

Почему необходимо назначать Предуктал MR длительно?



Академик УАН, д.м.н.,
проф. Е.Г. Несукай

Итак, что является более предпочтительным для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) — курсовая терапия или длительный прием Предуктала MR? Каковы преимущества длительного приема Предуктала MR для пациентов с ИБС?

На вопрос отвечает главный научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), академик УАН, доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай.

— Прежде чем ответить на этот вопрос, предлагаю рассмотреть основы возникновения и прогрессирования ИБС.

Механизмы развития ИБС и стенокардии традиционно воспринимаются как следствие ограниченного кровотока в результате коронарной обструкции атеросклеротической бляшкой. На сегодняшний день существуют доказательства того, что данная патология затрагивает более сложные механизмы.

Помимо коронарной обструкции, существует целый ряд других механизмов, в том числе тромбообразование, воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение микроциркуляции, вазоспазм, которые ведут к ишемии миокарда [1, 2]. В условиях нехватки кислорода снижается продукция энергии [3, 5] в миокарде и, как следствие, изменяется клеточный гомеостаз, нарушается функционирование ионных каналов кардиомиоцитов, что ведет к снижению сократительной способности миокарда, нарушению сердечного ритма и возникновению боли.

Предуктал MR увеличивает образование энергии в кардиомиоците на 33%



Рис. 1. Уникальный механизм действия Предуктала MR

В ходе XII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября 2011 года, г. Киев) врачам был задан вопрос о рекомендуемых сроках назначения Предуктала MR пациентам со стабильной стенокардией. Оказалось, что около 40% респондентов считают необходимым постоянный длительный прием препарата. В то же время часть специалистов высказались в пользу возможности назначения Предуктала MR курсами 1-6 мес.

Коррекция ишемических нарушений в миокарде необходима для нормализации клеточного гомеостаза и сократимости, а главное — для уменьшения симптомов.

Предуктал MR — первый и единственный оригинальный антиангинальный препарат, устраняющий ишемию на уровне кардиомиоцита. Длительный прием Предуктала MR является патогенетически обоснованным в лечении пациентов с симптомами ИБС [6, 7].

В условиях недостаточной доставки кислорода благодаря уникальному механизму действия оригинальный Предуктал MR увеличивает выработку энергии (АТФ) в миокарде на 33% [6, 7] (рис. 1).

Достаточное количество энергии позволяет восстановить функции кардиомиоцита, работу ионных насосов, предупреждает развитие метаболического ацидоза, что позволяет сохранить сократительную способность миокарда даже в условиях ограниченной доставки кислорода и значительно уменьшить клинические проявления стенокардии.

Преимущества длительного приема оригинального Предуктала MR доказаны многочисленными клиническими исследованиями [8, 9].

Антиангинальную эффективность терапии Предукталом MR можно оценить уже через месяц лечения. Так, в исследовании ТРИУМФ с участием 846 пациентов с ИБС было показано, что с Предукталом MR количество приступов стенокардии уменьшается в 2 раза уже через месяц лечения и в 3 раза — через 2 месяца [8].

Важно отметить, что достигнутый антиангинальный эффект сохраняется при длительном приеме. Так, в исследовании El Kady и соавт. (2005) 200 пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, у которых, несмотря на прием β -адреноблокаторов, нитратов длительного действия, блокаторов Са-каналов, сохранялись симптомы стенокардии, назначали Предуктал MR 2 таблетки в сутки. Такую терапию пациенты принимали в течение 2 лет. Выраженный антиангинальный эффект — уменьшение приступов стенокардии (с 13 до 4 в неделю), уменьшение потребности в нитратах (с 8 таблеток до 2) — сохранялся на протяжении всего периода лечения (24 мес) [9]. Таким образом, длительный прием Предуктала MR позволяет пациенту с ИБС жить активной жизнью без симптомов стенокардии и быть уверенным в успехе лечения (рис. 2).

Предуктал MR не только уменьшает симптомы стенокардии, но и улучшает переносимость физической нагрузки, что является объективным критерием эффективности антиангинальной терапии.

