

Зачем врачу фармакокинетика и как получить ожидаемый эффект терапии?



Н.В. Бездетко

21-23 сентября в Киеве прошел XVII Национальный конгресс кардиологов Украины. В рамках конгресса состоялось секционное заседание «Клиническая фармакотерапия», участники которого смогли ознакомиться с точкой зрения не только клиницистов, но и фармакологов на проблемы эффективности и безопасности применения лекарственных средств в повседневной практике. Профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета МЗ Украины (г. Харьков), доктор медицинских наук Наталья Владимировна Бездетко посвятила свой доклад нюансам выбора препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК) для длительной сердечно-сосудистой профилактики.

АСК является обязательным компонентом долгосрочной терапии многих пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском; этот препарат включен в схемы ведения больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе перенесших вмешательства на коронарных сосудах – стентирование или аортокоронарное шунтирование. Пациентам высокого риска АСК назначают для длительного приема в качестве препарата, влияющего на прогноз. АСК имеет убедительную доказательную базу, свидетельствующую об эффективности этого средства в первичной и вторичной профилактике тромботических осложнений. Снижение риска смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 22% у пациентов высокого риска на фоне применения АСК (мета-анализ АТС, 2002) – результат, который едва ли следует комментировать, поэтому целесообразность применения этого антиагреганта во вторичной профилактике уже не обсуждается.

Следует учитывать несколько ключевых моментов, одним из которых является длительность приема АСК. Так, хорошо известен синдром рикошета при ее отмене в виде шестикратного повышения риска сердечно-сосудистых событий. По данным литературы, прекращение терапии АСК является причиной возникновения осложнений примерно в 10% случаев. Установлено, что острый коронарный синдром (ОКС) может развиться уже через 9 дней после отмены АСК, а цереброваскулярные осложнения – в среднем через 14 дней. Эти сроки

совпадают с периодом, в течение которого происходит обновление пула тромбоцитов (7-10 дней), что и обуславливает необходимость постоянного приема АСК, несмотря на ее способность необратимо ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов (Cotter G., 2004; Burger W., 2005).

Следующим важным моментом в использовании АСК с целью сердечно-сосудистой профилактики является ее назначение в оптимально низких дозах – 75-150 мг/сут. Именно эти дозы обеспечивают необходимый антиагрегантный эффект путем преимущественной блокады ЦОГ-1 и синтеза тромбоксана. Применение АСК в высоких дозах приводит к усилению блокады ЦОГ-2 и нарушению синтеза простагландинов, обладающих дезагрегационным и вазодилатирующим эффектами. АСК в высоких дозах (150-300 мг) применяется на первых этапах лечения пациентов с ОКС с последующим переходом на поддерживающие дозы (табл.) Длительный прием АСК с целью профилактики в дозах 75-150 мг/сут – это главное условие сохранения оптимального соотношения пользы и риска терапии (10:1 соответственно).

Хотя различные аспекты применения АСК в клинической практике хорошо изучены, еще и сегодня не до конца решены вопросы, связанные с возникновением резистентности к лечению этим препаратом, а также с обеспечением безопасности долгосрочной терапии. Если мы говорим о правильном выборе препарата, то с позиций клинической фармакологии важным моментом является понимание врачом

того, как влияют на фармакокинетику любого лекарственного средства даже незначительные изменения его состава или формы. Изменения фармакокинетических свойств препарата, в свою очередь, влияют на концентрацию действующего вещества в крови и, как следствие, на эффективность. В случае с АСК снижение терапевтической эффективности препарата означает его неспособность предотвратить тромботические осложнения, что недопустимо, учитывая, что АСК назначается больным высоким риском, которые нуждаются в постоянной надежной антиагрегантной защите.

В связи с этим важно понимать, от чего зависит скорость и степень всасывания АСК в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Всасывание лекарственного средства, принимаемого в таблетированной форме, – это сложный процесс транспорта через биологические мембраны, на который оказывают влияние многие факторы. Недиссоциированные молекулы АСК всасываются в слизистой оболочке ЖКТ путем пассивной диффузии. На скорость абсорбции АСК в ЖКТ в значительной степени влияет pH среды: как все слабые кислоты, она хорошо всасывается в кислой среде, то есть в желудке. Сдвиг pH желудочного содержимого в щелочную сторону уменьшает скорость и степень абсорбции АСК, в щелочной среде тонкого кишечника ее всасывание также снижается (рис. 1).

