

Тактика ведення пацієнта кардіологічного профілю з урахуванням можливостей українського фармакологічного ринку

11 травня 2016 р. в Києві відбулося засідання Експертної ради з питань лікування пацієнтів кардіологічного профілю, організоване за підтримки фармацевтичної компанії «Мікрохім», метою якого були обмін досвідом між фахівцями, ознайомлення з основними стратегіями розвитку кардіологічного напрямку медицини, реалізація взаємозв'язку між лікарем та виробником медичних препаратів, а також виокремлення нагальних проблем галузі, які можуть бути розв'язані шляхом поєднання зусиль представників медичної та фармацевтичної ланки. У рамках заходу експерти озвучили сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів кардіологічного профілю та результати вітчизняних клінічних досліджень застосування низки фармакологічних препаратів.



Михайло Лутай, професор, доктор медичних наук, завідувач відділу атеросклерозу і хронічної ішемічної хвороби серця ДУ «Національний науковий центр (ННЦ) «Інститут кардіології імені академіка

М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук (НАМН) України, відкрив засідання доповіддю, присвячену принципам антиангінальної терапії у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 02.03.2016 р. № 152 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» затверджена адаптована клінічна настанова «Стабільна ішемічна хвороба серця», підготовлена провідними кардіологами України, заснована на засадах доказової медицини (МОЗ України, 2016; Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Стабільна ішемічна хвороба серця», 2016). Відповідно до її змісту, мета антиангінальної терапії пацієнтів зі стабільною ІХС — покращення якості життя хворого та запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень.

За даними реєстру CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) 2013 р., на фоні великої частки пацієнтів зі стабільною ІХС III функціонального класу (ФК) (36%) рівень проведення ревааскуляризаційних втручань в Україні (процедури ангіопластики, стентування коронарних артерій та аортокоронарного шунтування) дуже низький та не відповідає актуальній потребі. Охоплення таких пацієнтів медикаментозною терапією також потребує поліпшення. Досі найчастіше українські лікарі призначали бісопролол — препарат групи блокаторів β-адренорецепторів із найбільшою доказовою базою ефективності — усередній добовій дозі 5,5 мг, рідше — метопролол, середня

добова доза якого становила 52 мг. Крім цього, призначаючи препарати цієї групи, лікарі часто забували про наслідки відміни препарату без титрування дози, з чим пов'язано виникнення низки небажаних реакцій, які погіршують якість життя пацієнта.

Окрім блокаторів β-адренорецепторів, до препаратів 1-ї лінії антиангінальної терапії відносять блокатори кальцевих каналів, які мають зіставну з ними ефективність в контексті підвищення толерантності до фізичного навантаження, проте більш виражено знижують так званий тотальний тягар ішемії за рахунок зменшення кількості безболізових епізодів ішемії міокарда.

Стандартною стартовою терапією при виникненні нападу стенокардії напруження вважають нітрати короткої дії, класичний представник яких — нітрогліцерин — реалізує антиангінальний ефект, виступаючи донатором екзогенного оксиду азоту. В низці експериментальних робіт продемонстровано здатність нітрогліцерину погіршувати ендотеліальну функцію, що, однак, не знайшло підтвердження в клінічних дослідженнях. Ефект від прийому препаратів має дозозалежний характер: при підвищенні дози його дієвість зростає.

При нападі стенокардії напруження, згідно з рекомендаціями, зазначеними в адаптованій клінічній настанові «Стабільна ішемічна хвороба серця», хворому у сидячому положенні необхідно приймати нітрогліцерин у дозі 0,3–0,6 мг кожні 5 хв сублінгвально до припинення нападу або досягнення максимальної дози 1,2 мг протягом 15 хв. Зручнішою альтернативою застосування таблетованої форми препарату є нітрогліцерин у формі спрею, який на ринку України представлений препаратом НІТРО-МІК® («Мікрохім», Україна). До переваг цієї лікарської форми відносять більш швидкий ефект і зручність, проте при ініціальному призначенні лікар має ознайомити пацієнта з методикою застосування для уникнення потрапляння у дихальні шляхи.