В ноябре 2011 г. были опубликованы результаты метаанализа базы данных 218 клинических

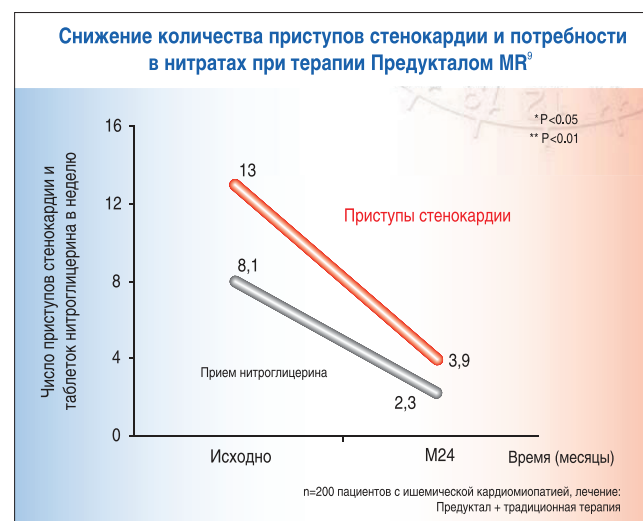


Рис. 2. Антиангинальная/антиишемическая эффективность Предуктала MR при длительной терапии

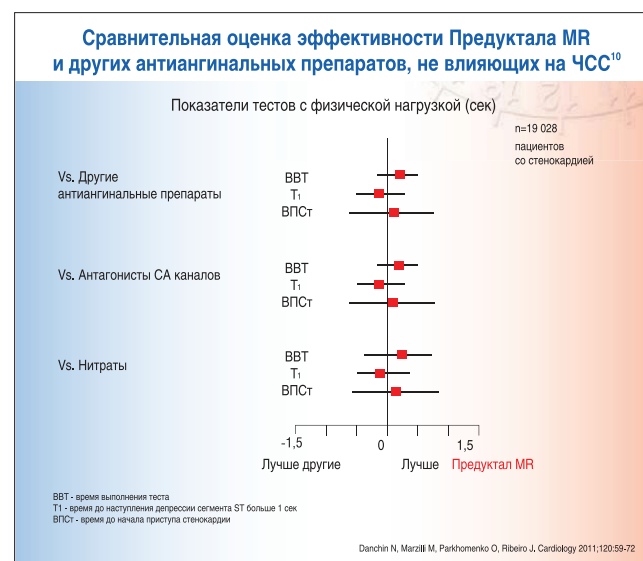


Рис. 3. Оценка эффективности Предуктала MR в сравнении с таковой других антиангинальных препаратов: результаты метаанализа базы данных



Рис. 4. Влияние длительной антиангинальной терапии на ФВ ЛЖ

исследований с участием более чем 19 тыс. пациентов со стабильной стенокардией. В метаанализе сравнивали эффективность Предуктала MR с таковой других антиангинальных препаратов, не влияющих на частоту сердечных сокращений, — блокаторов Са-каналов, нитратов длительного действия (рис. 3). Кроме клинической эффективности (частота приступов стенокардии, потребность в нитратах), оценивали переносимость физической нагрузки [10].

По результатам метаанализа был сделан вывод о том, что Предуктал MR обеспечивает высокую

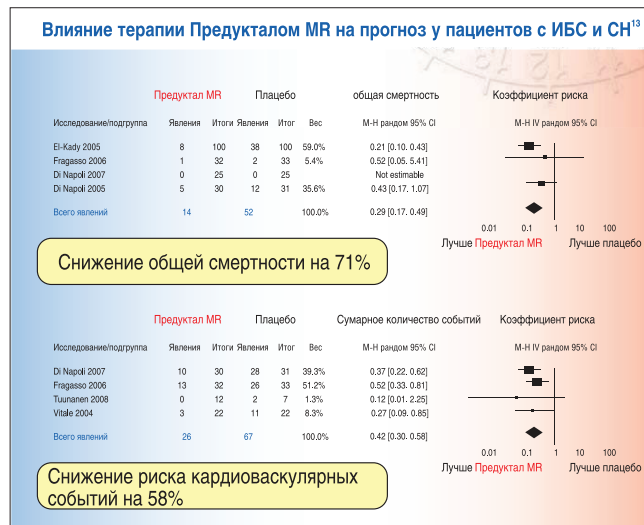


Рис. 5. Влияние терапии Предукталом MR на прогноз у пациентов с ИБС и СН [13]

антиангинальную эффективность. По антиангинальной эффективности Предуктал MR не уступает другим антиангинальным препаратам (рис. 3) и значительно превосходит плацебо [10]:

- удлиняет время выполнения физической нагрузки до 46 с ($p < 0,05$);
- удлиняет время до появления депрессии сегмента ST до 55 с ($p < 0,05$);
- увеличивает время до появления боли на 54 с ($p < 0,05$).