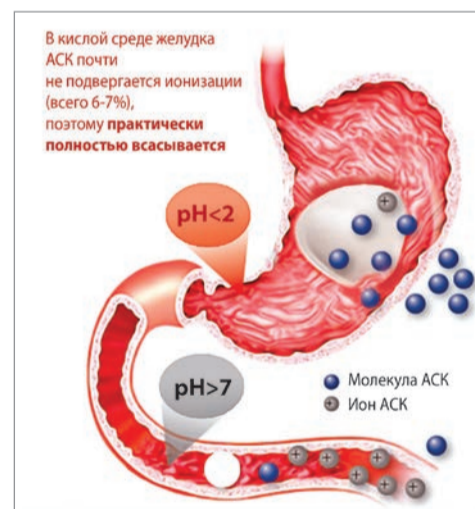


Рис. 1. Всасывание различных форм АСК

АСК производится в двух формах: желудочно- и кишечнорастворимой. Таблетки желудочно-растворимой АСК выпускаются без покрытия или с пленочной оболочкой, которая растворяется в желудке. Покрытие кишечнорастворимых форм АСК не допускает всасывания АСК в желудке – оно начинается в тонком кишечнике.

Применение кишечнорастворимых форм АСК, защищенных оболочкой, устойчивой к воздействию энзимов (оксидоредуктазы, трансферазы, лиазы, липопротеинлипазы, амилазы, трипсина, пепсина, эстеразы), может быть сопряжено с уменьшением антиагрегантного эффекта за счет снижения всасывания в кишечнике активного вещества, и это следует принимать во внимание при обсуждении такой проблемы, как резистентность к терапии АСК. Исследования последних лет показывают, что истинная резистентность к АСК встречается достаточно редко. Установлено, что концентрация АСК в плазме крови достигает пика в 3 раза быстрее после приема простой, а не кишечнорастворимой формы (рис. 2).

Одной из причин развития осложнений на фоне приема АСК является ее фармакологическая неэффективность вследствие, например, худшей всасываемости в тонком кишечнике. Результаты исследования А.О. Магее и соавт. (2005), которые показали, что доза 75 мг кишечнорастворимой формы АСК является недостаточной для полного ингибирования агрегации тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В ходе этого изучения обследовали 131 пациента с установленными ССЗ. Больные принимали 75 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке. Повышенную активность ЦОГ (констатируется при значениях тромбоксана $B2 > 2,2$ нг/мл) выявили у 58 (44%) из них. Авторы выяснили, что неадекватное подавление ЦОГ достоверно связано с развитием ССЗ в молодом возрасте, избыточной массой тела и перенесенным инфарктом миокарда. Таким образом, у 44% случаев на фоне приема кишечнорастворимой формы АСК не было достигнуто необходимого антиагрегантного эффекта.

Д. Сох и соавт. (2006) в исследовании с перекрестным дизайном и участием здоровых добровольцев тестировали

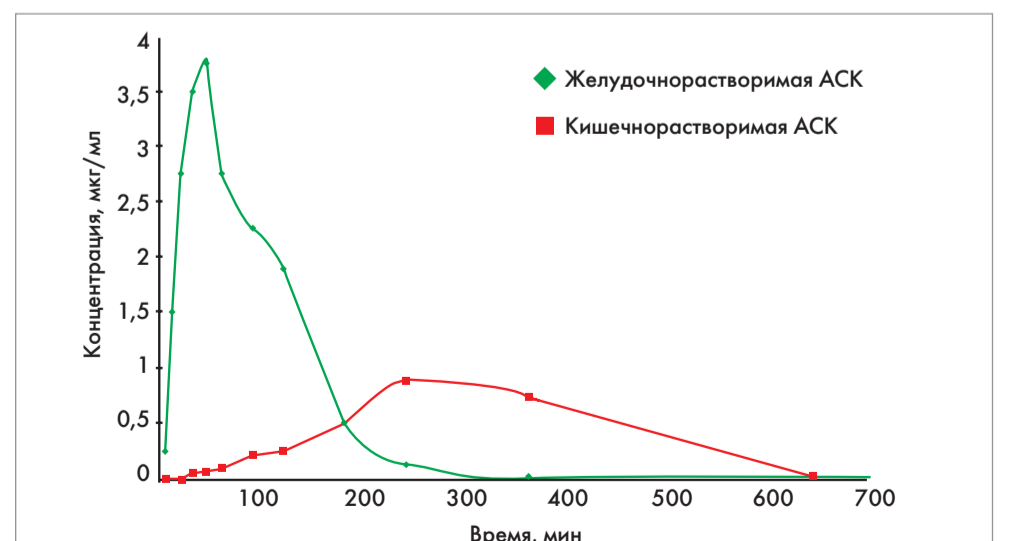


Рис. 2. Концентрация АСК в плазме крови после приема простой и кишечнорастворимой форм АСК (Sagar K. et al., 1999)

