

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Свідоцтво КВ № 15650-4122П від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Контактні телефони

Редакція +380 (44) 521-86-86

Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93

Відділ передплати +380 (44) 364-40-28

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 23.03.2020.

Замовлення № 615388. Тираж 33 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 15.08.2014 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

Блокада мінералокортикоїдних рецепторів і кардіоваскулярні захворювання

Medscape
EDUCATION

Мета цього майстер-класу – покращити усвідомлення зв'язку між хронічною хворобою нирок (ХХН), цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, кардіоваскулярними захворюваннями (КВЗ) і серцевою недостатністю (СН), а також застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) у пацієнтів із КВЗ та СН. Майстер-клас призначений для нефрологів, діабетологів, ендокринологів, кардіологів, терапевтів і сімейних лікарів. Для початку пропонуємо перевірити свої клінічні знання, давши відповіді на кілька запитань.

Запитання 1. Яке твердження з наступних найкраще характеризує взаємозв'язок між ХХН, ЦД 2 типу, КВЗ та СН?

- A.** Пацієнти з ЦД 2 типу найчастіше помирають від хвороби нирок.
- B.** Пацієнти з термінальною стадією хвороби нирок помирають від кардіоваскулярних подій.
- V.** Пацієнти із СН найчастіше помирають від ускладнень ХХН.
- T.** Пацієнти з ХХН мають знижений ризик розвитку СН.

Запитання 2. Чому АМР відіграють унікальну роль у веденні пацієнтів із кардіоренальним синдромом?

- A.** АМР можуть застосовуватися замість блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).
- B.** Блокування альдостерону знижує смертність.
- V.** Плазмові рівні альдостерону зростають у міру зниження швидкості клубочкової фільтрації.

Запитання 3. Які основні ефекти мають АМР?

- A.** Підвищення сироваткового рівня калію, зниження екскреції натрію, зниження артеріального тиску.
- B.** Зниження сироваткового рівня калію, підвищення екскреції натрію, підвищення артеріального тиску.

V. Підвищення сироваткового рівня калію, підвищення екскреції натрію, зниження артеріального тиску.

Запитання 4. Чим еплеренон відрізняється від спіронолактону стосовно впливу на стероїдні рецептори?

- A.** Нижча спорідненість до мінералокортикоїдних рецепторів (МР), вища селективність стосовно МР порівняно з рецепторами андрогенів, прогестерону та глюкокортикоїдів.
- B.** Вища спорідненість до МР, вища селективність стосовно МР порівняно з рецепторами андрогенів, прогестерону та глюкокортикоїдів.
- V.** Вища спорідненість до МР, нижча селективність стосовно МР порівняно з рецепторами андрогенів, прогестерону та глюкокортикоїдів.

Запитання 5. Які основні клінічні переваги має еплеренон порівняно зі спіронолактоном?

- A.** Краща переносимість завдяки нижчій частоті гормонозалежних побічних ефектів.
- B.** Краща безпека стосовно гіперкаліємії.
- V.** Сприятливий метаболічний профіль.
- T.** Усі відповіді правильні.

Продовження на стор. 29.

ПРЕСРЕЛІЗ

Takeda завершила продаж прав на частину рецептурних і безрецептурних продуктів свого портфоліо компанії Asino



2 березня 2020 року глобальна біофармацевтична компанія Takeda оголосила про завершення продажу прав на частину рецептурних і безрецептурних продуктів свого портфоліо в деяких країнах регіону ICMEA¹, до якого входить й Україна, швейцарській фармацевтичній компанії Asino. Про угоду щодо продажу прав уперше було оголошено в жовтні 2019 року.

Угода включає продаж прав на близько 30 рецептурних і безрецептурних продуктів портфоліо. У рамках угоди в Україні Takeda продала права на безрецептурні препарати, препарати первинної ланки терапії, препарати для терапії серцево-судинних і метаболічних захворювань, а саме Артрон®, Брітомар, Вітрум®, Ебрантил, Едарбі™, Едарбіклор®, Енеас, Кальцій-Д₃ Нікомед, Кардіомагніл, Ксефокам®, Міорікс®, Триномія®.

Крім того, більша частина співробітників продажів і маркетингу Takeda в Україні, чий поточний завдання пов'язані з цими продуктами, будуть працевлаштовані в компанії Asino після завершення процесу продажу.