Таким образом, длительная терапия Предукталом MR существенно улучшает переносимость физической нагрузки, что дает возможность пациенту жить без симптомов ишемии и вести обычный образ жизни.

Длительная терапия оригинальным Предукталом MR улучшает сократительную функцию миокарда у пациентов с ИБС и сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [11].

На сегодняшний день существует достаточное количество научных данных, свидетельствующих о том, что длительный прием Предуктала MR не только улучшает качество жизни, но также оказывает положительное влияние на систолическую функцию ЛЖ [11].

В исследовании Di Napoli и соавт. (2005) с периодом наблюдения 4 года убедительно продемонстрировано, что включение Предуктала MR в состав обычной терапии хронической сердечной недостаточности (СН) постепенно увеличивает фракцию выброса (ФВ) ЛЖ на 23% (рис. 4), в то время как показатели ФВ ЛЖ у пациентов контрольной группы снижались, несмотря на прием препаратов: диуретиков, β -адреноблокаторов, нитратов длительного действия, блокаторов Са-каналов.

Таким образом, благодаря выраженному антиишемическому действию Предуктал MR существенно увеличивает ФВ ЛЖ. Принципиально важно, что это сочетается с улучшением функционального класса по NYHA, снижением частоты госпитализаций и повышением качества жизни пациентов [11].

Терапия оригинальным Предукталом MR в течение нескольких лет улучшает выживаемость у пациентов с ИБС и СН [12, 13].

Назначая антиангинальную терапию пациентам с ИБС, важно отметить благоприятное влияние на прогноз. Как известно, с увеличением количества приступов ишемии возрастает риск сердечно-сосудистых событий и смерти [12]. В недавнем метаанализе (2010) проанализированы результаты 19 исследований, проведенных с 1990 по 2009 год, с участием 955 пациентов с ИБС и СН. Предуктал MR назначался в комбинации с другими антиангинальными препаратами; длительность исследований составила до 4 лет (рис. 5).

Анализ данных показал, что длительная терапия Предукталом MR снижала риск неблагоприятных кардиоваскулярных исходов на 58% и общую смертность на 71% [13]. Так, было доказано, что терапия Предукталом MR не только повышает качество жизни, устраняя симптомы, но и улучшает долгосрочный прогноз.

Таким образом, ответ на вопрос о длительности лечения Предукталом MR может быть представлен следующим образом: во всех случаях наличия стенокардии (= ишемии) терапия Предукталом MR должна быть длительной, пока существует ишемия.

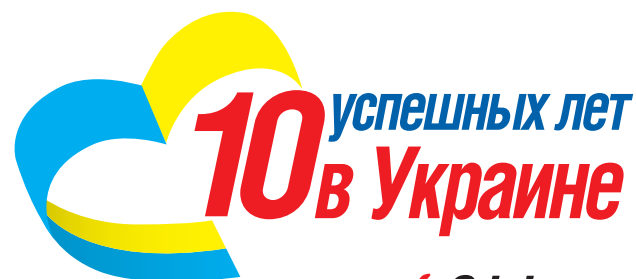
Литература

1. Savonitto S., Ardissio D., Egstrup K. et al. J Am Coll Cardiol. 1996; 27: 311-316.
2. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E., eds. Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005; 2.
3. Crea F., Cannici P.G., De Caterina F., Lauza G.A. Chronic Ischaemic Heart Disease. In: Camm A.J., Loscher T.F., Serruys P.W., eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2006: 391-424.
4. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L., McCormack J.G. Cardiovasc Res. 1997; 33: 243-257.
5. Horowitz J.D. et al. Curr Opin Cardiol. 2010; 25 (4): 329-334.
6. Fragasso G. et al. Eur Heart J. 2006; 27 (8): 942-948.
7. Kantor P.F., Lopaschuk G.D. Circ Res. 2000; 86: 580-588.
8. Makolkkin K., Osadchiv K. TRIUMPH study. Clin Drug Invest 2004; 24 (12): 731-738.
9. El-Kady et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2005; 5 (4): 271-278.
10. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko O., Ribeiro J. Cardiology 2011; 120: 59-72.
11. Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Heart. 2005; 91: 161-165.
12. Gehi A.K. et al. Arch Intern Med 2008; 168 (13): 1423-8.
13. Gao D. et al. Heart published on line. Dec 5, 2010. <http://heart.bmj.com/content/early/2010/12/05/hrt.2010.208751.full.html>.
14. ESC guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J. 2006; 27: 1341-1381.
15. Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування, Київ, 2011.

