



ІВАБРАДИН: нові перспективи застосування після COVID-19

Механізм дії івабрадину полягає в пригніченні f-каналів синоатріального вузла, котрі регулюють йонні потоки натрію й калію та спонтанну діастолічну деполяризацію. Зменшення If-потоків подовжує період потенціалу дії, а отже, зменшує частоту серцевих скорочень (ЧСС) і потребу міокарда в кисні, збільшує тривалість діастолі, нормалізує її фазовий склад. Хронотропний вплив івабрадину дозозалежний, але завдяки ефекту плато ризик виникнення брадикардії <40/хв є дуже низьким. На відміну від інших засобів із негативною хронотропною дією івабрадин не зменшує артеріальний тиск (АТ) і серцевий викид і не погіршує атріовентрикулярної провідності (Tse S., Mazzola N., 2015).

До корисних позасерцевих впливів івабрадину можна віднести відсутність бронхоспазму, притаманного неселективним β -блокаторам (ББ). У багаточентровних рандомізованих клінічних випробуваннях BEAUTIFUL і SHIFT підтверджено його здатність покращувати якість життя, зменшувати кількість ангінозних нападів і частоту госпіталізації щодо серцевої недостатності (CH) (Fox K. et al., 2008; Swedberg K. et al., 2012; Bohm M. et al., 2013). Доведена здатність івабрадину зменшувати смертність у хворих на СН із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ і синусовим ритмом із ЧС ≥ 70 /хв, які приймали ефективні дози ББ, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (Swedberg K. et al., 2010).

Івабродин можна застосовувати лише на тлі синусового ритму. У 2005 р. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило його призначення при стенокардії, у 2012 р. – за хронічної СН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. До недоліків івабродину можна віднести ризик фібриляції передсердь (Martin R. et al., 2014) і фотопсії через вплив на h-канали сітківки, хоча це рідко потребує відміни препарату (Swedberg K. et al., 2010).

Із часу ідентифікації вірусу SARS-CoV-2 в Ухані в січні 2020 р. до березня 2021 р. пандемія COVID-19 забрала майже 2,6 млн життів, інфікувавши понад 116,5 млн людей на планеті (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2021). Навіть неінфіковані зазнали значного стресу – психологічного (депресія, тривога, панічні атаки, психоз), соціального (соціальна дистанція, заборона масових зібрань або страх перед ними) й економічного (втрата роботи, зменшення заробітку та державних виплат, зростання бідності) (Sharma S. et al., 2020; Gautam R. et al., 2020). Хоча вірус часто уражає легені, доведено його вплив на інші органи та системи. Проведене в Німеччині обсерваційне дослідження з використанням МРТ у пацієнтів після COVID-19 виявило ураження серця в 78% і тривале запалення в 60% (незалежно від тяжкості хвороби) (Puntmann V. et al., 2020). Ураження серця часто супроводжується аритмії, зокрема синусовою тахікардією (СТ). Механізми аритмогенезу є очевидно складними та залишаються до кінця не з'ясованими. Серед можливих розглядають прямий вплив вірусу, дисбаланс між метаболічною потребою й забезпеченням міокарда, його ушкодження, запалення, гіпоксію внаслідок ураження легень,