Команда Takeda впевнена, що компанія Asino зможе якнайкраще забезпечити доступ пацієнтів до цих перевірених і визнаних продуктів в Україні. Утім, Takeda продовжить виготовляти та постачати ці продукти, щоб забезпечити безперебійний процес поставок, а отже, доступність цих продуктів в аптеках.

Продаж прав на зазначені продукти дасть Takeda в Україні змогу привести своє портфоліо у відповідність з обраними терапевтичними напрямками Takeda глобально. Компанія продовжить фокусувати свої зусилля на лікуванні онкологічних, гематологічних, гастроентерологічних, генетичних і неврологічних захворювань в Україні.

Takeda в Україні залишається вірною цінностям компанії та прагне примножити свій позитивний вплив на життя пацієнтів. Компанія робить усе можливе, щоб українські пацієнти мали доступ до інноваційних лікарських засобів і революційних терапевтичних рішень. Takeda прагне досягти цього за допомогою комерційної доступності своїх ліків, а також завдяки глобальній стратегії «Доступ до лікарських препаратів», яка реалізується й на території України.

Про компанію Takeda

Takeda – глобальна ціннісно-орієнтована біофармацевтична компанія-лідер, у центрі уваги котрої перебувають пацієнт і його потреби. Фокусуючи свою діяльність на дослідженні та розробці інноваційних препаратів, уже понад 235 років Takeda прагне надавати доступ до своїх революційних лікарських засобів пацієнтам у всьому світі.

Наразі компанія Takeda оголосила про декілька угод щодо продажу активів у рамках глобальної стратегії компанії з фокусом на розвиток ключових терапевтичних напрямів у довгостроковій перспективі та зменшення заборгованості. Крім завершення продажу прав на низку продуктів фармацевтичної компанії Asino, Takeda завершила продаж офтальмологічного препарату Xiidra® компанії Novartis на суму понад 5,3 млрд доларів США й неключових активів у регіоні Росія – СНД компанії Stada, а також оголосила про продаж гемостатичного препарату Tachocomb® (TachoSil®) компанії Ethicon за 400 млн доларів США.

UA/TAK/Q320/0008

¹ Індія, СНД, за винятком Росії, Близький Схід, Туреччина, Африка.

Блокада мінералокортикоїдних рецепторів і кардіоваскулярні захворювання

Продовження. Початок на стор. 7.

Кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) залишаються найчастішою причиною смерті при хронічній хворобі нирок (ХХН), а остання є незалежним чинником ризику розвитку кардіоваскулярних подій і смерті. Спільним фактором ризику КВЗ і ХХН є цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Поєднання двох або трьох цих захворювань в одного пацієнта значно підвищує його кардіоваскулярний ризик і погіршує прогноз.

За сучасними рекомендаціями, для ранньої діагностики діабетичної хвороби нирок – ДХН (діабетичної нефропатії) визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) недостатньо, слід також оцінити наявність мікроальбумінурії. При цьому останню важливо розглядати як предиктор розвитку не тільки ДХН, а й КВЗ.

Спільною ланкою патогенезу хвороби нирок і КВЗ є гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Затримка натрію та рідини під впливом альдостерону зумовлює об'ємне перевантаження серця, а ініційований альдостероном фіброз міокарда істотно знижує компенсаторні можливості серця, одночасно підвищуючи ризик розвитку загрозливих аритмій і раптової серцевої смерті. Підсумком цих патологічних процесів є поступове прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка з розвитком серцевої недостатності (СН). Отже, блокада ефектів альдостерону є одним із ключових моментів патогенетичної терапії ХХН і СН. Для цього використовують антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), які за типом дії поділяють на селективні та неселективні.

Неселективні АМР (спіронолактон) окрім рецепторів альдостерону зв'язуються з андрогеновими, прогестероновими та глюкокортикоїдними рецепторами, що призводить до розвитку небажаних гормонозалежних ефектів. Селективний АМР еплеренон вибірково зв'язується з АМР, завдяки чому не спричиняє таких ефектів. У реальній клінічній практиці при тривалій терапії спіронолактон відмінняється через побічні ефекти набагато частіше, ніж інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або β-адреноблокатори. Тож у разі розвитку гінекомастії, мастодинії, еректильної дисфункції, гірсутизму чи порушення менструальної функції на тлі терапії спіронолактоном його можна замінити на еплеренон, щоби зберегти прихильність пацієнтів до лікування.