Матеріал предоставлен компанією Servier.



**РЕКОМЕНДОВАН ЕВРОПЕЙСКИМ ОБЩЕСТВОМ КАРДИОЛОГОВ
И АССОЦИАЦИЕЙ КАРДИОЛОГОВ УКРАИНЫ^{3,4}**

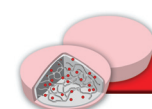


✓ **Эффективно уменьшает симптомы ИБС¹**

✓ **Предоставляет больше шансов выжить²**



**Первый и единственный оригинальный
анти-ангинальный препарат для защиты сердца
от ишемии на уровне кардиомиоцита**



ОРИГИНАЛ - ГАРАНТИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ТОВ «Сервіс Україна», 01054, Київ, вул. Воровського, 24. Тел (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40, Р/п № UA/3704/02/01 від 28.04.2007

Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату

1. Glezer MG. Deev AD Eur Heart J. 2007;28 (Abst Suppl):770. 2. Iyengar S, Rosano G, Am J Cardiovasc Drugs. 2009;9(5):293297.
3. ESC guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J. 2006;27:1341-1381. 4. «Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування», Київ, 2008

Ривароксабан в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: новые подтверждения эффективности

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое хроническое нарушение сердечного ритма. ФП является мощным независимым фактором риска инсульта и отвечает за каждый 5-й случай ишемического инсульта (ИИ). Кроме того, недиагностированная ФП является вероятной причиной многих инсультов неизвестного происхождения, при этом инсульт может быть первым проявлением ФП. Риск инсульта у пациентов с ФП увеличивается с возрастом, а также при наличии других факторов риска – артериальной гипертензии, инсульта в анамнезе, сахарного диабета и др. Инсульты, связанные с ФП, являются более тяжелыми и инвалидизирующими, характеризуются худшим прогнозом, чем инсульты у пациентов без ФП, и ассоциируются с вероятностью смерти 50% в течение года после события.

У пациентов с ФП адекватная антикоагулянтная терапия снижает риск инсульта примерно на две трети, тем не менее традиционно применявшиеся в данной клинической ситуации антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол) имеют существенные недостатки: взаимодействия с многими продуктами питания и лекарствами, имеют узкое терапевтическое окно, требуют титрации дозы и регулярного лабораторного мониторинга. В настоящее время эти препараты постепенно вытесняются современными пероральными антикоагулянтами, лишенными вышеуказанных ограничений.

Ривароксабан – инновационный антикоагулянт, первый пероральный ингибитор фактора Ха. Препарат успешно прошел клинические исследования III фазы, в которых оценивались его эффективность и безопасность в профилактике инсульта у пациентов с ФП, лечении и профилактике тромбоза глубоких вен, вторичной профилактике больших кардиоваскулярных событий у пациентов, перенесших коронарных синдром. Ривароксабан обладает предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой и не имеет значимых взаимодействий с пищей и лекарственными средствами, назначается перорально в фиксированной дозе 1 раз в день и не требует рутинного мониторинга.

ROCKET AF – многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование, проводившееся с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с таковой варфарина в профилактике инсульта и артериальной эмболии у больных с неклапанной ФП и наличием ≥ 2 факторов риска инсульта. Пациентов рандомизировали для получения ривароксабана перорально в дозе 20 мг 1 р/сут (15 мг 1 р/сут у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин) +

пероральное плацебо варфарина 1 р/сут с симуляцией титрации до достижения целевого МНО 2,5 (2,0–3,0) либо варфарина перорально 1 р/сут с титрацией до достижения целевого МНО 2,5 (2,0–3,0) + пероральное плацебо ривароксабана 1 р/сут.

Основные результаты ROCKET AF показали, что у пациентов с неклапанной ФП, имеющих умеренный и высокий риск инсульта (средняя оценка по шкале CHADS₂ – 3,5), ривароксабан по эффективности профилактики инсульта и системной эмболии как минимум не уступает варфарину.

Новый анализ исследования ROCKET AF

У пациентов с неклапанной ФП наличие в анамнезе транзиторной ишемической атаки (ТИА) или ИИ является значимым фактором риска инсульта (повышение риска в 2–5 раз), а также фактором риска кровотечений на фоне терапии пероральными антикоагулянтами. Ранее в двух рандомизированных исследованиях с варфарином было установлено, что препарат одинаково снижает риск инсульта и повышает риск кровотечений как у больных с ТИА и инсультом в анамнезе, так и у пациентов, получающих первичную профилактику. Цель нового анализа исследования ROCKET AF, результаты которого были опубликованы в марте, заключалась в том, чтобы установить, отличаются ли эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике инсульта и системной эмболии в двух подгруппах пациентов: с наличием и отсутствием ТИА/ИИ в анамнезе (G.J. Hankey et al., 2012).

Как отмечают авторы, из 14 254 пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, ТИА или ИИ в анамнезе имели 7468 больных (3754 участника в группе ривароксабана и 3714 – в группе варфарина). Медиана лечения исследуемыми препаратами составила 584 дня у пациентов с ТИА/ИИ в анамнезе и 613 дней у участников без этих нарушений в анамнезе, медиана продолжительности наблюдения – 676 и 745 дней соответственно.

Количество инсультов и системной эмболии на 100 пациенто-лет среди всех рандомизированных пациентов независимо от группы терапии было статистически значимо выше у больных с ТИА/ИИ в анамнезе (2,87%) по сравнению с таковым у участников, у которых профилактика была первичной

(1,66%; отношение шансов – ОШ – 1,70; $p < 0,0001$; рис. 1). Эффективность ривароксабана по сравнению с таковой варфарина была стабильной у пациентов, получавших

как вторичную (ОШ 0,94), так и первичную профилактику (ОШ 0,77; $p = 0,23$; рис. 2).

В отношении безопасности общее количество неблагоприятных событий

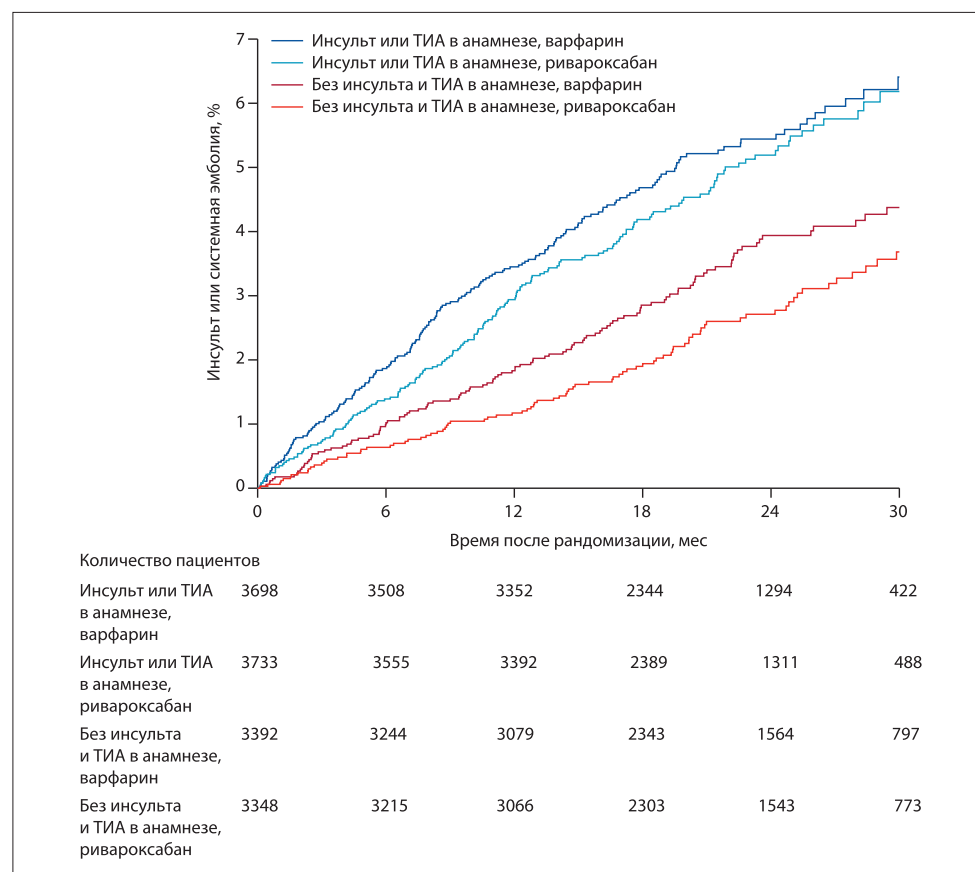


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера, показывающие время до достижения первичной конечной точки