Для купірування ангінозного нападу також можна застосовувати препарати ізосорбиду динітрату (ІЗО-МІК™ спрей сублінгвальний дозований, «Мікрохім» Україна), які дозволя-

ють усунути напад стенокардії упродовж 1 год. Довший період дії препарату, зумовлений особливостями фармакокінетики ізосорбиду динітрату та його метаболітів, забезпечує довший ефект, ніж при застосуванні сублінгвальних форм нітрогліцерину.

Відповідно до результатів великого багатоцентрового дослідження, регулярне застосування ізосорбиду динітрату в дозі 40 мг 2 рази на добу вже за кілька років набуває ефективності, яку можна прирівняти до ефективності плацебо. Тому препарати тривалої дії необхідно рекомендувати з урахуванням стереотипної поведінки пацієнта для профілактики ангінозного нападу при інтенсивній фізичній активності. Рутинне застосування нітратів тривалої дії не рекомендоване у зв'язку з високим ризиком розвитку толерантності. Проте повільне вивільнення речовини без формування виражених піків концентрації, характерне для деяких представників пролонгованих форм ізосорбиду динітрату (ДИКОР ЛОНГ, «Мікрохім» Україна), дещо нівелює цей ефект.



Ганна Лисенко, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», ознайомила присутніх із результатами експериментальних та клінічних досліджень дієвості мельдонію. Досвід його застосування нараховує більше 25 років, за які препарат зарекомендував себе як цілком безпечний. Проте більшість робіт, в яких продемонстрована його ефективність, були експериментальними, а клінічна база обмежена результатами досліджень з вибірками невеликого обсягу.

Препарат блокує окиснення жирних кислот та стимулює використання глюкози для синтезу аденозинтрифосфату, таким чином оптимізуючи енергетичний обмін

в клітині. Згідно з результатами експериментальних робіт, його застосування забезпечує збереження нормальної функції м'язових клітин поперечносмугастих і гладких м'язів, позитивно впливає на ендотелій судин, підвищує їх тонус, а також зменшує агрегацію тромбоцитів. Нейропротекторний ефект мельдонію зумовлений його холіноміметичними властивостями, а продемонстрована у низці досліджень здатність стимулювати утилізацію глюкози є підставою для призначення його пацієнтам із цукровим діабетом.

Однією з найбільших клінічних робіт, в якій показано антиішемічний/антиангінальний ефект мельдонію, стало багатопроцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження MILSS II (n=278) (Дзерве В., 2010). У результаті застосування мельдонію в дозі 1 г/добу на фоні стандартної терапії у пацієнтів із хронічною ІХС (стабільною стенокардією) достовірно підвищувалася їх толерантність до фізичного навантаження.

За даними дослідження, проведеного на базі відділу атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», в якому брали участь 30 пацієнтів із ІХС (стабільною стенокардією II–III ФК), застосування мельдонію на фоні стандартної терапії при ІХС сприяло покращенню клінічних характеристик стану хворих. У поточному дослідженні протягом 2 тиж пацієнтам вводили ТРИЗИПІН розчин для ін'єкцій («Мікрохім», Україна) в дозі 500 мг/добу парентерально. Ефективність препарату оцінювали за наявністю достовірних змін клінічних та об'єктивних показників, підвищення толерантності до фізичного навантаження. З урахуванням збільшення тривалості періоду до моменту появи стенокардії та/чи електрокардіографічних ознак ішемії (+136,7 с), а також потужності навантаження при проведенні велоергометрії (+18,8 Вт), у пацієнтів відзначено підвищення толерантності до фізичного навантаження після курсу лікування метаболічним препаратом. Також встановлено 2-кратне зменшення кількості нападів стенокардії потреби

у застосуванні нітрогліцерину. У кожного 5-го учасника реєстрували зниження показника ФК з III до II, а у 2 (6,7%) хворих — до I. Пацієнти добре переносили терапію, побічних реакцій не зареєстровано.



