

# Берліприл®

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії<sup>1,2</sup>
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами<sup>2</sup>
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція вигнання  $\leq 35\%$ )<sup>2</sup>



## Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### БЕРЛІПРИЛ®

#### Склад.

1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;

#### Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ С09А А02.

#### Показання (Берліприл 10, Берліприл 20).

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція вигнання  $\leq 35\%$ ).

#### Показання (Берліприл 5).

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.
- Профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду  $\leq 35\%$ ).

#### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до одного з інших компонентів препарату або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано призначати Берліприла одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

#### Побічні реакції.

Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі.



**Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ №846 від 17.11.2014.

<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 10/Берліприл 20, Наказ №229 від 21.04.2015.

<sup>3</sup> WHO Model List of Essential Medicines 19th List (April 2015) (Amended August 2015) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

Виробник. Берлін-Хемі АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Плінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні

Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®. Р. П. МОЗ України № UA/7553/01/01, № UA/7553/01/02 від 21.04.2015; № UA/7553/01/03 від 17.11.2014.

UA-Berl-01-2017\_V1\_print. Затверджено до друку 27.09.2017.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



М. Каллістратос, Л. Пуліменос, А. Маноліс, Греція

# Стабільна стенокардія: які препарати яким пацієнтам призначати

**Попри наявність сучасних технік черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) й аортокоронарного шунтування (АКШ) значна кількість пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) продовжують страждати від симптомів стенокардії.**

У багатьох рандомізованих дослідженнях і метааналізах було продемонстровано, що приблизно в 30% пацієнтів, які перенесли реваскуляризацію, симптоми стенокардії зберігаються незалежно від використаної процедури (ЧКВ або АКШ). Отже, такі пацієнти часто потребують призначення антиангінальних препаратів. Настанови Європейського товариства кардіології (ESC, 2013) з ведення стабільної стенокардії рекомендують застосовувати препарати першої і другої лінії; проте такі пацієнти майже завжди мають декілька супутніх факторів ризику або коморбідних станів, які, з одного боку, змінюють підхід до лікування, а з іншого – можуть призводити до розвитку ІХС. Спробуємо узагальнити наявні в рекомендаціях докази щодо ведення стабільної стенокардії з метою більш персоналізованого лікування пацієнтів відповідно до їх особливостей і супутніх захворювань.

## Лікування стабільної стенокардії в специфічних умовах

**Рівні артеріального тиску.** Поточні настанови ESC з лікування стабільної стенокардії рекомендують застосовувати блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), оскільки вони можуть покращувати прогноз, а також блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-блокатори і нітрати тривалої дії для полегшення симптомів. Проте слід зважати, що блокаторам РАС, так само як і БКК та бета-блокаторам, притаманний значний антигіпертензивний ефект. Фактично вони є чотирма з п'яти основних класів антигіпертензивних препаратів, які настановами Європейського товариства гіпертензії (ESH) і ESC рекомендуються для лікування артеріальної гіпертензії. У пацієнтів зі стабільною стенокардією, які потребують антигіпертензивної терапії, ESH/ESC також надають перевагу цим препаратам, оскільки на додачу до зниження артеріального тиску (АТ) вони мають інші позитивні ефекти (стосовно прогнозу або симптомів).

Утім, у пацієнтів з низькими рівнями АТ із призначенням цих препаратів виникає проблема. В осіб зі стабільною стенокардією низькі рівні АТ можуть провокувати кардіоваскулярні події, що пояснюється так званним феноменом J-кривої (підвищення частоти несприятливих подій у разі значного зниження АТ). Дотепер не встановлено, нижче якого рівня АТ у пацієнтів зі стабільною ІХС підвищується ризик; зазвичай пороговим показником вважають систолічний АТ (САТ) 120 мм рт. ст. Нещодавно проведений аналіз даних 22672 пацієнтів зі стабільною ІХС (реєстр CLARIFY) показав, що САТ <120 мм і діастолічний АТ (ДАТ) <70 мм рт. ст. асоціюються зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій на 56 і 41% відповідно. Крім того, в багатьох дослідженнях повідомлялося про підвищену частоту інфаркту міокарда в пацієнтів з хворобою серця в анамнезі, якщо їхній САТ <120-130 мм рт. ст. У дослідженні SPRINT зниження САТ <120 мм рт. ст. призводило до підвищення частоти багатьох побічних ефектів, зокрема гіпотензії,

запаморочення, електролітних порушень і гострого ураження нирок, при тому що користі стосовно інфаркту міокарда або інших серцевих подій не спостерігалось. Нещодавно було запропоновано алгоритм, згідно з яким у пацієнтів із САТ <120 мм рт. ст. слід утримуватися від призначення АТ-знижувальних антиангінальних препаратів, щоб запобігти надмірному зниженню АТ (рис.). Натомість у таких пацієнтів рекомендується застосовувати медикаменти, що не впливають (або виявляють мінімальну активність) на рівні АТ.

