст, пациенти с бичечно и чернодробно увреждане. Педиатрична популация - Безопасността и ефикасността на Toujeo при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Начин на приложение

Toujeo е само за подкожно приложение. Toujeo не трябва да се прилага интравенозно.

Toujeo не трябва да се използва с инсулинови инфузионни помпи.

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

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Toujeo не е инсулин на избор при лечение на диабетна кетоацидоза. Вместо това, в подобни случаи се препоръчва интравенозно прилагане на обикновен инсулин.

Хипогликемия

Времето за поява на хипогликемия зависи от профила на действие на използваните инсулини, ето защо то може да се промени при промяна в схемата на лечение.

Упълнолетното действие на инсулин гларжин може да увеличи времето за възстановяване от хипогликемия. Ако бъдат отбелязани нормални или понижени стойности на гликиран хемоглобин, трябва да се има предвид възможността за повтарящи се, неразпознати (особено нощни) епизоди на хипогликемия.

Комбинация на Toujeo с пioglitazon

Съобщавани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пioglitazon в комбинация с инсулини, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Ако комбинацията се използва, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за припадци и симптоми на сърдечна недостатъчност, увеличаване на телото и оток. Ако настъпи влошаване на сърдечните симптоми, лечението с пioglitazon трябва да се прекрати.

Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Веществата, които могат да усилят понижаване на кръвната захар ефект и да увеличат податливостта към хипогликемия включват антихипергликемични лекарствени продукти, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), дигоксин, диуретици, флуоксети, моноаминооксидази (МАО) инхибитори, пентоксифилин, пропранолол, салицилати и сулфонамидни антибиототи. Веществата, които могат да намалят понижаване на кръвната захар ефект, включват кортикостероиди, даназол, диазоксид, диуретици, глюкозон, изониазид, естрогени и прогестагени, феноксиазини деривати, соматропин, симпатомиметични лекарствени продукти, тиреоидни хормони, атипични антипсихотични лекарствени продукти и протеазни инхибитори. Бета-блокери, клонодин, литиеви соли и алкохол могат или да потенират, или да отслабят понижаване на кръвната захар ефект на инсулина. Пентамидин може да предизвика хипогликемия, която понякога може да бъде последвана от хипергликемия.

Бременост и кърмене

Бременост: Няма клинични данни за употребата на Toujeo при бременни жени.

Употребата на Toujeo може да се обмисли по време на бременност, ако е клинично необходимо. Кърмене: Не е известно дали инсулин гларжин се екскретира в кърмата. При жени, които кърмат, може да се наложи коригиране на дозата инсулин и диетата.

Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клиничните изпитвания, проведени с Toujeo и по време на клиничния опит с инсулин гларжин 100 единици/ml.

Хипогликемия, което по принцип е най-честата нежелана реакция на инсулиновата терапия може да възникне, ако дозата инсулин е прекалено висока спрямо нуждата от инсулин.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия – много често. Тежките пристъпи на хипогликемия, особено ако се повтарят, могат да доведат до неврологично увреждане. Продължителните или тежки хипогликемични епизоди могат да се окажат животозастрашаващи.

Реакции на мястото на инжектиране – често. Реакциите на мястото на инжектиране включват зачервяване, болка, сърбеж, уртикария, подуване, или възпаление. Повечето леки реакции спрямо инсулин на мястото на инжектиране, обикновено преминават за няколко дни до няколко седмици.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: липодистрофия (чести) и липодистрофия (нечести). На мястото на инжектиране може да възникне липодистрофия и локалната абсорбция на инсулин да се забави. Непрекъснатото сменяне на мястото на инжектиране в рамките на дадена област на инжектиране може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции.

Алергичните реакции от бърз тип спрямо инсулини са редки. Подобни реакции спрямо инсулини (включително инсулин гларжин) или помощните вещества, могат например да бъдат свързани с генерализирани кожни реакции, ангиоедем, бронхоспазм, хипотония и шок, и могат да бъдат животозастрашаващи.

Относно нечестите, редките и много редките 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 за отношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамиян Груев“ № 8; 1303 София; Р. България; тел.: +359 2 8903 417; факс: +359 2 8903 434; уебсайт: www.bda.bg.

Предозирание

Симптоми: Предозирането на инсулин може да доведе до тежка и понякога дълготрайна и животозастрашаваща хипогликемия. Овладяване: Леките епизоди на хипогликемия - с перорален прием на въглехидрати.

По-тежките епизоди с кома, припадък или неврологично увреждане - с глюкозон интравенузно/подкочно, или с концентрирана глюкоза интравенузно.

Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инжекционни инсулини и аналози, дългодействащи. АТС код: A10AE04.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Германия

Номер на разрешението за употреба EU/1/00/133/035;

Дата на първо разрешаване: 27.06.2000 г.; Дата на последно подновяване: 17.02.2015 г.;

Дата на актуализиране на текста: 10.05.2019 г.

Лекарствен продукт по лекарско предписване.

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://es.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

международно
изложение
за медицина

ИНТЕР
ЕКСПО
ЦЕНТЪР



БУЛМЕДИКА

13-15 МАЙ 2020

bulmedica.bg

АКЦЕНТИ БУЛМЕДИКА / БУЛДЕНТАЛ 2019

220+

фирми
директни
изложители

980+

бранда от
повече от
56 държави

280+

иновации от
медицината
и денталната медицина

13 892+

посетители

Лечение на болезнена диабетна полиневропатия

Ц. Тотомирова, М. Арnaudова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, ВМА, София

Болезнената диабетна невропатия засяга 25 до 30% от пациентите със захарен диабет. Съвременните препоръки за лечение включват употребата на антиконвулсанти (габапентин и прегабалин), селективни инхибитори на захващането на серотонин и нордреналин (дулоксетин и венлафаксин), по-рядко - трициклически антидепресанти (нортриптилин и дезипрамин) и опиоиди (трамадол и тапентадол). Насоките в лечението са ориентирани към намаляване на болковата симптоматика и подобряване на качеството на живот и функционалната активност на пациентите.

Ключови думи: диабетна болезнена полиневропатия, прегабалин, габапентин, дулоксетин

Treatment of painful diabetic polyneuropathy

Ts.Totomirova, M. Arnaudova

Clinic Endocrinology and diseases of the exchange, MMA, Sofia

Painful diabetic neuropathy affects 25% to 30% of patients with diabetes mellitus. Current treatment recommendations include the use of anticonvulsants (gabapentin and pregabalin), selective serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors (duloxetine and venlafaxine), less frequently tricyclic antidepressants (nortriptyline and desipramine), and opioids (tramadol and tapentadol). The treatment guidelines are aimed to reduce pain symptoms and to improve the quality of life and functional activity of patients.

Keywords: diabetic painful polyneuropathy, pregabalin, gabapentin, duloxetine

Диабетната периферна невропатия (DPN) е често срещано състояние сред пациентите със захарен диабет и разпространението му варира между 40 и 50% от всички пациенти с дългогодишен тип 2 захарен диабет (1). Терминът диабетна полиневропатия се отнася до дисфункция и увреждане на периферния нерв и диагнозата се поставя след изключване на други причини за проблемите. (2, 3) Болезнената диабетна невропатия засяга 25 до 30% от пациентите със захарен диабет. Пациентите често пропускат да съобщят симптомите си, някои не приемат лекарствата си регулярно. Малко от тях съобщават за пълно облекчение на болка, а намалението с 30 до 50% се счита за значим терапевтичен отговор. (4) За оценката и лечението на болезнената полиневропатия в идеалния случай трябва работи мултидисциплинарен екип, който може да включва диетолог, невролог, специализирани медицински сестри, ортопеди, психолози, физиотерапевти и други. При стартиране

на лечението реалистична цел е да се постигне около 50% намаление на интензитета на болката. Вторичните поставени цели са възстановяване или подобряване на функционалните показатели, качеството на живот, качеството на съня и настроението. Въпреки че се очаква подобрието на болката да бъде последвано от подобряване на функционалната активност, това не винаги е еднозначно, тъй като много от пациентите могат да имат други съпътстващи заболявания.

Въпреки че се предполага, че лошият гликемичен контрол е важен патогенетичен механизъм в етиологията на диабетната болезнена полиневропатия, липсват данни от рандомизирани, контролирани проучвания за това. Все пак съществуват доказателства, че повишеният глюкозен поток в кръвта допринася за болка в тези случаи. (5) Налице е консенсус по въпроса, че добрият кръвно-захарен контрол трябва да бъде първата стъпка в управлението на всяка форма на диабетна невропатия.

Таблица 1. Препоръки за лечение на болезнена невропатия

American Diabetes Association (ADA)	Diabetes Canada (DC)	National Institute of Health and Care Excellence (NICE)
Pregabalin Gabapentin	Pregabalin Gabapentin Valproate	Pregabalin Gabapentin
Duloxetine Venlafaxine	Duloxetine Venlafaxine	Duloxetine
Nortriptylin Desipramine	Amitriptyline	Amitriptyline
	локални нитратни спрейове локално капсаицин	Capsaicin крем

Медикаментите, използвани за облекчение на невропатната болка, попадат в три категории - антиконвулсанти, антидепресанти и опиоиди. Антидепресантите се разделят допълнително на две групи – такива, блокиращи обратното захващане на серотонин-норепинефрин, и трициклически антидепресанти (ТСА). Всяка категория медикаменти се характеризира с определени странични ефекти и по-значими нежелани реакции. Антиконвулсантите и антидепресантите понастоящем се приемат за по-благоприятни варианти на избор в сравнение с опиоидите поради по-малка склонност към зависимост.

Насоките на Американска диабетна асоциация (ADA) за лечение на болезнената полиневропатия определят по два представителя от всяка група на лечение като първи ред на избор. Лекарства на избор са прегабалин и габапентин като представители на групата на антиконвулсантите, дулоксетин и венлафаксин от група инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин и в краен случай нортриптилин и дезипрамин от групата на трициклическите антидепресанти.

Броят необходими за лечение пациенти за постигане на ефект (NNT) при прегабалин и дулоксетин варира в диапазона от 3.3 до 11 за 30 до 50% намаляване на болката. Представителите на групата на ТСА имат по-добри показатели, като NNT пада под три, но за сметка на повече странични ефекти. С други думи, около две трети от пациентите може да не реагират на лечението и повечето пациенти имат частичен отговор. Други алтернативи включват употребата на топирамат, венлафаксин, амитриптилин, нортриптилин и дезипрамин и локален нитратен спрей.