У дослідженні T. Tsutamoto та співавт. (2011) було встановлено, що спіронолактон може підвищувати рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), кортизолу та знижувати рівень адипонектину. Ці небажані ефекти можуть спричинити розвиток ЦД 2 типу та є особливо небезпечними в пацієнтів з уже діагностованим діабетом. Натомість у пацієнтів, які отримували еплеренон, рівні HbA_{1c}, кортизолу й адипонектину не змінювалися.

З огляду на механізм дії АМР одним із частих і потенційно небезпечних побічних ефектів при їх застосуванні є гіперкаліємія. Порівняно з еплереноном спіронолактон міцніше зв'язується з мінералокортикоїдними рецепторами, має довший період напіввиведення й утворює активний метаболіт канренон, тому при застосуванні в однакових добових дозах спіронолактон має вищий потенціал розвитку гіперкаліємії.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні сьогодні доступний еплеренон вітчизняного виробництва (Еплетор, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), який випускається в дозуваннях 25 і 50 мг. Це робить терапію АМР ще доступнішою для українських пацієнтів. Отже, немає жодних перепон для того, щоб призначити сьогодні еплеренон пацієнтам із КВЗ й асоційованою патологією, котрі потребують ефективної альдостеронової блокади. Такий підхід запобігатиме прогресуванню дисфункції серця та нирок, сприятиме підвищенню ефективності стандартної терапії та поліпшенню прогнозу пацієнтів.

Результати великих клінічних досліджень RALES, EPHESUS та EMPHASIS-HF упевнено свідчать, що вплив на альдостеронову ланку РААС шляхом призначення АМР дає змогу подовжувати виживаність і покращувати якість життя пацієнтів із хронічною СН, яка розвивається при більшості хронічних КВЗ. Селективний АМР еплеренон має клінічно значущі переваги перед спіронолактоном. Потужна доказова база, кращий профіль безпеки та переносимості, передбачуваний дозозалежний ефект дають змогу вважати його препаратом вибору для блокади альдостерону в пацієнтів із ХХН, ДХН і КВЗ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготовлено за матеріалами Medscape Education. Mineralocorticoid receptor blockade and CVD: what's the story? www.medscape.org

Зв'язок між ЦД 2 типу, ХХН і КВЗ

- Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик кардіоваскулярних подій
- Пацієнти з КВЗ мають підвищений ризик прогресування хвороби нирок
- За наявності обох станів пацієнти належать до групи дуже високого ризику



Ризик КВЗ та хвороби нирок є особливо високим у пацієнтів із ЦД 2 типу

Forte V. et al. IntechOpen. 2011: 273-282.

Що таке діабетична хвороба нирок (ДХН)?

- Найбільш раннім проявом ДХН є мікроальбумінурія
 - Стан, який характеризується підвищенням рівня альбуміну в сечі
 - 30-300 мг альбуміну / г креатиніну в сечі
 - рШКФ <60 мл/хв/1,73 м²: потрібна консультація нефролога
- Визначення лише рШКФ не дає змоги своєчасно діагностувати ДХН

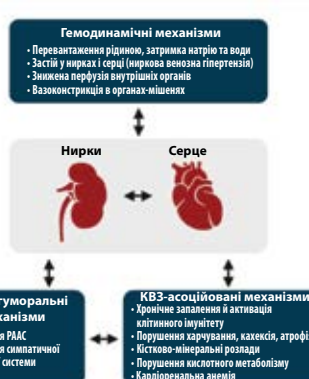
Оцінка альбумінурії є ключовою для діагностики ДХН



Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Working Group. Kidney Int. Suppl. 2013; 3: 1-150. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2019; 42 (suppl. 1): S34-S45. Levin A. et al. Kidney Int. 2013; 85: 49-61. Vassalotti J.A. et al. Am. J. Med. 2016; 129: 153-162.

Зв'язок між хворобою нирок і СН

- Взаємозв'язок між СН і нирками
 - У пацієнтів із ЦД 2 типу необхідно одночасно оцінювати стан серця та нирок
- Пацієнти з прогресивною хворобою нирок мають підвищений ризик кардіоваскулярних подій, зокрема СН
 - Поєднання ХХН і СН істотно погіршує прогноз
 - Значно ускладнюється ведення таких пацієнтів



Scheffold J.C. et al. Nat. Rev. Nephrol. 2016; 12: 610-623.