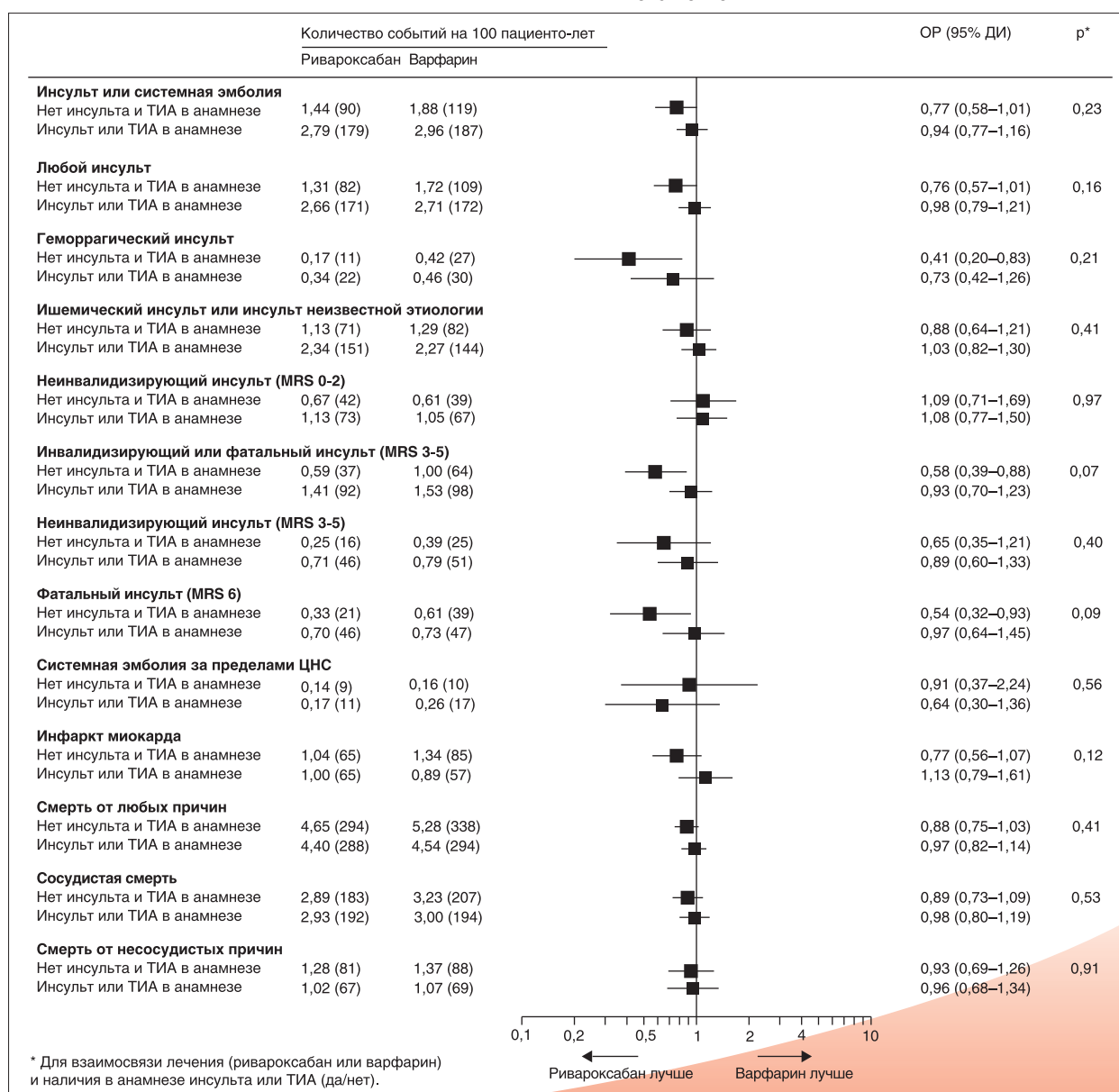


Рис. 2. ITT-анализ исходов, характеризующих эффективность

на 100 пациенто-лет было одинаковым в обеих группах терапии как у пациентов с ТИА/ИИ в анамнезе, так и у участников без указанных событий. Суммарная частота больших и клинически значимых небольших геморрагических событий в популяции с ТИА/ИИ в анамнезе была сопоставимой у пациентов, получавших ривароксабан, и у больных, принимавших варфарин (ОШ 0,96; рис. 3). Аналогичный результат для этой конечной точки безопасности был получен и в подгруппе пациентов без ТИА/ИИ в анамнезе (ОШ 1,10; $p=0,08$; рис. 3).