Опциите от семейството на опиоиди включват трамадол и тапентадол. Както насоките на Американската диабетна асоциация, така и тези на Diabetes Canada предполагат, че лекарите не трябва да използват опиоидни агенти като първа линия на лечение поради вероятността за развитие на зависимост.

National Institute of Health and Care Excellence (NICE) предлага избор между амитриптилин, дулоксетин, габапентин или pregabalin като първи ред на избор, като се препоръчва превключване между тези агенти, ако пациентът не реагира или се развиват странични ефекти. NICE препоръчва насочване към специалист по болка в случай на незначителен отговор или нега-

тивно повлияване на качеството на живот на пациента. Tramadol е подходящ за овладяване на моментите на остра болка или крем с капсаицин за тези пациенти, които имат локална болка и не желаят прием на перорално средство. (6) Препоръките на различните диабетни организации са обобщени на таблица 1.

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI) дулоксетин и венлафаксин се използват за контрол на диабетната полиневропатия. Те облекчават болката чрез увеличаване на синаптичната концентрация на 5-хидрокситриптами и норадреналин в низходящите нервни пътища, които инхибират болковите импулси. Ефикасността на дулоксетин при болезнена полиневропатия е изследвана в различни изпитвания и резултатите от тях показват, че дози 60 mg/ден или 120 mg/ден са ефективни при облекчение на болковите симптоми, като началният ефект се наблюдава в рамките на първата седмица. (7) Основните странични ефекти включват гадене, сънливост, замаяност, запек, сухота в устата и намаление на апетита, въпреки че като цяло са леки до умерени и са преходни. Препоръчително е да се започне с 30 mg дневно с храна за първата седмица и след това увеличаване до стандартната доза от 60 mg/ден. Венлафаксин (150-225 mg/ден) е ефективен за облекчаване на болезнената полиневропатия, въпреки че някои сърдечно-съдови събитията ограничават употребата му при пациенти със захарен диабет.

Антиконвулсантът габапентин се свързва към $\alpha 2\delta$ -субединицата на калциевия канал, като по този начин намалява невротрансмитерното освобождаване във възбудения неврон. В титрирани дози от 100 до 3 600 mg/ден медикаментът показва значима ефективност при болезнената полиневропатия. За разлика от габапентин, pregabalin демонстрира линейна фармакокинетика и не изисква дълъг период на титриране. Дозирването започва от 75 mg два пъти дневно за около седмица и се увеличава до 150 mg поддържаща доза два пъти дневно, максималната доза е 600 mg/ден. Страничните ефекти включват замаяност, сънливост, периферен оток, главоболие и наддаване на тегло. (8) Други ефективни, но използвани като втора линия лекарства за болезнена диабетна полиневропатия, са някои антиконвулсанти - най-често карбамазепин, въпреки че са налице значими странични ефекти,

включващи замаяност, сънливост и нарушение на походката; трамадол, слаб опиоид и слаб инхибитор на норадреналин и серотонина на обратното захващане; силният опиоид оксикодон с контролирано освобождаване; както и съвременни лечения, включително вещества, намаляващи субстанция-Р, локален капсаицин и лидокаин пластир. Неповлияващи се от лечението случаи на болезнена полиневропатия могат да се лекуват с венозен лидокаин (5 mg/kg над 30 минути). От патогенетично ориентираните лечения за болезнени полиневропатии само антиоксидантът α -липоева киселина, прилаган интравенозно в продължение на 3 седмици (600 mg i.v. на ден), е с доказано ефективност. (9, 10)

Фармакологичното лечение на болезнената полиневропатия не е напълно изпълнена кауза с наличните в момента лекарства, които често се оказват неефективни, а приемът им се усложнява от неблагоприятни събития. Трициклически съединения (ТСА) са били използвани като агенти от първа линия в продължение на много години, но употребата им е ограничена от чести странични ефекти, които могат да бъдат централни или антихолинергични и включват сухота в устата, запек, изпотяване, замъглено зрение, седация и ортостатична хипотония (с риск от падане, особено при пациенти в напреднала възраст). По тази причина ниска доза амитриптилин или имипрамин 10 mg, приети през нощта, може да се приложат при липса на ефект от другата терапия.

Основен недостатък в областта на лечение на невропатната болка при захарен диабет е относителната липса на сравнителни или комбинирани проучвания. На практика всички първоначални изпитвания са били сравнения между активни субстанции и плацебо, поради което има нужда от повече изследвания, сравняващи дадено лекарство с активна субстанция или комбинирани лечения в по-ниски дози.

Bansal и сътр. сравняват амитриптилин с прегабалин при пациенти с болезнена полиневропатия в малко, рандомизирано, двойно-сляпо, кръстосано проучване. То потвърди, че въпреки малката налична разлика в ефикасността, прегабалинът е предпочитано лекарство поради превъзходството по отношение на профила на безопасност. Въпреки това основен недостатъкът на това проучване беше неговият малък размер, включващ едва 51 пациенти, с голям брой болни, които не успяват да завършат проследяването. (11)

Друго малко кръстосано проучване сравнява дулоксетин с амитриптилин. Данните показват, че и двете лекарства са еднакво ефективни, въпреки че са докладвани нежелани събития - сухота в устата се среща по-често с амитриптилин отколкото дулоксетин (55 срещу 24%; $P < 0.01$). Числено повече пациенти предпочитат дулоксетин, въпреки че това не е статистически значимо (48 срещу 36%; $P = 0.18$). (12)

Липсата на директни сравнителни изследвания довежда до косвено съпоставяне на ефикасност и поносимост на дулоксетин с тези на прегабалин и габапентин при участници с болезнена полиневропатия, при използване на плацебо като общ сравнител. Косвено то сравнение между дулоксетин и габапентин не от-

чита статистически значими разлики. Сравнението на дулоксетин с прегабалин установява значими разлики в цялостното подобряване на здравето, благоприятстващи прегабалин, а по отношение на замаяност, благоприятстващи дулоксетин. (13)

Всички настоящи насоки дават съвет за персонализиран подход с начален прием на ниската доза медикамент с титрация с цел постигане на максимален отговор с минимум странични ефекти или нежелани реакции. При липса на успех на лечението, поява на странични ефекти или нежелани събития се препоръчва ранно преминаване на друг медикамент. Болезнената диабетна невропатия (PDN) може да бъде рефрактерна при конвенционалната фармакологична терапия и налага търсене на алтернативни начини за овладяване на последната. (14)

Възможностите за овладяване на болката включват хирургически декомпресии и алтернативна и допълващи медикаментите подходи. Хирургичната декомпресия е съвременна опция, която понастоящем е в процес на развитие. Други възможни подходи включват α -липоева киселина, ацетил-1-карнитин, стимулация на гръбначен мозък и употреба на капсаицин. За акупунктурата и лекарствата от китайската медицина все още не са налице достатъчно доказателства в подкрепа на употребата им.

Библиография:

1. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada, Can J Diabetes. 2018; 42: 1-325.
2. Pop-Busui R. Diabetic Neuropathy: A position statement by the American diabetes association, Diabetes Care 2017; 40 (1): 136-54.
3. Hamed E, Monem MA. A review of diabetic peripheral neuropathy management given recent guidelines updates. Arch Gen Intern Med 2018; 4.
4. Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: An update Am. Fam. Physician. 2016; 94: 227-34.
5. Oyibo SO, Prasad YDM, 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.
6. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, NICE, Clinical Guidelines. 2018; CG173.
7. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidencebased findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. Clin Ther 2007; 29 (Suppl.): 2536-2546.
8. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, et al. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. Nat Med 2012; 18:926-933.
9. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 629-638.
10. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21: 114-121.
11. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. Diabet Med 2009; 26: 1019-1026.
12. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. Diabetes Care 2011; 34: 818-822.
13. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. BMC Neurol 2009; 9:6
14. Kaur H, Hota D, Bhansali A, et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover clinical trial, Diabetes Care. 2011; 34: 818-22.

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



Код по НЗОК
NF 960

Код по НЗОК
NF 914

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

Моля, преди да предпишете Dulodet®, прочетете кратката характеристика на продукта (КХП).
Дата на последно одобрена КХП: 26.11.2019. BG 20 DUL 001 PA. ИАЛ-4821/05.02.2020.

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



Лечение на захарен диабет тип 2 със SGLT-2 инхибитори – сърдечно-съдови и бъбречни ползи

Д. Бакалов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по вътрешни болести,
Медицински факултет, МУ – София

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) в резултат на захарен диабет е една от най-честите причини за болестност и смъртност, която се превръща в глобален проблем на здравеопазването. SGLT-2 инхибиторите навлизат все по-широко в ежедневната практика, а докладваните резултати от последните рандомизирани клинични проучвания доказват положителните им ефекти върху гликемията, намаляването на телесното тегло, контрол на артериалното налягане и значителна редукция на риска от настъпване и прогресия на ХБЗ и СС събития. Този обзор има за цел да разгледа потенциалните механизми на действие на групата на SGLT-2 инхибиторите и по-специално при пациенти с ХБЗ при захарен диабет.

Ключови думи: SGLT-2 инхибитори, ХБЗ, емпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин

Treatment of type 2 diabetes with SGLT-2 inhibitors – cardiovascular and renal benefits

D. Bakalov

Clinic of Endocrinology, Alexandrovka Hospital, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, MU-Sofia

Diabetic kidney disease (DKD) is the most frequent cause of mortality and morbidity, leading a global health burden. SGLT2 inhibitors have been widely used as anti-diabetic drugs. Recent clinical studies have demonstrated that these drugs, which improve glycemic control and hypertension and decrease bodyweight, decrease the risk of renal function impairment and heart failure in patients with type 2 diabetes. This review will focus on the potential therapeutic interventions using Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors that could prevent the development and progression of DKD.