ВІДПОВІДІ НА ЗАПИТАННЯ

Запитання 1

Б. Пацієнти з термінальною стадією хвороби нирок помирають від кардіоваскулярних подій.

Провідною причиною смерті пацієнтів із термінальною стадією хвороби нирок є кардіоваскулярні події, зокрема СН. З одного боку, пацієнти з СН мають підвищений ризик розвитку ХХН, з іншого – в пацієнтів із ХХН часто розвивається СН. Ці складні взаємозв'язки між серцем і нирками зумовлені спільними патофізіологічними механізмами та факторами ризику й часто описуються як кардіоренальний синдром.

Запитання 2

В. Плазмові рівні альдостерону зростають у міру зниження швидкості клубочкової фільтрації.

Блокування ефектів альдостерону стало основою терапії СН завдяки великим клінічним дослідженням RALES та EPHESUS. При хворобі нирок рівні альдостерону підвищуються в міру зниження рШКФ. Дійсно, блокатори РААС є високоєфективною стратегією сповільнення прогресування хвороби нирок; але сьогодні з'являється дедалі більше доказів того, що АМР, зокрема еплеренон, має додаткові корисні ефекти в пацієнтів із хворобою нирок. Попри застосування інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II сироватковий рівень альдостерону може залишатися підвищеним. Отже, призначення АМР є необхідним для адекватного блокування мінералокортикоїдних рецепторів (МР) із метою сповільнення прогресування захворювань серця та нирок.

Запитання 3

А. Підвищення сироваткового рівня калію, зниження екскреції натрію, зниження артеріального тиску.

Запитання 4

А. Нижча спорідненість до МР, вища селективність стосовно МР порівняно з рецепторами андрогенів, прогестерону та глюкокортикоїдів.

Еплеренон приблизно у 20 разів менш активний стосовно МР, ніж спіронолактон, проте значно меншою мірою зв'язується з білками плазми. У результаті це забезпечує зів'язаний зі спіронолактоном ефект щодо МР. Хоча спорідненість еплеренону до МР є меншою, ніж у спіронолактону, він має високу селективність стосовно цих рецепторів порівняно з рецепторами андрогенів, прогестерону та глюкокортикоїдів.

Запитання 5

Г. Усі відповіді правильні.

Завдяки високій селективності до МР еплеренону не властиві такі гормонозалежні побічні ефекти спіронолактону, як гінекомастія, мастодинія, еректильна дисфункція, гірсутизм і порушення менструальної функції. Відносно короткий період напіврозпаду еплеренону та відсутність активних метаболітів зумовлюють нижчий ризик гіперкаліємії та пов'язаних ускладнень. На відміну від спіронолактону еплеренон не підвищує рівень HbA_{1c}, що надає йому особливих переваг у разі застосування в пацієнтів із метаболічним синдромом або ЦД.

ЕПЛЕТОР

ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ВИРОБНИЦТВО ЗА СТАНДАРТАМИ GMP

СЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР
МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНИХ
РЕЦЕПТОРІВ
АЛЬДОСТЕРОНУ



**ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ
УСКЛАДНЕНЬ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ
З ГОСТРОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ СН ПІСЛЯ ІМ**

Коротка інформація* про лікарський засіб Еплетор. Склад: 1 таблетка містить 25 мг; 50 мг еплеренону. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Код АТХ С03D А04. Фармакологічні властивості. Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Показання. Доповнення до стандартного лікування із застосуванням β-блокаторів, у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 40 % та клінічними ознаками СН після ІМ. Доповнення до стандартної терапії у пацієнтів із СН II класу та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 30. Протипоказання. Підвищена чутливість, клінічно значуща гіперкаліємія. Спосіб застосування: 25 мг 1 раз на добу з подальшим титруванням дози протягом 4 тижнів до досягнення цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Побічні реакції: пієлонефрит, еозінофілія, гіпотиреоз, гіперкаліємія, гіпонатріємія, дисліпідемія, безсоння, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, кашель, холецистит, м'язові спазми, порушення функції нирок. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщягівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcpp.com.ua *Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування РП № UA/12623/01/01; UA/12623/01/02 від 08.12.2017 року. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Повна інформація про лікарський засіб доступна в інструкції для медичного застосування