

Корвітин® — нові можливості відомого препарату крізь призму досліджень

Згідно зі статистикою ВООЗ, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі. В Україні ситуація подібна: за даними МОЗ, 67% летальних випадків відбувається через ССЗ. Саме тому лікарі, фармакологи, вчені продовжують пошук оптимальних шляхів лікування даної групи хвороб, ведуть активну роботу над новими препаратами, а також вивчають можливості лікарських засобів, що вже застосовуються у клінічній практиці та мають неабиякий багаж доказової бази.

Корвітин® (ПАТ НВЦ «Боршагівський ХФЗ», Україна) — препарат, що вже тривалий час успішно використовують, зокрема, як кардіопротектор при гострому порушенні коронарного кровообігу та інфаркті міокарда (ІМ), гострій і хронічній серцевій недостатності (СН) для терапії та профілактики реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти, периферичних артерій тощо. До складу цього лікарського засобу входить комплекс кверцетину з повідомом. Кверцетин має властивості модулятора активності ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за біосинтез оксиду азоту, протейназ та ін. Кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторний ефект при ішемічному і реперфузійному ураженні міокарда. Крім того, він чинить антиоксидантну та імуномодуючу дію, зменшує вироблення цитотоксичного супероксидного аніону, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їхньої активації. Кверцетин гальмує продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8, відтак сприяє зменшенню об'єму некротизованого міокарда і посиленню репаративних процесів. Механізм захисної дії кверцетину пов'язаний із запобіганням підвищенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах та гальмуванням процесів тромбогенезу.

Кверцетин практично нетоксичний. Крім того, він сам чинить антиоксидантний ефект, зокрема, може захищати міокард від шкідливої дії ацетальдегіду (Зупанець І.А. та співавт., 2011).

Клінічна доказова база препарату Корвітин®

Незважаючи на багатий клінічний досвід застосування препарату Корвітин®, продовжується вивчення його впливу на ті чи інші ланки патологічного процесу.

Так, у відкритому рандомізованому дослідженні, присвяченому оцінці переносимості та ефективності препарату Корвітин®, взяв участь 91 пацієнт із застійною СН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) (Пархоменко О.М., Кожухов С.М., 2014). Всі учасники проходили стаціонарне лікування. Пацієнтів розподілили на дві групи. Основна (n=62) складалася із двох підгруп: хворі першої підгрупи (n=28) отримували досліджуваний препарат Корвітин® у загальній курсовій дозі 8 г (16 флаконів) протягом п'яти діб; у другій підгрупі (n=34) Корвітин® призначали у загальній курсовій дозі 4,5 г (9 флаконів) упродовж того ж часу. Пацієнти основної групи, крім Корвітину, отримували стандартну терапію відповідно до рекомендацій щодо лікування осіб із застійною СН і систолічною дисфункцією ЛШ. Хворі контрольної групи (n=29) отримували лише стандартну терапію.

Кінцевими точками були:

- підвищення ФВ ЛШ;
- зменшення діастолічного об'єму порожнини ЛШ;
- зменшення суми балів комплексної оцінки клінічного стану пацієнтів згідно зі шкалою В.Ю. Марєєва.

Безпеку і переносимість препарату Корвітин® оцінювали на основі суб'єктивних симптомів і об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховували динаміку лабораторних показників, а також частоту виникнення і характер побічних реакцій.

За отриманими результатами дослідники дійшли наступних висновків. Доведено вищу ефективність застосування препарату Корвітин® за кінцевими точками порівняно із групою стандартної терапії (p=0,034). Порівняльний клінічний і статистичний аналіз впливу обох лікувальних схем із препаратом Корвітин® і стандартної терапії показав: друга схема у пацієнтів із гострою декомпенсованою СН є статистично значимо ефективною порівняно зі стандартною терапією (p<0,023). Відмінності ефективності між першою та другою підгрупами основної групи статистично незначущі за всіма аналізованими показниками (рисунок).

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні «ПРОТЕКТ» оцінюють ефективність і безпеку кверцетину

та його вплив на масу некрозу міокарда в пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) з підйомом сегмента ST на тлі стандартної терапії (включно з обов'язковим проведенням механічної або фармакологічної реперфузії) порівняно із застосуванням тільки стандартного лікування (Пархоменко О.М. та співавт., 2016). На даний час дослідження ще не завершено, проте цікавими є обґрунтування та актуалізація призначення препарату Корвітин® в осіб із гострим ІМ.

Так, дослідники зазначають, що гострий початок захворювання і тимчасові обмеження в межах «терапевтичного вікна» для досягнення максимальної ефективності реперфузійної терапії складають патофізіологічну основу сучасних лікувальних стратегій, які підкреслюють необхідність ранніх втручань після розвитку симптомів. На сьогодні своєчасна реперфузія міокарда з використанням тромболітичної терапії або первинних черезшкірних коронарних втручань є наріжним каменем ведення пацієнтів із гострим ІМ зі стійким підйомом сегмента ST на електрокардіограмі (ЕКГ).