вплив на нервову систему тощо (Xiong T. et al., 2020; Babaroor-Farrokhran S. et al., 2020; Kochi A. et al., 2020). Точна поширеність таких порушень серед осіб, які хворіли на COVID-19, невідома (Lakkireddy D. et al., 2020), але практичні лікарі спостерігають тривалу втому та прискорене серцебиття в багатьох пацієнтів після перенесеної хвороби (Hsu J., 2021). Схожі прояви притаманні синдрому постуральної ортостатичної tachycardia (POTS – postural orthostatic tachycardia syndrome), зумовленому впливом різних чинників на вегетативну нервову систему. Причини недостатньо вивчені, але стан часто є наслідком вірусної інфекції, травми, хірургічного втручання, тривалого ліжкового режиму чи вагітності. Здебільшого POTS з'являється у фізично активних осіб віком 15-50 років, частіше – в жінок. Основна характеристика – збільшення ЧСС на ≥ 30 /хв в ортостазі, що супроводжується низькою суб'єктивних симптомів (відчуття прискореного серцебиття, запаморочення, неприємність, погана концентрація, нечіткість зору, тремор, нудота, слабкість в втомі), які можуть бути тривалими, виснажливими та значно погіршувати якість життя. З огляду на здатність SARS-CoV-2 впливати на центральну нервову систему та значну схожість у симптоматиці POTS і тривалих проявів коронавірусної інфекції, цей синдром нещодавно віднесено до потенційних тривалих наслідків COVID-19 (Antrim A., 2021).

На сьогодні не існує уніфікованого протоколу лікування таких проявів, засоби фармакотерапії досить обмежені. До препаратів першої лінії (клас IIb) належать мідодрин, який підвищує АТ і може значно погіршити самопочуття, та флуорокортизон, застосування котрого загрожує затримкою рідини та збільшенням маси тіла (Brignole M. et al., 2018). Засоби для зниження ЧСС, зокрема ББ, спричиняють гіпотензію, можуть посилювати депресію, втому та відсутність енергії.

Отже, проведено пошук досліджень за останній рік, які вивчали альтернативні засоби для контролю СТ в осіб після COVID-19.

Із 2018 до 2020 р. науковцями Каліфорнійського університету (м. Сан-Дієго, США) проведено перше рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження з використанням івабродину для лікування POTS (Taub P. et al., 2021). Незважаючи на малу кількість пацієнтів, випробування відповідало високим стандартам. Упродовж 1-го місяця 26 осіб (середній вік – 33,9±11,7 року, 95,5% – жінки, 86,4% – білошкірі) приймали 5 мг івабродину 2 р/день або плацебо. Після тижневого періоду вимивання впродовж наступного місяця учасники, котрі раніше отримували івабродин, переходили на плацебо (та навпаки). Дози корегували за толерантністю й реакцією ЧСС, 6 пацієнтів приймали по 2,5 мг 2 р/день. Спостереження включало 7 контрольних візитів із вимірюванням рівнів норадrenalіну (NA) в плазмі крові, оцінкою якості життя за шкалою The RAND36-Item Health Survey та проведенням тилт-тесту на столі з вертикалізацією для оцінки ЧСС у різних положеннях тіла. Гіпераднергетичний тип POTS установлювали на підставі плазмових рівнів NA >600 пг/мл і відхилень від норми результатів тилт-тесту.

Четверо пацієнтів у групі івабрадину відмовилося від участі через побічну дію, один вивибів під час перехресту. Завершили дослідження 22 пацієнти (середній вік – 32 роки). Під впливом івабрадину спостерігалася тенденція до більшого зниження НА ($p=0,056$), причому цей ефект був сильнішим серед пацієнтів із початковими рівнями НА ≥ 1000 пг/мл порівняно з підгрупою з показниками в межах 600–1000 пг/мл. Отже, рівень НА – це потенційний інструмент, який можна використовувати в клінічній практиці для оцінки активації симпатичної нервової системи та потреби застосування івабрадину.

Порівняння за плацебо івабрадин значно знижував ЧСС в ортостазі (77,9 проти 94,2/хв; $p<0,001$); істотно знизилися також ЧСС в ортостазі порівняно з вихідним рівнем (13,0 проти 21,4/хв; $p=0,001$). На початку дослідження діапазон ЧСС в ортостазі становив 100-115/хв, а вже через місяць терапії івабрадином – близько 77/хв. Сповільнення ЧСС асоціювалося з покращенням фізичного ($p=0,008$) і соціального ($p=0,021$) функціонування вже через місяць без застосування інших засобів або змін нефармакологічних методів лікування. Отже, сповільнення пульсу покращує самопочуття. «Знижуючи ЧСС, ми даємо пацієнтам змогу встати, чого раніше вони не могли зробити без труднощів», – зазначила одна з дослідниць в інтерв'ю (Taub P, 2021). При застосуванні івабрадину не спостерігалися значущих побічних ефектів, як-от брадикардія чи гіпотензія.

Дослідники дійшли висновку, що івабрадин безпечно й ефективно знижує ЧСС і покращує якість життя пацієнтів із гіперадренергічності POTS. Івабрадин не слід призначати кожному пацієнту з COVID-19, але його призначення off label можна розглядати за наявності дискомфортного серцебиття в ортостазі. На відміну від інших засобів івабрадин дуже вибірково знижує ЧСС, не впливаючи на АТ й інші гемодинамічні параметри.

Після час дослідження, проведеного в Індії, порівнювали вплив ізабродину та карведилолу при СТ у пацієнтів після COVID-19 (Jadhav K., Jariwala P., 2020); вторинною метою було визначення поширеності СТ та/або прискореного серцебиття в цій популяції. Дизайн випробування відрізнявся від попереднього – відкриті рандомізоване одноцентрове в амбулаторних умовах під наглядом кардіолога. Критеріями включення були одужання від COVID-19 тривалістю до 2 тиж (інфекція й одужання підтверджені відповідно позитивним і негативним результатами ПЛР зі зворотною транскрипцією в реальному часі), скарги на прискорене серцебиття з північною або без неї, ЧСС >100/хв, СТ на підставі ЕКГ, оцінка CORADS від 3 до 5 на підставі комп'ютерної томографії легень із високою роздільною здатністю, вік 30-60 років і відсутність критеріїв виключення (попередні супутні хвороби; вроджені вади серця, ЕКГ-ознаки інших тахіаритмій; потреба в інвазивній вентиляції, поширений фіброз легень; інфаркт міокарда, внутрішньосерцевий або судинний тромбоз, стресова кардіоміопатія, інсульт; гостре ушкодження нирок, анурія; підвищення трансаміаз >200 Од/л).

Із-поміж 460 пацієнтів, які лікувалися в центрі спеціалізованої медичної допомоги, 80 (17,4%) при амбулаторному огляді скарги-лися на прискорене серцебиття. Перших 50 по-слідовних пацієнтів (середній вік – 48,8±7,7 року, ЧСС – 125,5±9,1/хв), які відповідали зазначе-ним критеріям, рандомізували до відкритої терапії івабрадином (n=25) або карведилолом (n=25), призначаючи максимально переноси-ми дози (івабрадин 5/10 мг 2 р/день; карведилол 3,125/6,25/12,5 мг 2 р/день) протягом 5 тд. Усі хворі отримували полівітамін та добавки цинку. Якщо впродовж 5 днів симптоми при-скореного серцебиття/тахікардії не зменшу-валися, призначали івабрадин 10 мг 2 р/добу

[illegible]

в комбінації з аторвастатином 20 мг/добу протягом 5 днів. Після кожного 5-денного курсу проводили амбулаторне обстеження. Лікування вважали ефективним за умови зниження ЧСС на $\geq 30\%$ від початкового рівня.

Серед учасників було 62% чоловіків (середній вік – 49,5 $\pm$ 7,2 року, ЧСС – 125,7 $\pm$ 8,8/хв) і 38% жінок (середній вік – 47,7 $\pm$ 8,2 року, ЧСС – 125,3 $\pm$ 9,5/хв). Після 5 днів монотерапії середнє зниження ЧСС становило 34,4 $\pm$ 9,7/хв (-27,4 $\pm$ 7,6%) у чоловіків і 36,0 $\pm$ 11,7/хв (-28,7 $\pm$ 8,9%) у жінок. Зменшення тахікардії досягли 14 (56%) осіб у групі карведилолу та 18 (72%) учасників у групі івабрадину ($p=0,238$). В обох групах зменшення середньої ЧСС було значущим ($p<0,001$): від 128,6 $\pm$ 8,4 до 95,7 $\pm$ 10,6 у групі карведилолу та від 122,4 $\pm$ 8,6 до 85,3 $\pm$ 10,5 у групі івабрадину. Відношення шансів між групами, якщо контролю вважався карведилол, становило 2,02 (довірчий інтервал 0,623–6,557; $p=0,242$).

Відсутність ефекту від монотерапії зафіксовано в 11 пацієнтів із групи карведилолу та в 7 хворих із групи івабрадину. Після 5-денної подвійної терапії «івабрадин + аторвастатин» 16 із 18 пацієнтів (88,9%) мали статистично значуще покращення ($p<0,001$). Лише 2 пацієнти (11,1%) не відповіли на терапію (навіть після її продовження до 15 днів). Побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препаратів, не зафіксовано в жодного учасника.

Це дослідження продемонструвало, що СТ доволі часто спостерігається в пацієнтів після COVID-19. Івабрадин ефективно контролює цей симптом у більшості випадків без будь-яких небажаних ефектів (незалежно від віку та статі); його пряме порівняння з карведилолом продемонструвало кращий ефект, оскільки монотерапія забезпечувала вдвічі більше шансів досягти терапевтичного покращення ЧСС.

Додавання статину автори обґрунтовують здатністю пригнічувати адаптерну молекулу MYD88 і стабілізувати її рівень при інфекції, а отже, запобігти руйнівній запальній реакції (Totura A. et al., 2015). Статини також мають антиаритмічний ефект і зменшують варіабельність серцевого ритму (Chen W. et al., 2016), що пояснює їхній захисний вплив при COVID-19 (Kow C., Hasan S., 2020).

І наразі, добре відомо, що для COVID-19 характерним є підвищений ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень. Статини зменшують цей ризик, і найпотужніший захисний ефект щодо тромбоемболії серед цих препаратів, за даними метааналізу S.K. Kunutsor і співавт. (2017), має розувастатин.

Висновки

Отже, на увагу клініцистів заслуговує досить висока поширеність симптомної СТ після перенесеної COVID-19. Проведені нещодавно дослідження відкривають нові перспективи застосування івабрадину в таких пацієнтів. Наприклад, у хворих, які перенесли COVID-19, монотерапія івабрадином має переваги порівняно з карведилолом, адже вдвічі краще контролює ЧСС.

На українському фармацевтичному ринку івабрадин представлено компанією «Геден Ріхтер» під торговою назвою Раеном. Раеном доступний у формі таблеток, вкритих оболонкою, що містить 5 або 7,5 мг івабрадину, з можливістю поділу таблеток 5 мг на дві рівні частини. Це дає лікарям змогу легко підібрати необхідну дозу та корегувати її під час терапії, гнучко змінювати дозування залежно від клінічної ситуації. Зручна білестерна упаковка дає пацієнтам змогу легко здійснювати візуальний контроль дотримання режиму прийому препарату, що мінімізує кількість пропусків і покращує комплаєнс. Важливо, що доступна ціна Раеному дає змогу здійснювати тривалу ЧСС-знижувальну терапію препаратом європейської якості та в такий спосіб максимізувати лікувальні ефекти.

За відсутності ефекту від монотерапії івабрадином у пацієнтів, які перенесли COVID-19, його доцільно поєднувати зі статином, наприклад із розувастатином (Мертенілі).

Підготувала Ольга Корольук



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ FDA

Схвалено нове показання у використанні препарату для лікування гіперактивного сечового міхура в дітей

25 березня Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено нові показання до використання препарату Мірбетрик/Myrbetriq (таблетки мірабегрону пролонгованого вивільнення) та гранул Мірбетрик/Myrbetriq (пероральна суспензія мірабегрону пролонгованого вивільнення) для лікування нейрогенного сечового міхура – HCM (дисфункції сечового міхура, пов'язаної з неврологічними порушеннями) в дітей віком ≥ 3 років. Мірбетрик раніше був рекомендований FDA для лікування HCM у дорослих.

«Сьогоднішні дії є позитивним кроком у лікуванні HCM у молодих пацієнтів. Мірабегрон – активний інгредієнт препарату; має інший механізм дії, ніж затверджені на сьогодні методи лікування, що забезпечує новий варіант лікування дітей. Ми продовжимо сприяти розробці й затвердженню безпечної та ефективної терапії для дітей із HCM», – зазначила керівник відділу урології, акушерства та гінекології центру FDA з оцінки та дослідження лікарських препаратів Крістін Нгуєн (Christine P. Nguyen).

HCM – дисфункція сечового міхура, що з'являється внаслідок вроджених станів, як-от *spina bifida* чи інші захворювання або травми нервової системи, в т. ч. травми спинного мозку. За HCM спостерігається надмірна активність м'язів стінки сечового міхура, що зазвичай розслаблюється, даючи змогу зберігати сечу; така активність спричиняє епізодичне скорочення м'язів сечового міхура, що збільшує тиск у сечовому міхурі та зменшує об'єм сечі, котрий може містити сечовий міхур. Якщо HCM не лікувати, підвищений тиск у сечовому міхурі може зумовити ушкодження верхніх відділів сечовивідних шляхів, включаючи нирки.

Ефективність препарату Мірбетрик у дітей із HCM установлена за допомогою дослідження за участю 86 пацієнтів віком від 3 до 17 років. Поліпшення стану дітей через 24 тиж лікування спостерігалося за такими показниками, як максимальна місткість сечового міхура, кількість скорочень детрузора, об'єм сечі до першого скорочення детрузора та кількість епізодів щоденного сечовипускання. Найпоширенішими побічними ефектами при застосуванні препарату були інфекція сечовивідних шляхів, назофарингіт, закріп і головний біль. Препарат може підвищувати артеріальний тиск і зумовлювати алергічні реакції різного ступеня вираженості.

FDA надано схвалення на маркетинг препарату виробництва компанії Astellas Pharma US Inc.

Схвалено перший генний препарат для лікування множинної мієломи в дорослих

27 березня FDA схвалило препарат Абекма/Abecma (ідекабтаген вількейсел) – клітинну генну терапію для дорослих пацієнтів із множинною мієломою, котрі не відповіли на попереднє лікування чи мають рецидив захворювання після щонайменше чотирьох попередніх ліній терапії; це перша клітинна генна терапія, схвалена FDA для лікування множинної мієломи.

«Хоча вилікувати множинну мієлому неможливо, довгострокові прогнози можуть варіювати залежно від віку людини та стадії захворювання на момент установлення діагнозу. Сьогоднішнє схвалення надає новий варіант лікування для пацієнтів із цим типом онкопатології», – пояснив директор Центру з оцінки та досліджень препаратів FDA Пітер Маркс (Peter Marks).

Множинна мієлома – злоякісна новоутворення, за якого аномальні плазматичні клітини накопичуються в кістковому мозку та спричиняють ураження кісткової системи. Точна причина множинної мієломи невідома. За даними Національного інституту раку (National Cancer Institute), множинна мієлома становить близько 1,8% (32 тис.) усіх нових випадків раку в США у 2020 р.

Абекма належить до CAR-T-клітинної терапії (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, або T-клітини з химерним антигенним рецептором) і полягає в добуванні T-лімфоцитів з організму пацієнта за допомогою аферезу – технології, що дає змогу розподілити кров на компоненти й отримати певну кількість лімфоцитів. Згодом проводиться їх модифікація задля розпізнавання й атаки пухлинних клітин;

вони вводяться знову в організм пацієнта, щоб після їх перепрограмування вони розпізнавали, атакували та руйнували ракові клітини. Препарат спрямований на антиген дозрівання B-клітин (BCMA).

Безпека й ефективність препарату доведені за допомогою багатоцентрового дослідження за участю 127 пацієнтів із рецидивною та рефрактерною мієломою, котрі отримали щонайменше три попередні курси протимієломої терапії. Близько 88% пацієнтів у досліджуваній групі отримували чотири чи більше попередніх курсів терапії. Загалом 72% хворих частково чи повністю відреагували на лікування. Із досліджених 28% пацієнтів продемонстрували повну відповідь на препарат; 65% із цієї групи залишалися в ремісії протягом щонайменше 12 міс.

Препарат має статус орфанного, тобто препарату для лікування рідкісних захворювань. Дозвіл на маркетинг Абекми отримала корпорація Celgene – підрозділ компанії Bristol Myers Squibb.

Новий препарат для лікування рідкісної форми м'язової дистрофії Дюшена

25 лютого FDA надано дозвіл на маркетинг препарату Амондіс 45 / Amondys 45 (казимерсен) для лікування м'язової дистрофії Дюшена (МДД) у пацієнтів із підтвердженою мутацією гена *DMD*, яка характеризується делецією екзона 45. FDA схвалено казімерсен на підставі доказів збільшення вироблення дистрофіну (білка, що допомагає зберегти неушкодженими м'язові клітини) в скелетних м'язах пацієнтів, які отримували терапію. Це перше таргетне лікування, схвалене FDA для пацієнтів із МДД і мутаціями цього типу.

МДД – рідкісне генетичне захворювання, для якого характерні прогресивне руйнування м'язів і слабкість. Це найпоширеніший тип м'язової дистрофії. МДД зумовлюють мутації в гені *DMD*, що спричиняють відсутність дистрофіну – білка, виявленого в м'язових волокнах. Перші симптоми зазвичай проявляються у віці від 3 до 5 років і з часом стають вираженішими. МДД спостерігають в 1 з 3600 немовлят чоловічої статі в усьому світі; в рідкісних випадках захворювання може уражати осіб жіночої статі.

Ефективність препарату оцінювали в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 43 пацієнтів. Групі активної терапії було призначено препарат внутрішньовенно в дозі 30 мг/кг, групі порівняння – плацебо. Усі учасники дослідження – хлопчики віком від 7 до 20 років, які мали генетично підтверджену мутацію гена *DMD*. Порівняно з пацієнтами, котрі отримували плацебо, рівень дистрофіну в пацієнтів, які отримували казімерсен, підвищився статистично значущо через 48 тиж терапії.

FDA дійшло висновку, що дані, подані заявником, продемонстрували збільшення кількості дистрофіну достатньою мірою; це з великою ймовірністю може передбачити клінічну користь препарату в таких пацієнтів, при цьому клінічна користь препарату, включаючи покращення рухової функції, не була доведена. Ухвалюючи це рішення, FDA враховано потенційні ризики, пов'язані з препаратом, а також тяжкість захворювання, що має виснажливий характер, і відсутність доступної терапії на сьогодні.

Найпоширенішими побічними ефектами, що спостерігалися в хворих на МДД, які отримували Амондіс 45, були інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель, лихоманка, головний біль, біль у суглобах і біль у горлі. Хоча в клінічних дослідженнях Амондіс 45 токсичності нирок не спостерігалось, в неклінічних випробуваннях відзначалися випадки нефротоксичності, тому слід контролювати функцію нирок у пацієнтів, які приймають цей препарат.

Амондіс 45 затверджено із застосуванням процедури прискореного схвалення, згідно з якою FDA може затверджувати ліки для серйозних станів, коли існує незадоволена медична потреба. Потрібні подальші дослідження для перевірки й опису передбачуваних клінічних переваг препарату. Наразі проводиться постійне подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження, призначене для оцінки безпеки й ефективності Амондіс 45 в амбулаторних хворих на МДД. Амондіс має статус орфанного препарату. Лікарський засіб виробляє компанія Sarepta Therapeutics Inc.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала Ольга Татаренко