Keywords: SGLT-2 inhibitors, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, DKD

Въведение:

Захарният диабет е един от водещите здравни проблеми в световен мащаб с ясно изразена тенденция за все по-широко разпространение. По данни на IDF (Международната диабетна федерация), 2019, в света има около 463 милиона души със захарен диабет на възраст 20-79 години, от които около 90% са с тип 2. (1) Въпреки напредъка на медицинската наука и знанията в областта на диабета, вероятно има около 200 милиона недиаг-

ностицирани случаи със захарен диабет. Медицинските грижи за хората с диабет и неговите усложнения надхвърлят 10% от всички разходи, направени в областта на здравеопазването глобално. Това заболяване се характеризира с комплексна патогенеза, в която водещо участие има нарушеното инсулиново действие с клинична изява инсулинова резистентност и прогресивното намаляване на инсулиновата секреция, което с напредването на болестта води до инсулинов дефицит.

В миналото основният подход за лечение на ЗД тип 2 беше основан на глюкоцентричната теория и стъпаловидното добавяне на лекарствените средства. Липсата на добър гликемичен контрол води до повишен риск от микро- и макроваскуларни усложнения. Многобройни проучвания доказват тясната зависимост между ЗД тип 2 и СС заболявания. След представянето на първите данни от UKPDS терапевтичните стратегии се изместили в насока интензифициране на терапията с добавяне на инсулин към пероралната терапия с цел постигане на гликиран хемоглобин близо до 7% и отлагане на късните усложнения. (2) В проучването UKPDS, като резултат на интензивния гликемичен контрол, е наблюдавана само тенденция за намаляване на СС риск, но няма установена статистически значима полза. Данните от проучването Emerging Risk Factors Collaboration показват, че ЗД тип 2 увеличава два пъти риска от обща смъртност. (3) При едновременно наличие на ЗД тип 2 и миокарден инфаркт рискът се увеличава четири пъти, което съответства на 12 години по-малка продължителност на живота. В последните години се създадоха редица нови лекарствени продукти, повлияващи почти всички нарушени патогенетични механизми при ЗД тип 2. В началото на октомври 2018 г. бяха публикувани съвместните препоръки на ADA-EASD за лечение на ЗД, в които пациентът е поставен в центъра на цялостния процес на лечение с две основни цели – превенция на усложненията и подобряване на качеството на живот. (4) Основните разлики в сравнение с предходните препоръки за терапия са свързани с натрупаните доказателства, че SGLT-2 инхибиторите и GLP-1-рецепторните агонисти намаляват СС риск като първична крайна цел, а SGLT-2 инхибиторите също понижават риска от развитие на сърдечна недостатъчност и прогресия на бъбречната недостатъчност при пациенти с установено СС и хронично бъбречно заболяване. В следващите години бяха публикувани данните от редица рандомизирани клинични проучвания, които доведоха до бърза актуализация в препоръките за лечение на почти всички водещи ендокринологични дружества, а също така и на Европейското дружество по кардиология 2019 година. (5) Съгласно кардиологичните препоръки най-ранна стъпка в подхода при лечението трябва да е оценката за наличието или липсата на изявена атеросклеротична сърдечно-съдова болест (АССБ) и оценка на наличието на висок или много висок СС риск. В този случай, при липса на предхождаща терапия с метформин, авторите препоръчват започване на лечение с SGLT-2 инхибитори или GLP-1R агонисти като монотерапия. При предхождащо лечение с метфор-

мин и оценен пациент като високорисков или с много висок риск се добавя също SGLT-2 инхибитор или GLP-1R агонист. АССБ, сърдечната недостатъчност (СН) и хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) са състояния засягащи общо около 15-25% от всички със ЗД тип 2. Изборът на медикаментозна терапия при пациентите с диагностицирана АССБ или ХБЗ се основава на персонализиран подход. При предхождащо лечение с метформин и умерен СС риск се продължава с него като първа линия и при липса на противопоказания и ако не се достигат индивидуалните цели за HbA1c да се добави SGLT-2 инхибитор или GLP-1-рецепторен агонист с доказани СС ползи.

СС и бъбречни ползи при терапия с SGLT-2 инхибитори:

Промените се базират на доказателствата получени от големите рандомизирани, контролирани проучвания в последните години. В EMPA-REG OUTCOME е изследвана СС безопасност на емпаглифлозин спрямо плацебо при пациенти със ЗД тип 2 и СС заболявания на фона на оптимизирана стандартна терапия. Резултатите доказват не само безопасността на медикамента, но и значително превъзходство на емпаглифлозин спрямо плацебо: значимо понижаване с 14% на комбинирания риск от СС смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт (третичков MACE). Релативният риск от СС смъртност е понижен с 38%, общата смъртност е понижена с 32%, а рискът от хоспитализации поради СН е понижен с 35%. (6) Емпаглифлозин е с доказано полезно действие по отношение на бъбречната функция и в това проучване те са предварително дефинирани като вторични крайни точки в статистическия анализ. (7) Относителният риск за прогресия на бъбречно заболяване постига сигнификантна редукция с 39%, като това се наблюдава и в двете дозови групи (10 мг и 25 мг). Прогресията в бъбречното страдание до изявена макроалбуминурия се наблюдава в 11,2% от пациентите на емпаглифлозин, спрямо 16,2% в плацебо групата, което е сигнификантна редукция на релативния риск с 38%. Проследява се също и вероятността за удвояване на нивата на серумния креатинин и в групата с емпаглифлозин отново се отчита сигнификантна редукция на риска с 44%. Най-тежкото усложнение на диабетната бъбречна болест е настъпването на терминална бъбречна недостатъчност и необходимост от хронична диализа или трансплантация. При проследяване в хода на EMPA-REG OUTCOME статистически значимо по-малък процент участници са достигнали до терминална бъбречна недостатъчност в групата с

емпаглифлозин, в сравнение с плацебо и е отчетена редуция на относителния риск за това с 55%. По отношение на албинурията и влошаването ѝ, в хода на проучването не се установява сигнификантна разлика в двете групи. Значимостта на тези резултати, асоциирани с терапията с емплаглифлозин, е още по-голяма, като се вземе под внимание високорисковата популация по отношение на СС заболявания (99% с предхождащо СС заболяване), включена в проучването, и консистентните резултати в различните субгрупи и дозови режими.

Механизмът на този положителен ефект е многофакторен и най-общо се обяснява с понижаване на интрагломерулното налягане и в следствие на албинурията. Бъбречните гломерули филтрират около 400-600 грама натрий от плазмата ежедневно и реабсорбират около 60-80% от него. SGLT-2 активацията води до реабсорбиране на един натриев йон за всяка глюкозна молекула в началото на проксималните тубули на нефрона. В крайните части на проксималния тубул SGLT-1, който е с висок афинитет и нисък капацитет, реабсорбира два натриеви йона за всяка глюкозна молекула, но този път е по-слабо използваем при здравите бъбреци, като над 90% от филтрираната глюкоза се абсорбира по пътя на SGLT-2. Цялостно около 25 грама натрий и успоредно 180 грама глюкоза се реабсорбира в проксималните тубули ежедневно. (8) При наличие на захарен диабет глюкозо-медираната бъбречна хипертрофия увеличава експресията и активността на SGLT-2 и възстановяването на SGLT-1, което води до реабсорбция на около 50 грама натрий по този път. Този механизъм, от своя страна, води до намален достъп на натрий в областта на юктагломерулния апарат и macula densa, което активира тубуло-гломерулния патологичен обратен път с краен резултат увеличаване на интрагломерулното капилярно налягане. Инхибицията на SGLT-2 има обратен ефект – неабсорбираните в проксималните тубули натрий и глюкоза преминават дистално, като достатъчно количество натрий достига до macula densa, което води до констрикция на аферентната артериола с краен резултат спадане на интрагломерулното хидростатично налягане. (9, 10) Допълнително значение има и инхибиране на натриево-протонния обменител (NHE3) в бъбрека, което води също до намаляване на интрагломерулното налягане. Описаните ефекти са взаимно свързани и обуславят общия интимен механизъм на ренопротекцията при терапията с SGLT-2-инхибитори, но те са много по-сложни, когато се отчетат и СС ползи (11):

- Хемодинамични ефекти – намаляване на екстрацелуларния обем и спадане на АН;
 - Промяна в използваните горивни субстрати от страна на кардиомиоцитите (теория за кетотелата като супергориво) и митохондриалната функция;
 - Настъпили промени във взаимодействието сърце-бъбрек;
 - Повишаване продукцията на еритропоетин и подобряване на оксигенацията в таргетните органи;
 - Инхибиране на натриево-протонния обменител (NHE1) в сърцето;
 - Корекция на гломерулната хиперфилтрация, което води до инхибиция на РААС;
 - Повишаване на осмотичната диуреза, което води до повишен клирънс на водата от интерстициалното пространство, а не толкова от циркулацията, като крайният ефект е минимална промяна в циркулиращия обем и липса на нарушение в органната перфузия;
 - Намаление на възпалението и оксидативния стрес.
- Програмата CANVAS е другото голямо двойно-сляпо контролирано проучване с две подпроучвания – едното оценяващо сърдечносъдовите ефекти, а другото реналните ефекти на терапията с канаглифлозин, в които също е наблюдаван положителен резултат с постигане на намаляване с 14% на релативния риск по отношение на комбинирания 3-точков MACE. (11) За канаглифлозин обаче не се доказва сигнификантна редуция на отделните компоненти на MACE, а също е установено несигнификантно намаляване на риска от обща смъртност. В програмата CANVAS са включвани пациенти с или без доказано СС заболяване (съответно 65,6% и 34,4%), което предполага потенциални ползи на канаглифлозин като първична превенция. Резултатите показват, че канаглифлозин понижава статистически значимо първичната крайна цел (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт и нефатален инсулт) с 14% [HR 0.86, 95%, CI 0.75-0.97, p=0.02]. Авторите отчитат статистически незначимо намаляване на общата смъртност [HR 0.90, 95%, CI 0.76-1.07, p=0.24]. Данните показват и намаляване на риска от хоспитализация по повод СН при терапия с канаглифлозин спрямо плацебо с 33%, което е сравнимо с емплаглифлозин. При оценка на композитната бъбречна крайна цел се доказва сигнификантен положителен ефект от терапията с канаглифлозин спрямо плацебо с 40% [HR 0.60, 95%, CI 0.47-0.77, p<0.001]. За разлика от емплаглифлозин, при терапия с канаглифлозин в CANVAS се отчита повишен риск от ампутации на долните крайници в групата с активен медикамент в сравнение с плацебо HR 1.97 [95% CI 1.41,2.71].