Разом із тим, як на межі зони порушеного кровопостачання в області інфарктзалежної коронарної артерії (ІЗКА) і здорової тканини, так і в самій зоні з погіршенням кровотоку частина кардіоміоцитів досить швидко пошкоджується, а частина клітин може гинути внаслідок розвитку, здавалося б, парадоксальної реакції — реперфузійного пошкодження. Після відновлення кровотоку в ІЗКА частина кардіоміоцитів на певний час втрачає повноцінну здатність до скорочення, розвивається контрактильна дисфункція міокарда в зоні реперфузії — так званий синдром оглушення. Чим раніше провести реваскуляризацію міокарда з відновленням тканинного кровотоку, тим менший остаточний некроз міокарда. Слід пам'ятати, що зворотною стороною синдрому реперфузії одним із проявів реперфузійного пошкодження ендотелію судин, особливо при відновленні кровотоку в пізні терміни після початку ГІМ, є пошкодження мікросудинного русла та його обструкція — так званий феномен невідновлення кровотоку — no-reflow.

Патофізіологічні механізми, які беруть участь у пошкодженні міокарда, ймовірно, полягають у тому, що набряк

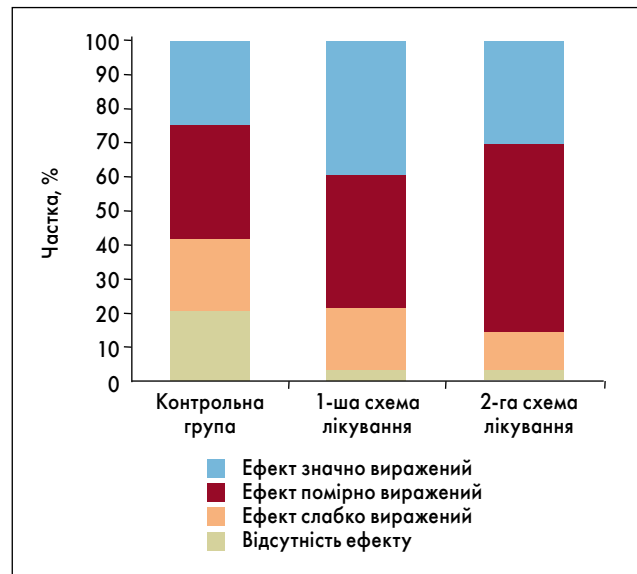


Рисунок. Графічна інтерпретація ефективності у групах (підгрупах)

Табл. 1. Рівень СРБ у пацієнтів з ІМ ПШ у динаміці 6 місяців лікування (M \pm с)

Показник	Кверцетин n=118	Базисна терапія n=90
СРП, г/л	18,2 \pm 4,3	17,9 \pm 5,1
СРП, г/л, 6 місяців	11,3 \pm 3,2*	15,6 \pm 4,1

Примітка: * Різниця щодо величини показника в динаміці лікування статистично значуща, p<0,05.

Табл. 2. Частота серцево-судинних ускладнень в осіб з ІМ ПШ через 30,6 місяця спостереження залежно від терапії кверцетином у гострий період

Показник	I група		II група	
	кверцетин, n=86	базисна терапія, n=69	кверцетин, n=32	базисна терапія, n=21
НС	23 (26,7%)	27 (39,1%)	4 (12,5%)	9 (42,8%)*
Повторний ІМ	5 (5,8%)	13 (18,8%)*	2 (6,25%)	5 (23,8%)
ГПМК	3 (3,5%)	6 (8,7%)	2 (6,25%)	2 (9,5%)
Смерть	5 (5,8%)	11 (15,9%)*	2 (6,25%)	7 (33,3%)*
СН	8 (7,9%)	14 (22,4%)*	3 (9,3%)	3 (14,3%)

Примітки: НС — нестабільна стенокардія; * різниця щодо величини показника порівняно з терапією кверцетином статистично значуща, p<0,05 (критерій χ^2 Пірсона).

ендотелію судин, формування тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів у системі мікроциркуляції, транзиторне відкриття мітохондріальних пор, надлишкова продукція вільних радикалів кисню і внутрішньоклітинне кальцієве перевантаження можуть відповідати за реперфузійне пошкодження. Не можна виключати і такі чинники, як тромбоцитарне і нейтрофіл-опосередковане ушкодження міокарда, надмірну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і системи комплементу. З метою профілактики та корекції пошкодження міокарда, що розвиваються в умовах ішемії та подальшої реперфузії, в експериментальних умовах протестовано чимало лікарських засобів, однак у багатоцентрових міжнародних рандомізованих клінічних дослідженнях ефективність даного підходу не підтверджено.

Було запропоновано концепцію захисту серця, яка дозволяє моделювати в організмі природні, ендогенні фізіологічні механізми захисту міокарда при його ішемії та реперфузії. Для реалізації цієї концепції був розроблений водорозчинний кверцетин (Корвітин®), який за своїми фармакодинамічними властивостями відповідає поставленим вимогам. На сьогодні, після завершення ряду багатоцентрових випробувань, Корвітин® успішно використовують для зменшення розміру некрозу і поліпшення перебігу гострого ІМ, гострої СН та ін.

На сучасному етапі запалення розглядається як один із провідних механізмів прогресування атеросклерозу та розвитку ГКС. У хворих на гострий ІМ відмічається збільшення кількості лейкоцитів у периферичній крові, а також підвищення концентрації цілого ряду білків гострої фази запалення: фібрину, фактора фон Віллебранда, альбуміну, цитокінів, розчинних молекул адгезії та С-реактивного білка (СРБ). Останній є класичним протеїном гострої фази, який вивільняється у відповідь на тканинне ушкодження та відіграє самостійну патогенетичну роль у патогенезі атеросклерозу, дестабілізації атером та розвитку ІМ.

Окрім того, викликає зацікавлення дослідження впливу водорозчинної форми кверцетину на динаміку СРБ, перебіг гострого періоду ІМ та віддалений прогноз хворих на ІМ правого шлуночка (ПШ) на тлі Q-ІМ ЛШ (Целуйко В.Й. та співавт., 2017).

Учасники дослідження були розподілені на дві групи:

- перша група — 155 пацієнтів віком 64,11 \pm 2,78 року з ІМ ПШ на тлі Q-ІМ задньої стінки ЛШ (33,5% жінок та 66,5% чоловіків);

- друга група — 83 пацієнти віком 68,1 \pm 3,29 року з ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЛШ циркулярної локалізації (35,8% жінок та 64,2% чоловіків).

Концентрацію СРБ у сироватці венозної крові визначали на другу добу ІМ ПШ та через шість місяців. У першій групі інфузію кверцетину в гострий період ІМ проводили 55,5% хворих, у другій — 60,4%. Стандартну терапію гострого ІМ у першій групі отримували 44,5% осіб, у другій — 39,6%. Загальний період спостереження склав 30,6 \pm 4,5 місяців, протягом якого оцінювали частоту розвитку СС-подій, зокрема, госпіталізації із приводу нестабільної стенокардії та СН, повторних ІМ, гострих порушень мозкового кровообігу та смерті через ССЗ.

За результатами дослідження визначено, що застосування інфузії кверцетину в гострий період ІМ ПШ на тлі ІМ ЛШ супроводжувалося зменшенням кількості фатальних ускладнень, ранньої постінфарктної стенокардії, розвитку та прогресування гострої та хронічної СН. Призначення кверцетину в гострий період ІМ ПШ на тлі ІМ ЛШ різної локалізації асоціювалося з достовірним зниженням рівня СРБ через шість місяців спостереження та зменшенням ускладнень/смерті внаслідок ССЗ протягом 30,6 місяця амбулаторної реабілітації. Крім того, доведено, що рівень СРБ, визначений через шість місяців після ІМ ПШ, є додатковим прогностичним фактором ризику повторного ІМ, нестабільної стенокардії та ГПМК упродовж 30,6 місяця спостереження (табл. 1, 2).

Вельми цікавими є також результати дослідження нефропротекторного ефекту кверцетину у пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST після перкутанних коронарних втручань із використанням аналізу «випадок — контроль» (Шумаков О.В. та співавт., 2017). Науковці оцінювали вплив внутрішньовенної форми кверцетину на показники функції нирок та частоту розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST, яким проводили коронароангіографію із застосуванням рентгеноконтрастних агентів. Було підтверджено, що використання ін'єкційної форми кверцетину в пацієнтів у гострій фазі ІМ асоційоване з нижчою частотою розвитку ГПН на тлі подальшого введення рентгеноконтрастних агентів. Також терапія кверцетином пов'язана зі сприятливішим клінічним перебігом госпітального періоду ІМ.

Висновки

З огляду на вищевикладене, можна дійти висновку, що Корвітин® є ефективним патогенетичним засобом в інтенсивній терапії пацієнтів із ССЗ, зокрема гострим порушенням коронарного кровообігу та ІМ, гострою і хронічною СН. Даний препарат має сприятливий профіль безпеки, та, окрім основної дії, чинить протекторний вплив на нирки. Оптимальне співвідношення ціна/якість забезпечує високий комплаєнс у хворих.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

КОРВІТИН

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ
І РЕПЕРFUЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ  БСРР
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідомом, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС С05С Х. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.