Клиническое состояние	Доза АСК	Класс рекомендаций (КР)	Уровень доказательности (УД)
Первичная профилактика: • ССЗ у пациентов 50-69 лет и 10-летним риском атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни $\geq 10\%$; • ССЗ у больных СД с повышенным сердечно-сосудистым риском ²	АСК 75-81 мг/сут		
Острый коронарный синдром: • без подъема сегмента ST ³ ; • с подъемом сегмента ST ⁴	АСК: начальная доза насыщения 150-300 мг (у пациентов, ранее не получавших препарат) и поддерживающая – 75-100 мг/сут длительно, независимо от лечебной стратегии Дополнительно ингибиторы P2Y ₁₂ -рецепторов в течение 12 мес (при отсутствии противопоказаний, например повышенного риска кровотечений)	I	A
Сахарный диабет ⁵	Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (АСК 75-162 мг/сут)	I	A
Стабильная ИБС ⁶	Низкие дозы АСК (75-150 мг/сут) рекомендованы всем пациентам	I	A

Примечание: ¹Рабочая группа по профилактическим мероприятиям США (USPSTF), 2016;
²Рекомендации Американской диабетической ассоциации по ведению больных СД (2015);
³Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (2015);
⁴Рекомендации ЕОК и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по реваскуляризации миокарда (2014);
⁵Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ЕОК и Европейской ассоциации по изучению диабета (2013);
⁶Рекомендации ЕОК по ведению пациентов со стабильной ИБС (2013);
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

три варианта терапии: 75 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке, 75 мг АСК в обычной форме и комбинированный препарат, содержащий 200 мг дипиридамола и 25 мг АСК (назначался для приема дважды в сутки). В испытании участвовал 71 здоровый доброволец в возрасте от 20 до 50 лет. У всех участников определяли активность ЦОГ исходно и через 2 нед терапии. После т. н. отмывочного периода длительностью 2 нед назначения между группами менялись. Первичным критерием эффективности служил уровень ингибирования тромбосана В2 через 2 нед лечения. Неэффективность лечения, которая определялась как <95% ингибирование тромбосана В2, наблюдалась у 13% пациентов, получавших АСК в кишечнорастворимой форме, и у 8% участников на фоне комбинированной антиагрегантной терапии. В группе пациентов, принимавших желудочнорастворимую форму АСК, не было выявлено ни одного случая неэффективности терапии. Таким образом, более низкая доступность кишечнорастворимой АСК может приводить к недостаточному ингибированию агрегации тромбоцитов.

В 2013 г. проведено исследование Т. Grosser и соавт. с участием 400 здоровых добровольцев, которые принимали АСК в дозе 325 мг в желудочнорастворимой или кишечнорастворимой формах. Авторы исследования изучали степень ингибирования ЦОГ по сравнению с исходной после приема АСК в разных формах с помощью пробы с арахидоновой кислотой.

ЦОГ – фермент, катализирующий синтез активных медиаторов (простагландинов и тромбосана А2), эффекты которых опосредуют действие арахидоновой кислоты – природного агониста агрегации. Проба на агрегацию с арахидоновой кислотой проводится для оценки эффективности препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов.

В исследовании Т. Grosser и соавт. 40 участников получали желудочнорастворимую форму АСК, а 360 – АСК в кишечнорастворимой оболочке. Группа пациентов, принимавших АСК в кишечнорастворимой оболочке, была дополнительно разделена на две подгруппы: у 210 участников активность ЦОГ измеряли через 8 ч после приема препарата (1-я подгруппа); у остальных 150 – через 4 ч (2-я подгруппа). У всех 40 участников, которые принимали АСК в обычной форме, активность ЦОГ измеряли через 8 ч, и во всех случаях ингибирование ЦОГ было достаточным – более чем 60% снижение по сравнению с исходным уровнем. Напротив, в группе приема АСК в кишечнорастворимой оболочке достаточный эффект в отношении ингибирования ЦОГ был достигнут не у всех участников исследования: в 1-й подгруппе – только в 83% случаев (у 175 участников из 210), во 2-й – в 51% случаев (у 76 участников из 150) (рис. 3).