Най-висок абсолютен риск се отчита сред тези пациенти с предхождащи ампутации или анамнеза за периферна съдова болест.

DECLARE-TIMI 58 е най-голямото и най-продължителното рандомизирано клинично проучване за оценка на сърдечно-съдовата безопасност на SGLT-2 инхибиторите. Включената популация е разнообразна и се отличава от предходните проучвания по наличието на 40% участници с установено СС заболяване и 60% само с рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване. Изследователите са приели две основни крайни цели - 3-точков MACE и сборна крайна цел от хоспитализации по повод СН и сърдечно-съдова смърт). От получените резултати се установява, че дапаглифлозин не води до по-нисък риск от големи СС събития [HR 0.93, 95% CI 0.84-1.03, $p=0.17$], но от друга страна понижава риска от хоспитализации по повод СН и СС смърт [HR 0.83, 95% CI 0.73-0.95, $p=0.005$], за сметка на намаляването на хоспитализациите по повод СН. По отношение на бъбречната крайна цел ($\geq 40\%$ редукция на eGFR; достигане на терминална бъбречна недостатъчност или бъбречна/СС смърт) се отчита положителен ефект на терапията с дапаглифлозин [HR 0.53, 95% CI 0.43-0.66, $p<0.001$] (13).

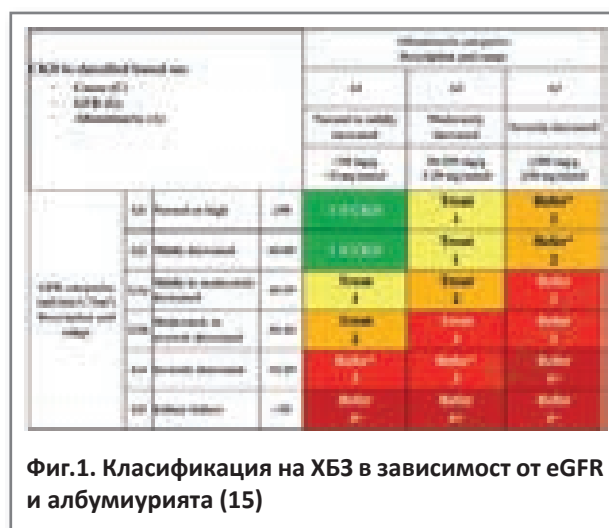
В проучването CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation randomized double-blind controlled trial) са участвали 4401 пациенти със ЗД тип 2 и установено ХБЗ, които са били третирани с канаглифлозин 100 мг/дневно или плацебо за период средно 2,62 години. Изходните нива на eGFR са били между 30 и 90 мл/мин/1,73 м², а също са имали албуминурия, която е дефинирана като UACR > 300-5000 мг/г. Във включващите критерии не е имало изискване за диагностицирано предхождащо СС заболяване. Първичната обща бъбречна крайна цел, която е поставена и била удвояване на серумния креатинин спрямо изходните нива, достигане на терминална бъбречна недостатъчност или бъбречна/СС смърт. Резултатите показват сигнификантна разлика в постигането на първичната крайна цел с редукция на риска за влошаване на бъбречното заболяване с 30% [HR 0.70, 95% CI 0.59-0.82, $p<0.00001$]. По отношение на поставените вторични крайни цели за СС безопасност (3-точков MACE) резултатите също са статистически значими [HR 0.80, 95% CI 0.67-0.95, $p=0.01$]. (14)

С цел оценка на безопасността и ефикасността на емпаглифлозин и дапаглифлозин в момента се провеждат две големи проучвания при пациенти със ЗД тип 2 и хронично бъбречно заболяване. Данните от EMPA-Kidney се очакват през юни 2022 г., а резултатите от DAPA-CKD трябва да бъдат изнесени след приключва-

нето му през ноември 2020 г. Очаква се те да препотвърдят предварителните положителни резултати от другите проучвания и да докажат ренопротективен клас ефект на SGLT-2 инхибиторите.

Препоръки за добра клинична практика при пациенти с ХБЗ и ЗД тип 2

В съответствие с международните гайдлайни и Ръководството за добра клинична практика при захарен диабет от 2019 г., се препоръчва: ежегодно да се изследва екскрецията на албумин с урината при пациенти със захарен диабет тип 2 при поставяне на диагнозата и ежегодно да се изследва нивото на серумния креатинин при всички възрастни, независимо от нивото на албуминурията. Нивото на серумния креатинин се използва за определяне на скоростта на гломерулна филтрация (ГФ) и степента на ХБЗ, ако има такова. Според всички съвременни международни ръководства (пр. KDIGO 2013 г.) е необходима оценка на ХБЗ, чрез изчисляване на eGFR (гломерулна филтрация по формулата на CKD-EPI) и нива на албуминурия.



Фиг.1. Класификация на ХБЗ в зависимост от eGFR и албуминурията (15)

За да се приеме наличие на хронично бъбречно заболяване е необходимо да са изпълнени всяко едно от следните две условия за период над 3 месеца: маркери на бъбречно увреждане (един или повече): албуминурия: ACR >3 mg/mmol, екскреция на албумин >30 mg/24 часа; патологичен уринен седимент. С цел подобряване на прогнозата и качеството на живот при болните с ХБЗ е изключително важно да се контролират артериалното налягане и нивата на гликемията. Изборът на медикаменти е специфичен при популация с увредена бъбречна функция и трябва да се основава на намаляване на риска за хипо-

гикемии и доказани СС ползи и ренална протекция. Завършилите до момента проучвания очертават един отличен профил на сърдечно-съдова безопасност и СС ползи на терапията със SGLT-2 инхибитори, както и напълно подкрепят настоящите препоръки на ADA/EASD и AACE за ползването им след промяна в начина на живот и/или метформин. Натрупването на бъдещ опит и информация, както и резултатите от текущите рандомизирани клинични проучвания, ще затвърдят позицията на SGLT-2 инхибиторите като основен клас медикаменти за лечение на ЗД тип 2. Големи надежди се залагат за потвърждаване на положителни ефекти при пациенти без захарен диабет, но със СН, диабетно и недиабетно хронично бъбречно заболяване и неалкохолна чернодробна болест.

Библиография:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition, Bruxelles, Belgium: International Diabetes Federation, 2019
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**: 837–853, 1998.
3. Emerging Risk Factors Collaboration: *JAMA* 2015; 314(1):52-60
4. Davies, M.J., D'Alessio, D.A., Fradkin, J. et al. *Diabetologia* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
5. Consentino F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019)00,1-69.
6. Zinman B et al.: *N Eng J Med* 2015; 373:2117-28.
7. Wanner Ch. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
8. Brady JA, Hallow KM(2017)Model-based evaluation of proximal sodium reabsorption through SGLT2 in health and diabetes and the effect of inhibition with canagliflozin. *J Clin Pharmacol*.
9. Hallow KM, Gebremichael Y, Helmlinger G, Vallon V (2017) Primary proximal tubule hyperreabsorption and impaired tubular transport counterregulation determine glomerular hyperfiltration in diabetes: a modeling analysis. *Am J Physiol Ren Physiol* 312: F819–F835
10. Vallon V, Thomson SC (2017) Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 60:215–225
11. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI (2017) The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2:939–940;
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, LangkildeAM, Sabatine MS, DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW, CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;1:1
15. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *Am J Med* 2016; 129:153–162.e7

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.

Источники: 1. КХП Jardiance 14.10.2019 г. 2. КХП Synjardy 14.10.2019 г. 3. КХП Glyxambi 31.10.2019 г. 4. Zimran 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]

SYNJARUD 5 mg/850 mg, SYNJARUD 5 mg/1000 mg таблетки. **Състав:** Съдържа активни вещества empagliflozin 5 mg и metformin hydrochloride 850 mg или 1000 mg.

Терапевтични показания: Лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарната болест (т.е. допълнение към диета и упражнения като монотерапия с инсулин, която употреба на метформин е неоправдана поради неадекватност или i допълнение към други лекарствени продукти за лечение на захар и при пациенти, които вече са на лечение с метформин и/или инсулин, за да се постигне по-добър контрол на захарната болест).

Противопоказания: Дозировката трябва да бъде индивидуално определена на базата на настоящата схема на лечение на пациента, като при това не се надвишава максималната приемлива дневна доза метформин. Когато SYNJARUD се използва в комбинация със СУТ или i синергия, може да се обемист по-ниска доза СУТ или i синергия, за да се постигне резултат за изпълнение. Преди монотерапия на диетата, ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния захват от бичерната функция. Не се налага да се извършват изследвания за контрол на захарта при пациенти, които са на лечение с метформин и емпаглифлозин, за да се постигне резултат за изпълнение. Не се налага да се извършват изследвания за контрол на захарта при пациенти, които са на лечение с метформин и емпаглифлозин, за да се постигне резултат за изпълнение. Не се налага да се извършват изследвания за контрол на захарта при пациенти, които са на лечение с метформин и емпаглифлозин, за да се постигне резултат за изпълнение.

Предупреждения и предпазни мерки при употреба: Емпаглифлозин: Емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с тежки или умерени нарушения на бъбреците (свръхкревност на креатинин в сыворотка ≥ 1.5 mg/dL или ≥ 1.5 mg/dL). Емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с тежки или умерени нарушения на бъбреците (свръхкревност на креатинин в сыворотка ≥ 1.5 mg/dL или ≥ 1.5 mg/dL). Емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с тежки или умерени нарушения на бъбреците (свръхкревност на креатинин в сыворотка ≥ 1.5 mg/dL или ≥ 1.5 mg/dL).