Професор **Юрій Сіренко**, завідувач відділу симптоматичних артеріальних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», окреслив критерії визначення поняття

«гіпертонічний криз», його ускладненого та неускладненого варіантів. Говорячи про різницю між неускладненим гіпертонічним кризом та підвищенням артеріального тиску хворого з артеріальною гіпертензією, а отже, і про відмінності ведення пацієнтів з цією патологією, доповідач підкреслив, що для встановлення діагнозу гіпертонічного кризу обов'язковими є васкулопатії з пошкодженням ендотелію та локальним ураженням судин (наприклад, із виникненням лакунарних інсультів і локальної ішемії). Незважаючи на наявність конкретної межі рівня артеріального тиску (240/140 мм рт. ст.), при перевищенні якої можна говорити про розвиток у пацієнта гіпертонічного кризу, важливим моментом встановлення зазначеного діагнозу є фактор так званого робочого тиску: гіпертонічним кризом треба вважати підвищення рівня робочого артеріального тиску на 30–40%. Ускладнений гіпертонічний криз, який потребує спеціальних методів діагностики та лікування, асоційований з ураженням конкретних органів-мішеней: головного мозку, серця, нирок і сітківки ока. Також іншої стратегії ведення потребують вагітні з пре-еклампсією, еклампсією, пацієнти з кровотечею на фоні підвищеного артеріального тиску в післяопераційний період після аортокоронарного шунтування.

При розвитку неускладненого гіпертонічного кризу госпіталізація пацієнта

до стаціонару не обов'язкова: допустимий термін зниження рівня артеріального тиску до бажаного — 1 доба. Проблемою застосування деяких препаратів, за словами доповідача, є відсутність зручних для використання лікарських форм, що в ситуації, яка потребує негайного вирішення, може знизити якість надання медичної допомоги.

При ускладненому гіпертонічному кризі хворого госпіталізують і застосовують препарати для купірування нападу парентерально — з метою зниження рівня артеріального тиску протягом 1 год. Винятки становлять розширююча аневризма аорти та післяопераційна кровотеча — стани, за яких пацієнт потребує якнайшвидшого зниження рівня артеріального тиску. При церебральному ішемічному кризі цільовий рівень артеріального тиску становить <220/130 мм рт. ст., при гострій енцефалопатії рекомендовано знижувати тиск на 25% протягом 2 год. За даними тематичного Кокранівського огляду, до препаратів, які ефективно знижують рівень артеріального тиску, належать: нітрати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, діуретики, блокатори кальцевих каналів, блокатори α - та β -адренорецепторів, антагоністи дофамінових рецепторів.



Професор **Юрій Рудик**, доктор медичних наук, керівник відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (Харків), поділився з присутніми

результатами клінічного дослідження застосування препарату АЦЕКОР КАРДІО («Мікрохім» Україна) у 150 пацієнтів зі стабільною ІХС II–III ФК порівняно з референтними препаратами. У дослідженні оцінювали антиагрегантну дію терапії за показниками спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів до та після 4-тижневого курсу лікування, переносимість та можливі



побічні ефекти препарату, який проходив тестування, та препаратів порівняння.

У роботі продемонстровано достовірну антиагрегантну дію АЦЕКОР КАРДІО (діюча речовина — ацетилсаліцилова кислота 100 мг), який за своєю ефективністю не поступався референтним препаратам та навіть мав більший вплив на аденозиндифосфат-індуковану агрегацію тромбоцитів порівняно з референтним препаратом ацетилсаліцилової кислоти 75 мг. Препарат гарно переносився пацієнтами, мав кращий профіль гастроентерологічної безпеки порівняно з референтним препаратом, який містить 150 мг ацетилсаліцилової кислоти. Проміжні результати дослідження свідчили про оптимальне співвідношення ефективності та безпеки препарату АЦЕКОР КАРДІО у дозі 100 мг.