Что касается выбора желудочнорастворимых форм АСК, то и здесь врачу придется учитывать множество нюансов. Например, следует быть уверенным, что назначаемый препарат действительно

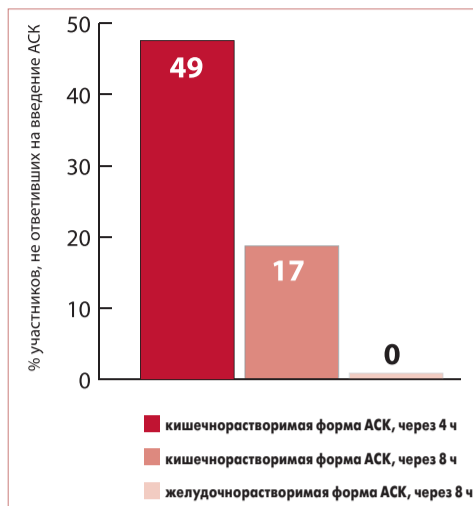


Рис. 3. Клинический ответ на прием 325 мг АСК по блокированию агрегации тромбоцитов арахидоновой кислотой

обладает хорошей растворимостью. Ведь нахождение неизмельченной таблетки на одном месте в ротовой полости, желудке или кишечнике на протяжении более чем 2 мин повышает вероятность физико-химического повреждения различных участков слизистой оболочки ЖКТ (Ураков А.Л., 2008). Проблема заключается в том, что разные таблетированные желудочнорастворимые формы АСК (даже те, которые соответствуют всем требованиям Государственной Фармакопеи Украины) могут различаться по плотности таблеток вследствие использования разных производственных технологий и вспомогательных веществ. Соответственно, их скорость растворения в желудке неодинакова. Повышение растворимости АСК – достаточно сложная задача для фармацевтов-технологов, и многое зависит от вида и качества вспомогательных веществ и возможностей использования в производстве препарата современных технологий, отвечающих мировым стандартам. В Европе и в Украине широко применяется препарат АСК Кардиомагнил (компания Takeda). При его производстве используются качественные субстанции, обеспечивающие оптимальные фармакокинетические свойства препарата и быструю растворимость таблеток.

Кардиомагнил – желудочнорастворимая форма АСК – выпускается в дозах, оптимальных для длительного приема с целью профилактики сердечно-сосудистых событий: 75 мг и 150 мг. Немаловажно, что упаковка Кардиомагнила содержит 100 таблеток без возможности их разделения и продажи отдельными блистерами.

Можно заключить, что история применения АСК в клинической практике является тем редким примером, когда препарат остается востребованным на протяжении многих десятилетий, несмотря на появление новых, более современных лекарственных средств, и, кроме того, постоянно преподносит сюрпризы, демонстрируя новые свойства и новые перспективы в использовании.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

При содействии ООО «Такеда Украина»

UA/CVM/0417/0037

Справка ЗУ

Международные и национальные кардиологические общества рекомендуют применять АСК в дозе от 75 мг как для первичной профилактики тромбозов и ССЗ (например, острого коронарного синдрома) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез ССЗ), так и для вторичной профилактики с целью снижения частоты тромботических осложнений у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца, заболеваниями периферических артерий и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Для достижения максимального антиагрегантного эффекта при назначении АСК в низких дозах следует отдавать предпочтение препарату без кишечнорастворимой оболочки, обеспечивающему начало всасывания действующего вещества в желудке.

Назначая долгосрочную терапию для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, врач должен быть уверен в качестве препаратов.

В Украине представлены препараты АСК европейского производства компании Takeda GmbH (Германия) – Кардиомагнил (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 75 мг АСК) и Кардиомагнил Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 150 мг АСК).

НОВИНИ · ПОДІЇ · ФАКТИ

6 квітня прийнято Закон України № 2309 а-д, який передбачає автономізацію державних та комунальних закладів охорони здоров'я

За доленосне для вітчизняної медицини рішення проголосували 280 народних депутатів. «Законопроектом передбачається можливість фінансувати саме медичні послуги, що надаються пацієнтам, а не утримання приміщень лікарень, як це відбувається зараз. Упродовж багатьох десятиліть заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) функціонували в статусі бюджетних установ. Згідно із законопроектом державні та комунальні ЗОЗ залишаться в державній та комунальній власності та не підлягатимуть приватизації», – зазначила один з авторів законопроекту, заступник голови Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, народний депутат **Ірина Володимирівна Сисоєнко**.