**Частота серцевих скорочень (ЧСС).** Переконливі докази свідчать, що в пацієнтів з ІХС підвищена ЧСС є несприятливим патофізіологічним фактором, оскільки вона збільшує потреби міокарда в кисні, призводячи до ішемії і симптомів стенокардії. Для зниження ЧСС настанови ESC рекомендують застосовувати бета-блокатори, івабрадин і недигідропіридинні БКК. Проте слід зважати, що надмірне зниження ЧСС шкідливе з огляду на симптоми й ефекти, пов'язані з хронотропною неспроможністю, і може підвищувати ризик фібриляції передсердь (ФП). Після публікації результатів дослідження SIGNIFY, що продемонструвало підвищений ризик кардіоваскулярних подій і ФП у пацієнтів з надмірним зниженням ЧСС, постало питання про поріг, нижче якого ЧСС-знижувальні препарати не слід використовувати. Нещодавно було запропоновано поріг 60 уд./хв (за винятком івабрадину, який не слід призначати при ЧСС <70 уд./хв відповідно до результатів дослідження SIGNIFY). У пацієнтів із ЧСС нижче цього порога рекомендується застосовувати препарати з мінімальним впливом або відсутністю впливу на ЧСС (рис.).

## Лікування стабільної стенокардії за наявності супутніх захворювань

У настановах ESC з ведення стабільної стенокардії наводяться різні препарати для полегшення симптомів, але жоден із цих медикаментів не може покращити прогноз. Крім того, доцільність

застосування антиангінальних засобів першої і другої лінії має однаковий рівень доказів. Отже, під час вибору препарату слід враховувати наявність у пацієнта супутніх захворювань, при яких будуть корисні додаткові (крім полегшення симптомів) ефекти лікування.

**Пацієнти з діабетом.** Близько 30% пацієнтів зі стабільною ІХС також страждають на цукровий діабет (ЦД). Наявність ЦД призводить до більш розповсюдженого ураження судин і більш тяжкого ішемічного навантаження (як ангінального, так і «німого»). Під час лікування пацієнтів зі стенокардією і ЦД слід надавати перевагу препаратам із позитивним або принаймні нейтральним метаболічним профілем.

Ранолазин – антиангінальний препарат, який має додатковий корисний ефект, а саме зниження глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні застосування ранолазину супроводжувалося значним зниженням HbA1c, і пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c (<7,0%), було значно більше в групі ранолазину порівняно з відповідним показником у групі плацебо (25,6 vs 41,2% відповідно; p=0,0004). У дослідженні призначення триметазидину (20 мг тричі на день упродовж 2 тиж) супроводжувалося зниженням рівнів глюкози плазми натще. Проте слід зазначити, що в цьому дослідженні, як і в більшості досліджень з триметазидином, брала участь мала кількість пацієнтів. Використання бета-блокаторів у пацієнтів із ЦД залишається спірним питанням, враховуючи підвищену частоту нових випадків діабету або погіршення глікемічного профілю в таких хворих. Проте ці шкідливі ефекти, схоже, властиві більшості бета-блокаторів без судинорозширювальних властивостей. Натомість бета-блокатори, які мають судинорозширювальний ефект, характеризуються позитивним метаболічним профілем, оскільки вони покращують чутливість до інсуліну і не погіршують ліпідний профіль.

Отже, в пацієнтів зі стенокардією та ЦД для полегшення симптомів рекомендується призначати ранолазин або бета-блокатори із судинорозширювальними властивостями з урахуванням їхнього корисного впливу на метаболічний профіль або ж такі препарати з нейтральним

впливом на метаболічний профіль, як івабрадин, нікорандил, ББК і, можливо, триметазидин.