Частота больших кровотечений на 100 пациенто-лет у пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата, было статистически

значимо ниже среди участников с ТИА/ИИ в анамнезе (3,18%), чем у больных без предшествующих ТИА/ИИ (3,89%; ОШ 0,81; $p=0,0037$), однако безопасность ривароксабана по сравнению с таковой варфарина в отношении больших кровотечений не демонстрировала корреляции с наличием или отсутствием ТИА/ИИ в анамнезе (0,97 и 1,1 соответственно; $p=0,36$; рис. 3). На рисунке 3 показано, что влияние ривароксабана по сравнению с соответствующим показателем варфарина на внутримозговые кровотечения было сопоставимым у пациентов, перенесших ТИА/ИИ до включения в исследование (ОШ 0,84), и у больных без ТИА/ИИ в анамнезе (ОШ 0,46; $p=0,16$). В целом эффекты ривароксабана по сравнению

с влиянием варфарина на все конечные точки эффективности (рис. 2) и безопасности (рис. 3) были одинаковыми у пациентов с ТИА/ИИ в анамнезе и у лиц без таковых.

Интересным результатом данного анализа подгрупп стала более низкая частота больших кровотечений у больных с ТИА/ИИ в анамнезе по сравнению с таковой у пациентов без ТИА/ИИ в анамнезе, что не согласуется с другими исследованиями, в которых предшествующий инсульт был фактором риска кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами. По мнению G.J. Hankey и соавт., это различие может быть следствием несистематической (случайность) или систематической (смещение отбора) ошибки, так как у пациентов без

указанных событий статистически не отличалось.

На основании полученных данных авторы нового анализа ROCKET AF резюмировали, что показатели эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ТИА/ИИ в анамнезе полностью согласуются с таковыми в общей популяции исследования. Эти результаты поддерживают применение ривароксабана в качестве альтернативы варфарину как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта у больных ФП. По мнению G.J. Hankey и соавт., пациентам, получающим ривароксабан, не следует прекращать его прием без предварительной консультации с врачом, так как в конце исследования ROCKET AF, когда пациентов перевели на прием антагонистов витамина К, медиана времени до достижения терапевтического МНО у участников, изначально рандомизированных в группу ривароксабана, была больше (13 дней), чем этот показатель у больных, которые исходно получали варфарин (3 дня).

Таким образом, дополнительный анализ исследования ROCKET AF показал, что у пациентов с неклапанной ФП установленные эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с таковыми варфарина не зависят от наличия у пациентов ТИА или ИИ в анамнезе, поэтому статистически более надежные результаты, полученные для общей популяции исследования, можно с уверенностью экстраполировать на пациентов как с цереброваскулярными катастрофами в анамнезе, так и без них. Анализ также выявил, что у пациентов с ФП, ранее перенесших ТИА или ИИ, частота инсульта и системной эмболии выше, а риск больших кровотечений — ниже, чем соответствующие показатели у больных без ТИА/ИИ в анамнезе. Следовательно, абсолютная польза от антикоагулянтной терапии у лиц с ФП может быть выше при вторичной профилактике инсульта, чем при первичной.

Подготовил **Алексей Терещенко**

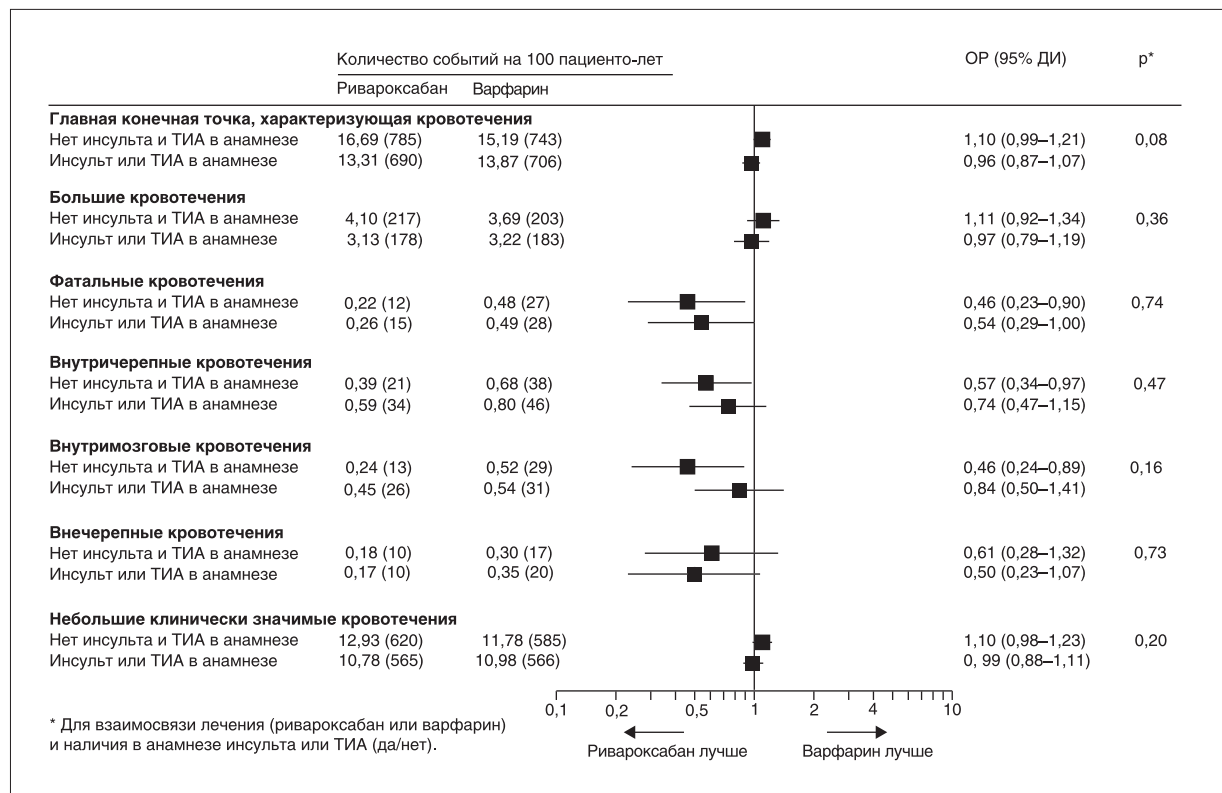


Рис. 3. Анализ исходов, характеризующих безопасность

АНОНС

Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

Науково-практичний семінар

Сучасний погляд на проблему лікування гемобластозів

У рамках міжнародного медичного форуму «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

27 вересня, м. Київ

Місце проведення:
виставковий центр «КиївЕкспоПлаза» (вул. Салютна 2-Б, павільйон 3).

Програмні питання

- Інноваційні технології в сучасній гематології
- Досягнення та перспективи в лікуванні гострих лейкозів
- Причини формування субоптимальної відповіді на лікування інгібіторами тирозинкінази у хворих на хронічну мієлоїдну лейкоз
- Сучасна терапія В-клітинної хронічної лімфоїдної лейкозії
- Прогностичні фактори у разі В-клітинних лімфопроліферативних захворювань
- Значення цитогенетичних досліджень у гематології
- Фармакогенетичне обґрунтування ризику розвитку рефрактерних форм множинної мієломи
- Складні зміни хромосом у хворих на гострі мієлоїдні лейкозії та їх вплив на перебіг захворювання

Телефони для довідок

Оргкомітет семінару: +380 (44) 440-12-20.
Оргкомітет конгресу: +380 (44) 526-90-25.

Министерство здравоохранения Украины
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика
Луганский государственный медицинский университет
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины
Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины
Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины
Институт психологии им. Г.С. Костюка АПН Украины
Украинская ассоциация по изучению боли
Международная ассоциация по изучению боли
Европейская федерация членов МАИБ

II Всеукраинская научно-практическая конференция
с международным участием

«Вейновские чтения в Украине»
г. Киев
23-24
МАЯ 2012

Основные темы конференции:

вегетативные, пароксизмальные, экстрапиримидные, сосудистые нарушения, болевые синдромы, депрессия, нарушения сна, нейрореабилитация

Важные даты:

Подача тезисов и заявок на гранты до **18 марта 2012**
Ранняя регистрация до **12 апреля 2012**

Детальная информация на сайте
www.vein.in.ua

Оргкомитет конференции:
+38 095 100 4655 | info@vein.in.ua | www.vein.in.ua