[illegible][illegible]

ПЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ПО ЛЕКАРСКО ПРЕПИСАНИЕ

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

Активната КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Бюрингер Ингелхайм

▼ **Synjardyl® и Glyxambi®** подлежат на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските 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 локалния офис на Бюринг Инстайм (PV.Instal_Rukopis@buehring-ingenheim.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





За По-качествен Живот

1 x ДЕН

Tamaliz[®]

tamsulozin hydrochloride

30 твърди капсули от 0,4 mg, с изменено освобождаване



- Доказан при лечение на симптомите, възникващи при Бенигна Простатна Хиперплазия, в долните части на уринарния тракт



ALKALOID

Консервативно лечение на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ)

Ю. Ганчев, М. Цветков

Клиника по урология, V МБАЛ, София

Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) е заболяване с ненапълно изяснена етиология и с постоянно прогресиращ ход. По клинично определение ДПХ е хронично, постепенно прогресиращо състояние (а не заболяване), което се характеризира с умерени до тежки симптоми на долните пикочни пътища (СДПП), увеличени стойности на международния простатен симптоматичен индекс (МПСИ), увеличен обем на простатата и намалена скорост на максималния уринен дебит (МУД). Ранната диагноза на ДПХ е задължително условие за нейното своевременно, правилно и успешно лечение. При леко увеличена простата се налага хигиенно-диетичен режим, а при умерено изразени симптоми е застъпено консервативното лечение на ДПХ (а-блокери и инхибитори на 5α-редуктазата).

Ключови думи: простата, ДПХ, диагноза, лечение

Conservative treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH)

Y. Ganchev, M. Tzvetkov

Urology Clinic, V MBAL, Sofia

Benign prostatic hyperplasia is a condition with gradually progressive symptoms, however, it does not have clear etiology. BPH is a chronicle condition, not a disease, with mild to severe symptoms concerning the lower urinary tracts, high international prostate symptom score(IPSS), prostate enlargement, decrease in acceleration in the maximal urinary output. Early diagnosis is at utmost importance for timely and successful treatment. Moderate prostate enlargement imposes hygiene and diet regime. Drug therapy(a-blockers and 5α-reductase inhibitors) is proposed when the symptoms are mildly expressed.

Keywords: prostate, BPH, diagnosis, treatment

Заболяванията на простатната жлеза условно се делят на три групи: възпалителни, доброкачествено увеличение и злокачествени образувания. Натрупаните през последните години научни и практически познания за ДПХ съществено променят облика на това патологично за мъжа състояние. Въпреки това прогресивното развитие на ДПХ продължава да бъде до голяма степен загадка. Пациентите с ДПХ очакват не само облекчаване на обструктивната симптоматика, но и подобро качество на живот.

Когато мъжът спре да изпитва удоволствие от уринирането, е време той да потърси своя уролог!

Има няколко теории за етиологията на ДПХ: атеросклеротична теория на Гион (1904 г.), възпалителна теория на Сихановски (1911 г.), туморна теория на Алберян (началото на миналия век), ендокринна теория на Синицин (1911 г.), хормонален дисбаланс (теория на Дунаевски), намаляване на концентрацията на тестостерона. За първи път Mercie през 1841 г. дава наименованието Hypertrophie glandulae prostaticae. През 1940 г. Alberan и Zukerkembel установяват, че аде-

номът се развива от пери- и парауретралните жлези. Етиологията на ДПХ е комплексна, но все още недостатъчно изяснена. Тя зависи от редица причини – хормони, възраст, растежни фактори и стромно-епителни взаимодействия. Дискутират се 5 хипотези: дихидротестостеронова хипотеза – тестостеронът се превръща в дихидротестостерон, който засилва клетъчната пролиферация и диференциация, като нивото му се повишава с напредване на възрастта (P. Walsh, 1983); нарушени естрогенни и андрогенни нива – нарушеното им взаимодействие в жлезата води до увеличаване на нейните размери; взаимодействия между строма и епител – растежните фактори стимулират при определени обстоятелства „епително събуждане“, според R. Lawson (1991) и W. Deisting (1956) те играят важна алтернативна роля за развитие на ДПХ – bFGF, KGF, TGF-beta; теория за стволовите клетки – атипична пролиферация на стволови клетки; теория за забавената клетъчна смърт – тъканите на ДПХ имат по-бавна скорост на митоза; нови концепции – влиянието на пролактин, мехурната исхемия, микротравмата, централна нервна система и др.

Доброкачествената простатна хиперплазия е с ненапълно изяснена етиология и с постоянно прогресиращ ход. Единствените фактори, за които е доказано, че имат значение за развитието на ДПХ, са генетично предразположение, възрастта и хормоналният статус. За съжаление, тези фактори не подлежат на профилактика.

По патоанатомична дефиниция ДПХ е специфична хистологична диагноза, която се характеризира с доброкачествена стромна и епителна клетъчна хиперплазия в транзиторната зона на жлезата и уродинамично изявена простатна обструкция. Представлява доброкачествено разрастване на горна и долна група парауретрални жлези. Този процес е тясно свързан с процесите на стареене при мъжа.

Само 5,6% от мъжете на възраст между 40 и 70 години се консултират с уролог. През последните две десетилетия са проведени множество епидемиологични и клинични проучвания, но точната честота на ДПХ е трудно да се определи.

Унифицираната терминология и критерии за ДПХ улесняват епидемиологичното проучване и точното определяне на нейното разпространение. Понякога за него се съди само по морфологичната находка при аутопсия или по клиничната взаимна свързаност на СДПП. ДПХ е най-честият доброкачествен процес сред мъжете и се диагностицира при 50% от тях на възраст между 50 и 60 години и в над 90% при възраст над 80 г. (4) Епидемиологични и клинични проучвания показват, че с възрастта се увеличават обемът на

простатата и простатният специфичен антиген (ПСА), намалява максималният уринен дебит (Qmax), влошава се оценката на МПСИ, повишава се рискът от остра ретенция на урината, нараства необходимостта от оперативно лечение.

От извършваните през последните години мащабни съвременни проучвания става ясно, че причините за оплакванията на пациентите са основно две:

- механична - обструкция на уретрата от страна на общо увеличената по размери и обем простатна жлеза;
- динамична - норадреналин обусловени контракции на гладката мускулатура в областта на мехурната шийка, която е под симпатиковска инервация.

Клиничните симптоми при ДПХ се делят на три групи:

- симптоми на съхранение (иритативни) - проблеми със задържането, които включват често уриниране, никтурия (нощно уриниране), неотложен позив за уриниране, инконтиненция на урината;
- симптоми на изпразване (обструктивни) - проблеми с уринирането, които включват вяла и колеблива струя на урината, удължено време на уриниране, затруднено начало на уриниране, прекъсване на струята по време на уриниране, терминално изтичане на урината на капки и последващо уриниране;
- постуринарни симптоми, които включват чувство за непълно изпразване на пикочния мехур, постуринарно отделяне на капки урина. (5)

Информацията от МПСИ относно здравето на пациента може да бъде дадена само от него. Тя подобрява диагностиката и насочва лечението в правилна посока. Резултатът от МПСИ се дели на три групи: леки симптоми (1-7 точки), умерени симптоми (8-19 точки), тежки симптоми (20-35 точки).

ДПХ и СДПП повлияват сериозно качеството на живот на мъжете, като се срещат следните нарушения в заниманията им в голяма част от денонощието: ограничават течностите преди пътуване – 29,9%; ограничават течностите преди лягане – 34,7%; не могат да шофират повече от 2 часа – 21,0%; не спят достатъчно време – 27,1%; отбягват места без тоалетна – 32,4%; отбягват спорт на открито – 12,8%; отбягват да посещават обществени места – 15,1%. (6)

Любопитен факт е, че СДПП при мъжа оказват влияние и върху качеството на живот на партньорката му, като се появява опасение, че пациентът може да има рак (71%), притеснение за необходимостта от операция (66%), влошава се сексуалният живот заради симптомите (66%), влияят на социалния живот (47%),

налице е умора заради буденето през нощта (42%). (7) Ранната диагноза на ДПХ е важна предпоставка за нейното своевременно, правилно и успешно лечение, което включва следните условия: задължително изследване на ПСА и профилактични прегледи на всички мъже над 50 години поне веднъж годишно; задължителни изследвания за първоначална оценка на пациента и неговите оплаквания, при необходимост насочване на пациента за консултация с уролог. Това поведение ограничава самолечението на пациентите при заболявания на простатата със сходна клинична симптоматика (ДПХ и карцином на простатата). Посещението при уролог включва следните стъпки: анамнеза и статус – МПСИ, дневник на уринирането; физикален преглед – ректално туширане; лабораторни изследвания – простатен специфичен антиген (ПСА); ехография – трансабдоминална и трансректална, остатъчна урина; урофлоуметрия, уродинамика; венозна урография, КАТ; уретроцистография; уретроцистоскопия.

Диференциалната диагноза на СДПП включва: ДПХ, стриктура на уретрата, простатит, уроинфекция, тумори на пикочен мехур, конкремент в дистален уретер, неврогенен пикочен мехур, детрузорна хиперактивност, детрузорна хипоактивност и други. (8)

Лечението на ДПХ е в зависимост от степента на клиничните и параклиничните изследвания. При леко изразени симптоми се прилага хигиенно-диетичен режим. При умерено изразена симптоматика се използва медикаментозно (консервативно) лечение с а-блокери, 5-а-редуктазни инхибитори и тяхната комбинирана употреба, както и фитотерапия. При силно увеличена простата и тежка симптоматика се пристъпва към оперативно лечение.

При избора на лечение на ДПХ има някои основни принципи, които се спазват. Към тях се отнасят патофизиологията на ДПХ, целта на лечението, тежестта на СДПП и безпокойството на пациента, рискът от прогресия, информирането на пациента и активното му участие при вземането на решение. Лечението се назначава от уролог и се контролира от него, провежда се строго индивидуално. Личният лекар консултира пациентите с ДПХ на всеки 6 месеца.

Съвременните възможности за лечение на ДПХ включват на първо място наблюдение и изчакване (watchful waiting), което се прилага при леко изразени оплаквания, преди да се развият задължителни индикации за лечебна намеса (МПСИ под 8). Важно е да се отбележи, че е от значение проследяването два пъти в годината за изследване на остатъчна урина и дневника на уриниране. Благодарение на това по-

ведение се наблюдава ранно откриване на усложненията. След изчерпване на възможностите се прилага консервативно лечение.

Прогностични критерии за прогресията на ДПХ са:

- възраст и МПСИ над 7;
- PSA над 1.7;
- обем на простата над 40 мл;
- МУД (максимален уринен дебит) под 10,6;
- някои допълнителни критерии - тежест на симптомите, остатъчна урина под 40 мл, растежни фактори, олигоелементи, дневник на уринирането, изследване на урина, оценка на бъбречната функция. (9)

Целта на консервативното лечение е да облекчи оплакванията на пациента, да забави прогресията на състоянието, да удължи светлия период в интервала между терапиите, да премахне опасността от остра ретенция на урината, да избегне необходимостта от оперативно лечение, да подобри качеството на живот на пациентите.

При консервативното медикаментозно лечение на ДПХ се използват алфа-блокери, 5-алфа-редуктазни инхибитори и тяхната комбинация.

А-адренергичните рецепторни антагонисти (а-блокери) се прилагат при леки до умерено изразени симптоми без сериозни усложнения – първа линия за лечение на СДПП при ДПХ. Те релаксират спазъма на гладката мускулатура в областта на мехурната шийка и простатната жлеза, оказват положително влияние върху иритативните симптоми, имат бърз ефект върху симптоматиката и са безопасни за пациента. Наблюдават се дълготрайни резултати от лечението, минимален риск от неуспех и подобряване на качеството на живот. Пример за а-блокери са Tamsulosin 0,4 mg (1 капсула дневно) и Doxazosin 1mg, 2 mg, 4 mg (оптимална доза 2 mg дневно). Тези медикаменти имат двойно действие върху простатата и пикочния мехур. Прилагат се еднократно без титриране на дозата и имат минимален ефект върху артериалното налягане. Високоселективните алфа-1-блокери (алфузозин, доксазозин, тамсулозин, силодозин) имат нисък процент на страничните действия. Ако се появят такива те са: отпадналост (1%), световъртеж (3%), главоболие (2%), сухота в устата (1%), ретроградна еякулация (5%) и загуба на либидо (1%).

Инхибиторите на 5а-редуктазата са другият избор на медикаментозно лечение при ДПХ. Употребяват се при значително уголемена простатна жлеза, притесняваща симптоматика, без сериозни усложнения. 5а-редуктазните инхибитори блокират превръщането на тестостерона в дихидротестостерон и намаляват

обема на жлезата с около 30% в рамките на 6 месеца. Оказват положително влияние върху обструктивните симптоми с приемлива ефикасност и безопасност. Използват се за профилактично действие върху прогресивното развитие на ДПХ. Примери за тези медикаменти са Finasteride 5 mg, 10 mg (оптимална доза 5 mg дневно), Dutasteride 0,5 mg (1 капсула дневно). Простатните жлези над 40 г. се повлияват по-добре от лечението с тези лекарства. Намаляват нивото на ПСА в серума с около 50% и опасността от усложнения (остра задръжка на урината, оперативна интервенция). Странични действия, които се срещат, са сексуални смущения при 3-12% от пациентите.

Сериозно постижение в областта на урологията и лечението на ДПХ е комбинацията от горните две групи медикаменти (а-блокери + 5а-редуктазни инхибитори). Най-често срещаната комбинация е тази на Dutasteride 0,5 mg и Tamsulosin hydrochloride 0,4 mg. Комбинираното приемане на а-блокер и инхибитор на 5а-редуктазата има своите предимства. Лечението показва добри резултати. Интересен и доказан факт е, че колкото по-рано се започне комбинираното лечение на ДПХ, толкова по-бързо и ефективно е повлияването на симптоматиката и намаляването на PSA. Изследвано е, че ако се започне монотерапия с а-блокер при първите симптоми на ДПХ и в рамките на 6 месеца се премине на комбинирано лечение, ефектът е подобен на този, ако веднага се започне терапия с комбиниран препарат. Резултатността обаче на комбинираната терапия на ДПХ намалява, ако се изчака повече от 6 месеца след началото на симптомите на заболяването.

Симптоматиката от страна на пациента и точната диагностика са определящи за избора и ефекта от лечението. След поставянето на диагнозата ДПХ, пациентът трябва да бъде насочен към уролог. Адекватното консервативно или оперативно лечение може да бъде определено само от опитен специалист.

Към консервативната терапия на ДПХ трябва да се отбележи и фитотерапията. Най-често използваните препарати са екстракти от палма (*Serenoa repens*), бета-ситостерин (фитостерол), африканска дива слива (*Pugium africanum*), коприва (*Urtica radix*), тиквени сем-

ки (*Cucurbita pepo*), ръж (*Secale cereale*), африкански див картоф (*Huroxis hooperi*). Фитотерапията е най-старата медикаментозна терапия за ДПХ. Иритативните оплаквания се повлияват благоприятно от противовъзпалителното действие на растителните екстракти. Наблюдава се синергично действие при комбиниране на фитопрепарати с а-блокери. Приложението им при ДПХ се различава значително в отделните страни.

В заключение, трябва да се подчертае, че ДПХ е състояние, а не заболяване. Състояние, което бавно прогресира във времето, като повлиява и партньорката. Терапията е индивидуална след консултация с уролог. Важен факт е, че лечението трябва да бъде съобразено с нуждите на пациента (качество на живот, желания на пациента, цена, коморбидност, смущаващи симптоми, риск от прогресия на заболяването и очаквания на пациента). Консервативното лечение е симптоматично, а самолечението е неприемливо и опасно за мъжа. Изследването на PSA веднъж годишно и профилактичните прегледи за карцином на простатата трябва да продължат и след терапията на ДПХ (консервативна или оперативна).

Лекарите трябва да съветват своите пациенти да се грижат за простатата си. Дали тя е възпалена или увеличена, спазвайки лекарските препоръки, те ще имат здрава простата, повишена сексуалност, силна струя и много добро мъжко самочувствие.

Библиография:

1. Панчев П., Патрашков Т., Василев Т., Зозиков Б., Казанджиев Г., Куманов Хр., Минков М., Младенов Д., Цветков М. и кол. Клинична урология, 2014, МИ Арсо.
2. Панчев П., Славов Ч., Младенов Д., Цветков М., Симеонов П. и кол. Урология. София, 2012, МИ Арсо.
3. Младенов Д., Младенова А. Доброкачествена простатна хиперплазия. Фондация „Урология“, София, 2017.
4. Guess, H.A. et al. – Prostate, 1990, 17, 241–246.
5. Abrams, P. et al. Neurourol. Urodyn. 2002; 21: 167–78.
6. Garraway, M. et al. – Br. J. Gen. Pract., 1993, 43, 318–321.
7. Sells, H. et al. – B.J.U. Int., 2000, 85, 440–445.
8. European Association of Urology 2012 Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO).
9. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M. - The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk.- Eur Urol, 2001; 39: 390-399.

Съвременни терапевтични възможности при метастатичен уротелен карцином

Г. Райчева^{1,3}, В. Попов^{2,3}

¹Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

²Клиника по лъчелечение, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

³Катедра по клинична онкология, МФ, МУ - Пловдив

Карциномът на пикочния мехур е хетерогенно заболяване. Преходно-клетъчният вариант е второто по честота злокачествено новообразоване на пикочно-отделителната система и на девето място като причина за смърт от всички неоплазми. Около 80% от пациентите са с нискодиференцирани тумори, висок малигнен потенциал и бърза прогресия. Тези данни налагат прилагане на съвременен и комплексен терапевтичен подход. Понастоящем основни прогностични фактори за терапевтичен отговор остават хистологично определените степен и стадий. Рискът от рецидив при нискодиференциран преходно-клетъчен карцином на пикочния мехур е 70%. Около половината пациенти развиват метастатична болест в рамките на две години, което налага приложението на химио- и имунотерапия.

Ключови думи: карцином на пикочен мехур, метастатичен уротелен карцином, терапевтични възможности

Modern therapeutic options in metastatic urinary carcinoma

G. Raycheva^{1,3}, V. Popov^{2,3}

¹Clinic of Medical Oncology, University Hospital „St. George“, Plovdiv

²Clinic of Radiation, University Hospital „St. George“, Plovdiv

³Department of Clinical Oncology, MF, MU - Plovdiv

Bladder cancer is a heterogeneous disease. Transitional cell carcinoma is the second most common malignant neoplasm of the urinary tract and ninth place as the cause of death from all neoplasms. About 80% of patients have low-grade tumors with low malignancy and slow progression. Highly differentiated tumors have high malignant potential, rapid progression, and a significant mortality rate. This requires a comprehensive therapeutic approach. Currently, the histologically determined grade and stage remain the main prognostic factors for the effect of treatment. The risk of relapse in patients with low-grade transitional cell carcinoma of the bladder is 70%. Half of them develop metastatic disease within two years, which requires the use of chemo and immunotherapy.

Keywords: bladder cancer, metastatic urothelial carcinoma, therapeutic options

Въведение

Карциномът на пикочния мехур е на четвърто място по честота сред злокачествените заболявания при мъжете след рака на простатата, на белия дроб и колоректалния карцином. (1) Рискът за появата му след 75-годишна възраст нараства с 2-4% при мъжете и 0.5-1% при же-

ните. Средната възраст при поставяне на диагнозата е 65-70 години. Ракът на пикочния мехур се среща от 3 до 4 пъти по-често при мъжете, отколкото при жените. (2) От друга страна, преживяемостта в зависимост от стадия е много по-малка при жените, сравнено с тази при мъжете. В развитите региони като Северна Америка и

Европа най-честият хистологичен вариант на карцинома на пикочния мехур е уротелният. (3)

През последните две десетилетия честотата на 5-годишната обща преживяемост нараства в западноевропейските страни за сметка на тази в източноевропейските. (4)

Етиопатогенеза

Основен рисков фактор в около 50% от случаите е тютюнопушенето. (5) Тютюнът е богат източник на различни канцерогени - ароматни амини и N-нитрозоамини, които водят до увреждане на ДНК структурата под формата на двуверижни счупвания, основни модификации и образуване на обемни аддукти. (6) В голям метаанализ на Cumberbatch et al., включващ 263 публикации, става ясно, че съществен рисков фактор в 5-6% от случаите е експозицията на работното място. (7) Най-застрашени са тютюневите работници, бояджиите, производителите на алуминий, каучук, оцветители, фризьорите, бръснарите и други. Голямо мултицентрично епидемиологично проучване в Европа с 476 160 души доказва връзката между консумацията на алкохол и повишения риск от карцином на пикочни мехур. (8) Тази зависимост не се открива при азиатската раса, при която липсва ензимът алкохол дехидрогеназа, метаболизиращ ацеталдехида в алкохол, който е канцероген. (9) Други рискови фактори са полът, расата, социално-икономическите фактори, генетичните мутации.

Около 25% от пациентите са в локално авансирал стадий в момента на поставянето на диагнозата, което се асоциира с по-висока смъртност. (10) Най-честите симптоми са безболкова макроскопска хематурия, дизурични смущения, болка ниско в корема или в кръста при напреднало заболяване.

Съвременен терапевтичен подход (ESMO ръководство)

Терапевтичният подход се обуславя от хистологията, TNM стадирането, както и от молекулярната патогенеза. *Лечение на неинвазиращ мускулния слой карцином (I стадий)*

Трансуретралната резекция е средство на избор при всеки начален тумор на пикочния мехур. При тумори с нисък риск се прави еднократна инстилация („one shot“) с BCG, а при тези с междинен и висок риск – 6-седмични и 10-месечни интракавитарни инстилации. При високорисковите тумори, неподдаващи се на лечение, се обмисля и радикална цистектомия.

Лечение на инвазиращ мускулния слой карцином (стадий II-IIIa)

Стандартното поведение в тези случаи е радикална цистектомия с двустранна тазова лимфна дисекция. Времето, свободно от прогресия, и общата преживяемост зависят от броя премахнати лимфни възли.

Отстраняването им е метод на лечение при метастази и микрометастази в лимфните възли. Впоследствие тези пациенти подлежат на реконструктивна операция. Възрастта не е противопоказание, но се асоциира с по-висока постоперативна смъртност.

Лъчелечението (ЛЛ) е средство на избор при органосъхраняващо поведение. Палиативното ЛЛ е уместен метод при пациенти, които не са подходящи за радикална цистектомия.

Единадесет рандомизирани проучвания с 3005 пациенти доказват ползата от платина-базирана неоадювантна химиотерапия. 5-годишната обща преживяемост е увеличена с 5%, а времето, свободно от прогресия – с 9%. Не се отчита съществена разлика в тези показатели при приложението на адювантна химиотерапия. В отделни случаи при болни с позитивни лимфни възли, съдова инвазия, неблагоприятни молекулярни прогностични фактори, е уместно да се обмисли приложението ѝ.

Лечение на авансирало и метастазирало заболяване (стадий IV)

При неоперабилни болни и при наличие на далечни метастази средство на избор е комбинираната платина-базирана химиотерапия с gemcitabine/cisplatin или M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin). Основен лимитиращ фактор за приложението на режима M-VAC са неговите нефро- и кардиотоксичност. Прилага се задължително с КСФ.

Обичайно около 50% от пациенти са противопоказани за лечение с Cisplatin поради сателитна коморбидност, увредено общо състояние или нарушена бъбречна функция. При тях се използва монотерапия с carboplatin, gemcitabine, ifosfamide, docetaxel.

В отделни случаи на пациенти с локалноавансирало заболяване (T4bN1) трябва да се обмисли цистектомия с лимфна дисекция или дефинитивна лъчетерапия с последваща системна химиотерапия. Палиативното лъчелечение добре повлиява симптоми като болка и кръвене.

Вариант при тези пациенти е и имунотерапията. През 2017 г. FDA дава одобрение за 2 молекули – PD-L1 инхибиторът atezolizumab и PD-1 checkpoint-инхибиторът pembrolizumab, представляващ хуманизирано моноклонално антитяло. Те може да се прилагат като първа линия терапия при пациенти, които не са подходящи за Cisplatin-базирана химиотерапия. Pembrolizumab е одобрен и като втора линия лечение въз основа на данните от проучването KEYNOTE-045. Процентът на обща преживяемост и времето, свободно от прогресия, са в полза на пациентите в рамото с pembrolizumab.

Клиничен случай

Представяме терапевтичното поведение при 71-годишен пациент от Клиника по медицинска онкология – УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД. През август 2017 г., по повод

лумбалгия, полакиурия и макроскопска хематурия, е проведена компютърна томография (КТ). Установяват се данни за дефект в изпълването на пикочния мехур. След цистоскопия се доказва туморна формация в мехура и малкотазова лимфаденомегалия. Извършена е цистопростатектомия с уретерокутанеостомия. Хистологично се верифицира нискодиференциран уротелен карцином на пикочния мехур с инфилтрация в горни $\frac{2}{3}$ на мускуларис проприя, T3N1Mx, G3 и метастази в лимфни възли. Насочен за лъчелечение, което пациентът отказва да проведе. От началото на 2018 г. започва да чувства болки в малкия таз, рестадиращите изследвания доказват две мекотъканни лезии с тазова лимфаденомегалия. По решение на ОКОК са проведени шест курса по протокол cisplatin/gemcitabine с последваща лъчетерапия. Провежда редовно рестадиране съгласно националния план за диспансерно наблюдение. По-късно (след 18 месеца) с ПЕТ КТ се доказват новопоявили се чернодробни и белодробни метастази. След изследване на PD-L1 пациентът започна втора линия имунотерапия с pembrolizumab, която продължава към настоящия момент.

Обсъждане

При 70% от пациентите с уротелен карцином образуванията са повърхностни (pTa, pT1 или pTis), но са с висока честота на рецидиви. (11) Цистоскопия с последваща трансуретралната резекция е златен стандарт при лечението на тези тумори. Инстилацията на bacillus calmette – guérin (BCG) или цитостатик се определя от стратифицирания риск. Първо средство на избор е радикалната цистектомия с двустранна тазова лимфна дисекция и последваща реконструкция. (12, 13) Неоадювантна химиотерапия или дефинитивна лъчетерапия се обмисля при операбилни болни в стадий T2-T3 предвид наличие на микрометастази. Самостоятелното лъчелечение се включва в мултимодалния подход при запазване на пикочния мехур. (14) По-малък риск от рецидиви се наблюдава при едновременно приложение на лъчехимиотерапия. (15) Провеждането на цистоскопия с биопсия на всеки 3 месеца през първата година и на всеки 6 месеца през следващите е задължително за оценка на ефекта от проведеното лечение. При наличие на рецидив се препоръчва цистектомия. (16) Системната платина-базирана химиотерапия е единствената с доказана ефикасност по отношение на времето, свободно от прогресия, и петгодишната обща преживяемост. Средната обща преживяемост при тези пациенти е около 14 месеца. (17, 18) Възможностите за втора линия химиотерапия са ограничени. Доскоро това бяха таксани, vinflunine или gemcitabine, които нямаха доказан ефект и се свързваха с редица странични ефекти. (19) В тези случаи, вкл. за пациенти, неподходящи за първа линия с cisplatin

или такива с ранен рецидив, средство на избор остава имунотерапията. Аналогичен е терапевтичният подход при представения пациент.

Приложението на имунни чекпойнт инхибитори подобри прогнозата в тази популация. Pembrolizumab е единственият, за който има доказателства от ниво 1 от проучването KEYNOTE-045 за подобрена преживяемост, безопасен профил на действие и качество на живот. (20) Nivolumab и atezolizumab също са с обещаващи резултати. (21)

Заклучение

През последните 30 години няма значителни успехи в лечението на карцинома на пикочния мехур. Неговата неясна етиология, недобре проучената патогенеза, склонността към чести рецидиви значително влошават прогнозата. Приложението на системна химиотерапия и лъчелечение се обуславя от хистологичната верификация и стадиране. Развитието на молекулярната диагностика в последните години дава възможност за прецизирана медицина, каквато именно е имунотерапията.

Библиография:

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27:289.
2. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, et al: Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology* 55: 876 – 880, 2000
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
4. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3:327.
5. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016;70:458–66.
6. Stern MC, Lin J, Figueroa JD, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the International Consortium of Bladder Cancer. *Cancer Res* 2009; 69:6857–64.
7. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016; 70:458–66.
8. Botteri E, Ferrari P, Roswall N, et al. Alcohol consumption and risk of urothelial cell bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer* 2017; 141:1963–70.
9. Masaoka H, Matsuo K, Sawada N, et al. Alcohol consumption and bladder cancer risk with or without the flushing response: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Cancer* 2017; 141:2480–8.
10. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER Stat Fact Sheets: Bladder Cancer. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. Accessed November 2013.
11. Boman H, Hedelin H, Holmang S. Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence. *J Urol* 2002; 167:80–3.

12. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001; 165:1111–1116.
13. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 45–57.
14. James ND, Hussain SA, Hall E et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1477–1488.
15. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061–3071.
16. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS et al. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates - the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 36–41.
17. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602–4608.
18. Loehrer PJ, Sr, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066–1073.
19. Witjes JA, Lebre T, Comperat EM et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 462–475.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): bladder cancer (Version 3.2019), 23 April 2019.
21. Y. Fradet, J. Bellmunt, D.J. Vaughn, J.L. Lee et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue 6, June 2019, Pages 970–976.



Другото лице

От настоящата година изданията MEDIC са партньор на Съюза на писателите-лекари в България „Димитър Димов“.

Във всеки пореден брой, в новата ни рубрика „Другото лице“ ще ви представяме творбите на лекари писатели, поети, публицисти и есеисти.

#2

Д-р Джина Димитрова Дундова-Панчева



Д-р Джина Димитрова Дундова-Панчева е родена на 8.05.1968 г. в София.

През 1987 г. завършва Английската езикова гимназия в София със златен медал, а през 1993 г. – Медицинския университет в София с отличен успех. Придобива специалност по детски болести през 2000 г. От януари 1994 г. е клиничен ординатор към Катедрата по педиатрия при ВМИ – София, впоследствие – ординатор педиатър и електрофизиолог (ЕЕГ) в Детската неврология на Института по Педиатрия.

От 2002 г. е асистент в Катедрата по физиология на МУ – София, където преподава и до момента физиология на студенти – медици, стоматолози и фармацевти на български и на английски език. От 2003 г. до днес работи и в МЦ „Кортекс“ като педиатър и електрофизиолог.