**Систолічна дисфункція лівого шлуночка (СДЛЖ).** Приблизно 70% випадків серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛЖ) безпосередньо пов'язані з ІХС, і пацієнтам з СН і стабільною стенокардією доцільно призначати препарати, які на додачу до зменшення нападів стенокардії можуть покращувати прогноз. До останніх, зокрема, належать бета-блокатори й івабрадин (у пацієнтів із ФВ ЛЖ <40%). Натомість використання гідралазину / ізосорбиду динітрату замість традиційного інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи може бути проблематичним, оскільки ця комбінація здатна зумовити напади стенокардії. Нікорандил і дигідропіридинні БКК є безпечними в пацієнтів зі СДЛЖ. На жаль, дані щодо пацієнтів з помірно зниженою (40-49%) або збереженою (>50%) ФВ ЛЖ є обмеженими, дотепер жоден з препаратів не продемонстрував покращення прогнозу. Отже, в цій категорії хворих доцільно використовувати антиангінальні засоби, які виявляють позитивні ефекти на супутні захворювання.

**Фібриляція передсердь** може погіршувати симптоми стенокардії через підвищення ЧСС і споживання кисню міокардом. Тож у пацієнтів зі стабільною стенокардією і ФП слід застосовувати ЧСС-знижувальні антиангінальні засоби, зокрема бета-блокатори та недигідропіридинні БКК. Івабрадин призначати не рекомендується, оскільки цей препарат є неефективним у разі ФП. Крім того, в дослідженні SIGNIFY івабрадин підвищував частоту ФП порівняно з плацебо (5,3 vs 3,8%; p<0,001). Натомість ранолазин може пригнічувати ФП і надшлуночкові аритмії загалом. У ретроспективному дослідженні за участю 393 пацієнтів, яким проводили АКШ, ранолазин (1500 мг перед втручанням, потім 1000 мг двічі на день 10-14 днів) краще, ніж аміодарон, попереджував ФП після АКШ (17,5 vs 26,5%; p=0,035). Крім того, в дослідженні II фази комбінація ранолазину і низької дози дронедазону забезпечила значне зниження частоти ФП порівняно з відповідним показником для плацебо.

**Можливі комбінації антиангінальних препаратів.** Зазвичай у пацієнтів зі стабільною стенокардією для контролю симптомів потрібен не один препарат, проте не всі засоби можна комбінувати. Поєднувати івабрадин, ранолазин і нікорандил не рекомендується через невідомий профіль безпеки. На підставі результатів дослідження SIGNIFY комбінація івабрадину з недигідропіридинними БКК протипоказана через значне зниження ЧСС. До того ж івабрадин метаболізується CYP3A4, що може призводити до клінічно значимих взаємодій з препаратами – індукторами або інгібіторами цього ізоферменту.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Kallistratos M.S., Poulimenos L.E., Manolis A.J. Stable angina pectoris: which drugs or combinations to use in which patients. European Society of Cardiology E-Journal of Cardiology Practice. Vol. 15, № 8, 21 Jun 2017.

Переклав з англ. Олексій Терещенко

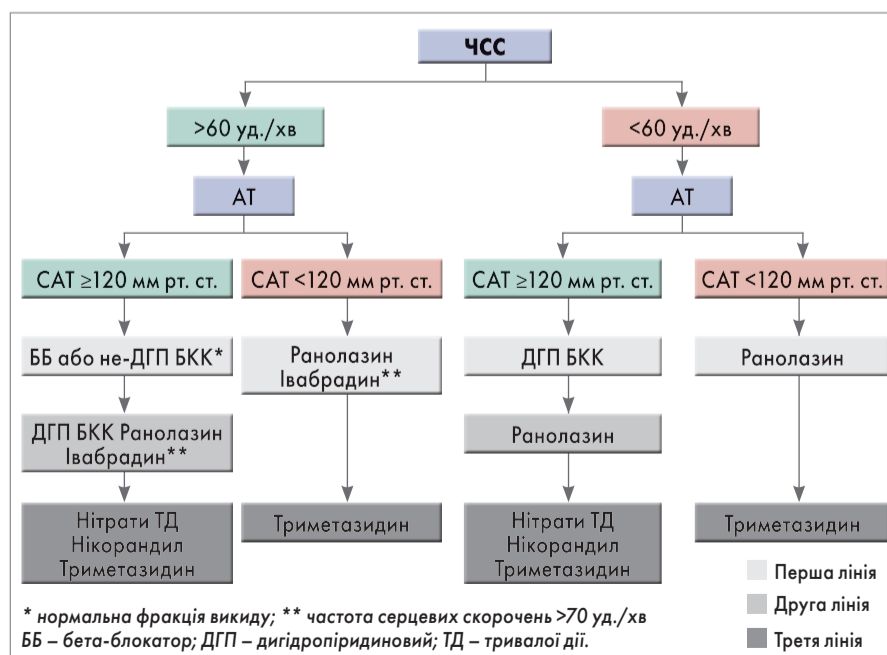


Рис. Індивідуалізоване лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією залежно від супутніх захворювань і факторів ризику