Професор Ігор Кузнецов, доктор біологічних наук, координатор медико-біологічних досліджень, директор ТОВ «Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест», ознайомив присутніх з техно-

логічними рішеннями, які компанія «Мікрохім» використовувала при фармацевтичній розробці препаратів для лікування пацієнтів з ІХС з покращеним профілем безпеки та зміненою фармакокінетикою. Так, розроблена компанією технологія виготовлення сублінгвальних таблеток НІТРОГЛІЦЕРИН і НІТРОМАКС методом прямого пресування без зволоження та нагрівання забезпечує більшу стабільність діючої речовини. Виготовлення препаратів здійснюється відповідно до вимог належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice — GMP) під контролем якості проміжних продуктів та готових лікарських форм на всіх етапах. Вдале поєднання компонентів препарату НІТРО-МІК® спрею сублінгвальний дозований дозволило досягнути більшої пружності випарів розчинників порівняно з нітрогліцерином і, як наслідок, більш точного дозування нітрогліцерину в кінці строку зберігання порівняно з сублінгвальними таблетками. Технологічні нововведення при розробці ІЗО-МІК™ спрею сублінгвального дозованого дали можливість збільшити абсорбцію ізосорбиду динітрату через слизову оболонку ротової порожнини. Форма спрею за наявності переваг аерозолу не має недоліків, пов'язаних із застосуванням флаконів під підвищеним тиском та використанням пропілентів.

У препараті ДИКОР ЛОНГ кожна мікрогранула — окремих елемент, з якого активний компонент вивільняється з визначеною швидкістю. При розпаді таблетки (капсули) у водному середовищі мікрогранули вивільняються, розподіляються по шлунково-кишковому тракту та поводять себе як окремі дифузійні системи. Профіль розчинення лікарської форми забезпечує сумарний профіль розчинення мікрогранул, який більш стабільний порівняно з монолітними формами. Ефект пролонгації забезпечує плівкова оболонка. Кінетика вивільнення активного компонента

з частинки залежить від складу і кількості нанесеного покриття. Змінюючи співвідношення часток з різною кінетикою розчинення, можна управляти сумарним профілем вивільнення активного компонента.

Рішення щодо покриття ядра таблетки АЦЕКОР КАРДІО полімерною плівкою, стійкою до дії нейтрального та кислого середовища, дозволяє таблетці непошкодженою дістатися тонкого кишечника, де під дією слабопужного середовища полімерна оболонка розчиняється з вивільненням діючої речовини.

Таким чином, формат заходу дозволив виокремити проблемні моменти застосування сучасних препаратів та сформулювати потреби лікаря-практика, які можуть бути задоволені силами українського виробника фармацевтичної продукції.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

АЦЕКОР КАРДІО

Р.п. № UA/9628/01/01 від 30.05.2014 р.

Склад. 1 таблетка містить кислоти ацетилсаліцилової 100 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. **Код АТС.** B01A C06. **Показання.** Для зниження ризику смерті у пацієнтів з підозрою на гострий інфаркт міокарда, захворюваності та смерті пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, транзиторних ішемічних атак та інсульту у таких пацієнтів, захворюваності та смерті при стабільній і нестабільній стенокардії, інфаркту міокарда у пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень та осіб із багатфакторним ризиком серцево-судинних захворювань. Для профілактики тромбозів та емболій після операцій на судинах і тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії після довготривалої іммобілізації. Для вторинної профілактики інсульту. **Побічні реакції.** Диспепсія, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль, запалення шлунково-кишкового тракту, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, які у поодиноких випадках можуть спричинити шлунково-кишкові геморагії і перфорації з відповідними лабораторними показниками та клінічними проявами та ін.

ДИКОР ЛОНГ

Р.п. № UA/11012/01/01, № UA/11012/01/02, № UA/11012/01/03 від 21.05.2015 р.

Склад. Таблетки пролонгованої дії, що містять ізосорбиду динітрату 20; 40 або 60 мг. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, які застосовуються в кардіології. Органічні нітрати. **Код АТС.** C01D A08. **Показання.** Лікування та профілактика стенокардії (в тому числі після інфаркту міокарда); лікування тяжкої хронічної серцевої недостатності в комбінації з глікозидами, діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. **Побічні реакції.** Рефлекторна тахікардія, гіпотензія в положенні стоячи, в тому числі ортостатичні реакції; нудота, блювання; головний біль, вираженість якого поступово зменшується при подальшому застосуванні препарату, запаморочення, сонливість та ін.