Що отримають медики?

- Надання державним та комунальним ЗОЗ статусу казенних підприємств та комунальних некомерційних підприємств дозволить їм самостійно вирішувати питання організації власної діяльності (включаючи визначення організаційної структури, штатів, потужності ліжкового фонду тощо).
- Цей закон дозволяє перейти до використання нових принципів та методів фінансування, які базуватимуться на оплаті конкретних результатів діяльності кожного медичного закладу.
- Лікарні зможуть вільно розпоряджатися власним бюджетом. Автономізація дасть право ЗОЗ самостійно вирішувати, на що варто витратити кошти. Це сприятиме формуванню стимулів, спрямованих водночас як на підвищення якості, так і на покращення економічної ефективності надання ЗОЗ медичної допомоги населенню.
- Автономізація ЗОЗ сприятиме розширенню їхніх можливостей щодо залучення інших, окрім бюджетних, джерел фінансування і посиленню їх економічної стабільності та здатності протистояти численним фінансовим викликам у складних вітчизняних реаліях.

Що отримають пацієнти?

- Пацієнту більше не доведеться двічі сплатити за одну й ту саму медичну послугу з переліку гарантованих державою (уперше – під час сплати податків, вдруге – у разі звернення до лікаря). Завдяки автономізації ЗОЗ мають зникнути всі «тіньові» фінансові потоки.
- Пацієнт сам обиратиме, з яким ЗОЗ укладатиме договори про медичне обслуговування. Це сприятиме розвитку в Україні якісної та ефективної системи державних та комунальних ЗОЗ.
- При ЗОЗ буде створено громадські наглядові ради, ключовою функцією яких визначено громадський контроль за дотриманням прав та створенням безпечних умов для пацієнтів, додержанням етичних принципів і законодавчих вимог під час медичного обслуговування ЗОЗ. Громадські наглядові ради матимуть доступ до фінансово-господарської діяльності ЗОЗ, що дозволить уникнути фінансових зловживань з боку керівництва медичного закладу та покращити якість надання медичних послуг пацієнту.

Медичний заклад, як бюджетна установа (на сьогодні)	Автономізація медичних закладів (після прийняття законопроекту 2309а-д)
<ol style="list-style-type: none"> Відтік найбільш кваліфікованих кадрів у приватний сектор, що поступово розвивається, внаслідок відсутності реальних заохочень за добру якість роботи; Недостатня прозорість фінансових потоків і корупція, що зумовлені зростанням неформальних платежів; Загроза втрати довіри пацієнтів (а з нею поступово і державного замовлення) внаслідок низької якості наданих послуг; Економічна неефективність, і, як наслідок, відсутність інтересу з боку можливих приватних інвесторів; Відсутні або вкрай обмежені можливості для оперативного та гнучкого управління процесом перерозподілу коштів між різними центрами витрат. <p>НАСЛІДОМ МОЖЕ СТАТИ ПОВНИЙ ЗАНЕПАД ТАКИХ ЗАКЛАДІВ!</p>	<ol style="list-style-type: none"> Забора на приватизації державних та комунальних лікарень. Перехід від бюджетних установ до некомерційних та неприбуткових підприємств; Можливість офіційно оплачувати за надану медичну допомогу з різних фінансових джерел: державний, обласний, районний та міський бюджет, страхові компанії, фонди, будь-які юридичні особи (роботодавці), фізичні особи. Тіньові кошти у вигляді благодійних внесків мають завершитися; Господарсько-адміністративна свобода. Можливість самостійно вирішувати на що будуть витрачатися кошти: на ремонт приміщень чи на медичну апаратуру, або на інші видатки по потребі закладу; Створення спостережних рад для контролю за діяльністю головного лікаря. <p>НАДАДАННЯ ЯКІСНИХ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ!</p>

За словами І.В. Сисоєнко, прийняття та реалізація цього законопроекту є першим кроком до впровадження в Україні страхової медицини. «Сьогодні парламент виконав свій обов'язок – нарешті зламав «совков» модель фінансування сфери охорони здоров'я і створив законодавчі умови для нового механізму оплати (за медичні послуги). Попереду робота Міністерства охорони здоров'я щодо прийняття методики розрахунку вартості медичних послуг, затвердження форм статутів ЗОЗ і договорів між розпорядниками бюджетних коштів та медичними установами, затвердження стандартів лікування... Керівники ЗОЗ повинні змінювати філософію щоденної діяльності та ставати ефективними управлінцями, лише за такої умови нова модель запрацює в кожному медичному закладі! Протягом одного дня дива не станеться, попереду велика й напружена робота. Проте фундамент закладено, а це – головне», – резюмувала Ірина Володимирівна.