През 2018 г. са издадени стихосбирките ѝ „Чудо“ и „Вълшебството си ти“ на „Издателско ателие Аб“. А през 2019 г. е издадена преводната сборна стихосбирка „The miracle is you“, както и стихосбирката „Сънувано небе“, под редакцията на Георги Константинов, издателство „Пламък“. През 2019 г. е издадена книгата ѝ с проза „Андре от горния етаж“ от „Издателско ателие Аб“.

През 2018 г. песен по стихове на Джина Дундова печели първа награда на Националния конкурс за поп песен „Бургас и морето“. През 2019 г. друга песен по нейни стихове е избрана да участва в поп и рок феста за празника на София.

Нейни стихове са публикувани в няколко броя на сп. „Пламък“ и в антологията „Нова българска поезия и проза-Пламък 13“, както и в сайтовете „Галерия на думите“ и „Тетрадката“. Обича поезията, фотографията, пътешествията, да свири на пиано.

Омъжена, майка на две деца.

Защо не можем като тях

Как красиво умират листата,
завъртяни в златист водопад
и докоснали вече земята,
за последно съдбовно шумят.

Скоро те ще са призрочни сенки,
ветрове ще ги носят на прах.
Само клоните голи ще стенат,
ще заглъхне и птичийт смях.

В този миг ще заплаче гората
с подарени от облак сълзи.
Как красиво умират листата,
а отгоре мъглата пълзи.

Късна любов

Моя късна любов, неочаквана,
неуверена, смешно ранима,
след пороя от грешки отчаяна,
щом си спомняш за мен – намери ме.
Чувствам, идваш при мене нетърсена,
очарована палаво тичаш...

Ще отворя вратата и в тъмното
ще те пусна в сърцето си скришом.
Че в живота ми дълго те нямаше,
даже вече почти те забравих
и без тебе усмихвах се някакси,
но от радост ли беше... едва ли.
И ще дишат задъхано дните ми,
възродени от твоето присъствие.
Само още веднъж довери ми се!
Знам, за нови открития късно е.
Ще потърся подслон в топлината ти,
моя късна любов, неподирена.
Ти ела, тъй внезапно познала ме
и бъди с мен до края на дните ми.

Отвъд

Какво ни чака там, отвъд?
Галактиките и звездите,
един безкраен млечен път
или покой, отдавна дирен?
А може би вълшебен свят
извън познатите предели,
където лилии цъфтят
сред езера, поруменили
от изгрев на безброй слънца,
които Бог със поглед пали,
любов на хиляди сърца,
когато сутрин го погали?
Или ни чака тишина
и вечна нощ сред космос леден,
сред непрогледна тъмнина,
дошла при нас с дъха последен...
Каквото и да има там,
отвъд познатите пътеки,
ще го узнае всеки сам,
но ще мълчи, уви, навеки.

Рапсодия

в бяло

Събужда ме рапсодията в бяло
и няма ги познатите пътеки.
Снегът е сложил новото начало,
калта е заличил - каква утеха!
Красив и бял, денят с нощта е скъсал
и стъпките попиват светлината.
Възможно е доброто да възкръсне
сред тихите покои на душата.

Като небето

и земята

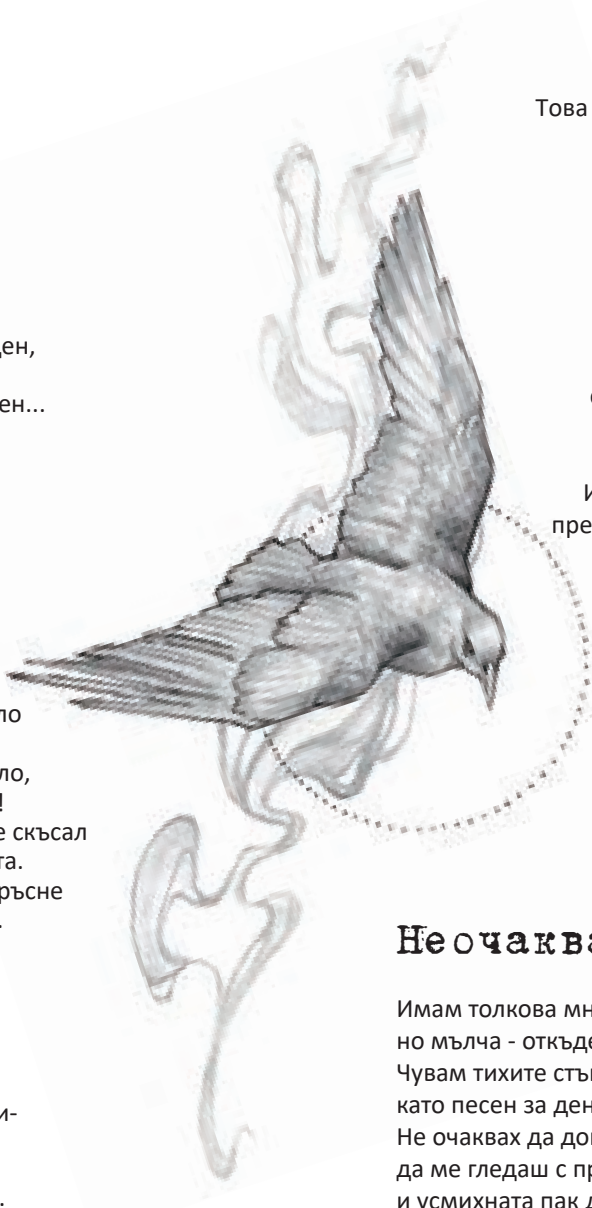
Със теб сме толкова различни-
като небето и земята
и мислите ми романтични
се спъват в теб и се премиятат.

А после някъде безмълвно
препускат надалеч и бягат.
Без тях душата не е пълна,
звездите бързат да си лягат...

Внезапно мълнии притичват
от облаците към тревата.
Разбирам - всъщност се привличат
безспир небето и земята.

Метаморфозата

Заглеждам се във снимката от вчера.
Оттам ме гледа слънчево момиче,
усмихва се на някаква химера,
в очите му искри от радост тичат.
Това съм аз, но сякаш в първа младост,
когато Любовта дойде на среща,
прегърна ме, а после, на раздяла,
задъхана целуна ме горещо.
Отбила се отново в зрелостта ми,
жената тя превърна във момиче,
а снимката учудена извява
момента на промяна динамичен.
Запазила е снимката от вчера
следите от възкръсналите чувства.
Стопила се е ледената фея,
и виждам - оцеляла съм по чудо.
И стоплена завръщам се в мечтата,
прегръщам подмладените си чувства,
момичето съм днес, а не жената,
един забравен глас дочула.



Неочаквано

Имам толкова много неща да ти кажа,
но мълча - откъде да започна, любов?
Чувам тихите стъпки на дъжд по паважа
като песен за ден, изненадващо нов...
Не очаквах да дойдеш при мене отново,
да ме гледаш с присвити, чаровни очи,
и усмихната пак да ми сипеш отрова -
от онази надежда, която горчи...
Не превземай мечтите ми днес без да питаш
и не карай сърцето да тича така.
Ако искаш подслон да намериш и пристан,
превърни във крило мойта крехка ръка.
И тогава ще дойда при теб като птичка,
ще летя сред възторзи и стара тъга.
Ако искаш, любов, пак при мен да дотичаш,
превърни ме във птица, превърни ме в дъга.



Vokanamet
canagliflozin/metformin HCl
tablets

Invokana
canagliflozin tablets

**Действайте сега
за по-добро бъдеще**

Неконтролираният захарен диабет тип 2 не може да чака



При пациенти със захарен диабет тип 2 **Invokana**[®] показва понижаване на риска от сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт с

14%

(3-point MACE)¹
(95% CI: 0,75 - 0,97)

понижаване на риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (CH) с

33%

(95% CI: 0,52 - 0,87)

47%

понижаване на относителния риск до възникване на първо потвърдено събитие с нефропатия (двойно повишаване на серумния креатинин, необходимост от бъбречна заместителна терапия и бъбречна смърт) (0,33 - 0,84).^{1,*}

¹ Neal B., et al. N Engl J Med. 2017; 377(7):644-57

² Davies M et al. Diabetologia. 2018 Oct 5

*в сравнение с плацебо, добавено към стандартната терапия за диабет и атеросклеротично СС заболяване

Име на лекарствения продукт:

Invokana 100 mg филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 100 mg канаглифлозин (canagliflozin).
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 50 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 1 000 mg метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride).
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 150 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 1 000 mg метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Терапевтични показания:

Invokana е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол като: Монотерапия: Когато само с диета и физически упражнения не се постига задоволителен гликемичен контрол при пациенти, за които се счита, че употребата на метформин е неподходяща поради непоносимост или противопоказания. Допълнителна терапия: Допълнителна терапия към други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, включително инсулин, когато те, в комбинация с диета и упражнения, не постигат задоволителен гликемичен контрол.

Vokanamet е показан при възрастни със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и физически упражнения: при пациенти, при които не се постига достатъчен контрол при максимално поносимите за тях дози метформин самостоятелно; в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет при пациенти, при които не се постига достатъчен контрол с метформин и тези лекарствени продукти; при пациенти, които вече са лекувани с комбинацията канаглифлозин и метформин под формата на отделни таблетки.

За допълнителна информация относно показания, дозировка и начин на приложение, противопоказания, специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие, употреба при бременност и кърмене, ефекти върху способността за шофиране и работа с машини, както и нежелани лекарствени реакции, моля, прочетете Кратките характеристики на продуктите. Лекарствени продукти по лекарско предписание. Дата на последно одобрение на КХП: 04.03.2019 г., КХП: 25.04.2019 г.

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за Мундифарма. 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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ №8, София 1303, тел.: +359 2 890 3417, уебсайт: www.bda.bg, факс: +359 2 962 13 57, e-mail: mundipharma@mundipharma.bg.

За повече информация относно продуктите на Мундифарма, можете да се свържете с нас на адрес:
ул. „Кораб планина“ №8, офис 1, София 1407, телефон: +359 2 962 1354 или +359 2 962 1356,
факс: +359 2 962 1357, e-mail: mundipharma@mundipharma.bg. ИАЛ 4949/06.02.2020.



Adenuric®

(febuxostat)

Adenuric® 80 mg u 120 mg

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

Adenuric® 120 mg

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



КХП Adenuric®



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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**