ІЗО-МІК™ спрею сублінгвальний дозований

Р.п. № UA/2621/01/01 від 06.11.2014 р.

Склад. 1 доза спрею містить ізосорбиду динітрату водного (у перерахуванні на 100% ізосорбиду динітрату) — 1,25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, які застосовуються в кардіології. Органічні нітрати. **Код АТС.** C01D A08. **Показання.** Призначають дорослим: для профілактики і лікування нападів стенокардії; при гострому інфаркті міокарда; при гострій лівшлункової серцевої недостатності. **Побічні реакції.** Периферичний набряк (зазвичай у пацієнтів із лівшлунковою недостатністю), короточасна піремія обличчя, артеріальна гіпертензія та/або ортостатична гіпотензія та ін.; відчуття слабкості, легке печіння на язиці після розприскування препарату у ротовій порожнині; крововилив у гілофіз у пацієнтів із невіднастованою пухлиною гілофіза, головний біль, запаморочення, сонливість, відчуття жару, «нітратний» головний біль на початку лікування, вираженість якого зазвичай поступово зменшується/зникає при подальшому прийомі препарату, але який може бути сильним та стійким та ін.

НІТРО-МІК® спрею сублінгвальний дозований

Р.п. № UA/2622/01/01 від 20.11.2014 р.

Склад. 1 доза містить нітрогліцерину розведеного (в перерахуванні на 100% нітрогліцерину) — 0,4 мг. **Фармакотерапевтична група.** Периферичний вазодилатор. Антіангінальний засіб. **Код АТС.** C01D A02. **Показання.** Лікування та профілактика нападів стенокардії; фізичне навантаження або емоційний стрес, які можуть спричинити напади стенокардії. Ад'ювантна терапія у випадках, які потребують невідкладної допомоги, при гострій лівшлункової недостатності. Зниження тиску при гострому інфаркті міокарда. Запобігання спазмам коронарних судин, спричинених зондуванням серця, під час коронарографії. **Побічні реакції.** Нечіткість зору, психотичні реакції, загальмованість, дезорієнтація; нудота, блювання, сухість у роті, біль у животі, діарея; на початку лікування внаслідок вазодилатації може розвинутися головний біль та ін.

НІТРОГЛІЦЕРИН

Р.п. № UA/0129/01/01 від 19.05.2014 р.

Склад. 1 таблетка містить 0,5 мг нітрогліцерину.

НІТРОМАКС

Р.п. № UA/14157/01/01, UA/14157/01/02, UA/14157/01/03 від 29.12.2014 р.

Склад. 1 таблетка містить 0,3; 0,4 або 0,5 мг нітрогліцерину. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються в кардіології. Органічні нітрати. **Код АТС.** C01D A02. **Показання.** Купірування і короточасна профілактика нападів стенокардії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нітрогліцерину, допоміжних компонентів препарату, нітратів. Церебральна ішемія, тампонада серця, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, одночасне застосування із силденафілом та іншими інгібіторами фосфодієстерази, артеріальна гіпотензія та ін.

ТРИЗИПІН розчин для ін'єкцій

Р.п. № UA/9897/01/01 від 01.08.2014 р.

Склад. 1 ампула (5 мл) містить 0,5 г 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які впливають на серцево-судинну систему. **Код АТС.** C01E B. **Показання.** У складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця; для лікування гострих і хронічних порушень кровопостачання мозку; при гемокральній та крововиливній у стійкій різній епілопії; при зниженні прачездатності, фізичному переважанні; для усунення абстинентного синдрому при хронічному алкоголізмі (в комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). **Побічні реакції.** Тахікардія, зміни артеріального тиску; психомоторне збудження; диспептичні явища; алергічні реакції — свербіж шкіри, висип, набряк.

З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування.

*Анна Антонюк,
фото автора*