3 травня Закон № 2309 а-д підписав Президент України. Механізми його реалізації повинні бути затверджені протягом 6 міс.

До Переліку професійних свят пропонується внести День сімейної медицини

З такою ініціативою звернулася народний депутат, заступник голови Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я Ірина Володимирівна Сисоєнко до Президента України. У відповідь Міністерством охорони здоров'я було розроблено проект Указу Президента України «Про День сімейної медицини».

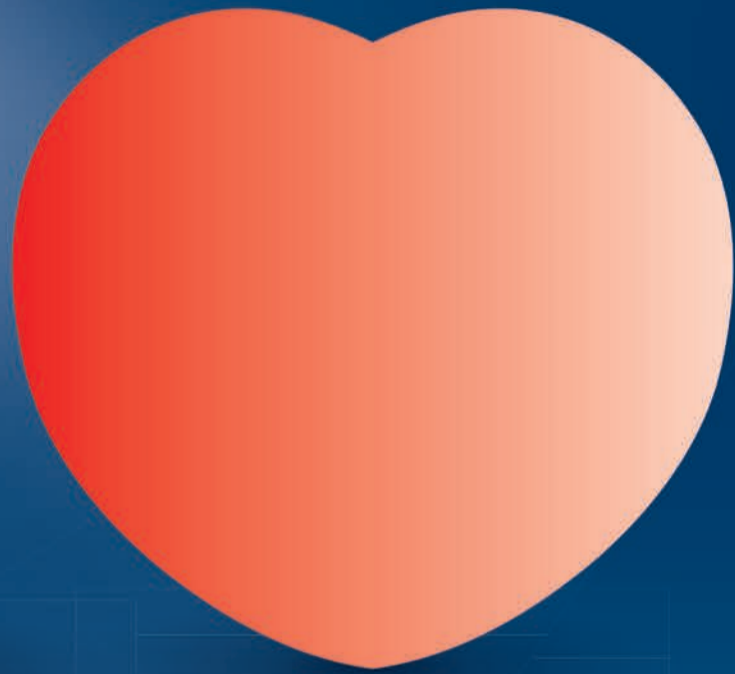
«Оскільки проект Указу потребує погодження кількох міністерств, я направила депутатські звернення до Першого віце-прем'єр-міністра, міністра економічного розвитку і торгівлі С.І. Кубіва, міністра фінансів О.О. Данилюка та міністра юстиції П.Д. Петренка з проханням погодити документ, важливість якого для медиків складно переоцінити. «На передовій» української медицини – у закладах первинної ланки – працюють понад 35 тис. фахівців (лікарі загальної практики – сімейної медицини, медичні сестри, інший персонал). Саме від їхньої компетентності, уваги, чуйності, професійної майстерності значною мірою залежить якість та ефективність лікування хворих. Нагадаю, що в контексті реформування вітчизняної системи охорони здоров'я пріоритетним є розвиток саме первинної ланки медичної допомоги. Сподіваюся, вже цього року 19 травня ми відзначимо День сімейної медицини – професійне свято фахівців, які гідно виконують свою відповідальну роботу. І це, безсумнівно, сприятиме підвищенню престижу спеціальності «сімейний лікар» та приверне увагу суспільства до їхніх досягнень», – зазначила І.В. Сисоєнко.

ДОВІДКА «ЗУ»

- Святкування Всесвітнього дня сімейного лікаря було започатковано Всесвітньою організацією сімейних лікарів (WONCA) 19 травня 2011 року.
- Мережа закладів первинної медичної допомоги в Україні представлена центрами первинної медико-санітарної допомоги та амбулаторіями сімейної медицини, кількість яких перевищує 5,5 тис.
- Лікар загальної практики – сімейної медицини обслуговує в середньому 1500-2000 осіб.

Підготувала **Ольга Радучич**

Я



КАРДІОМАГНІЛ

*Вибір,
підказаний серцем*



- Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення¹
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC² і АНА³
- Виробляється в Німеччині⁴

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** табл., в/плівковою оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі печинкові виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль

в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження

на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua