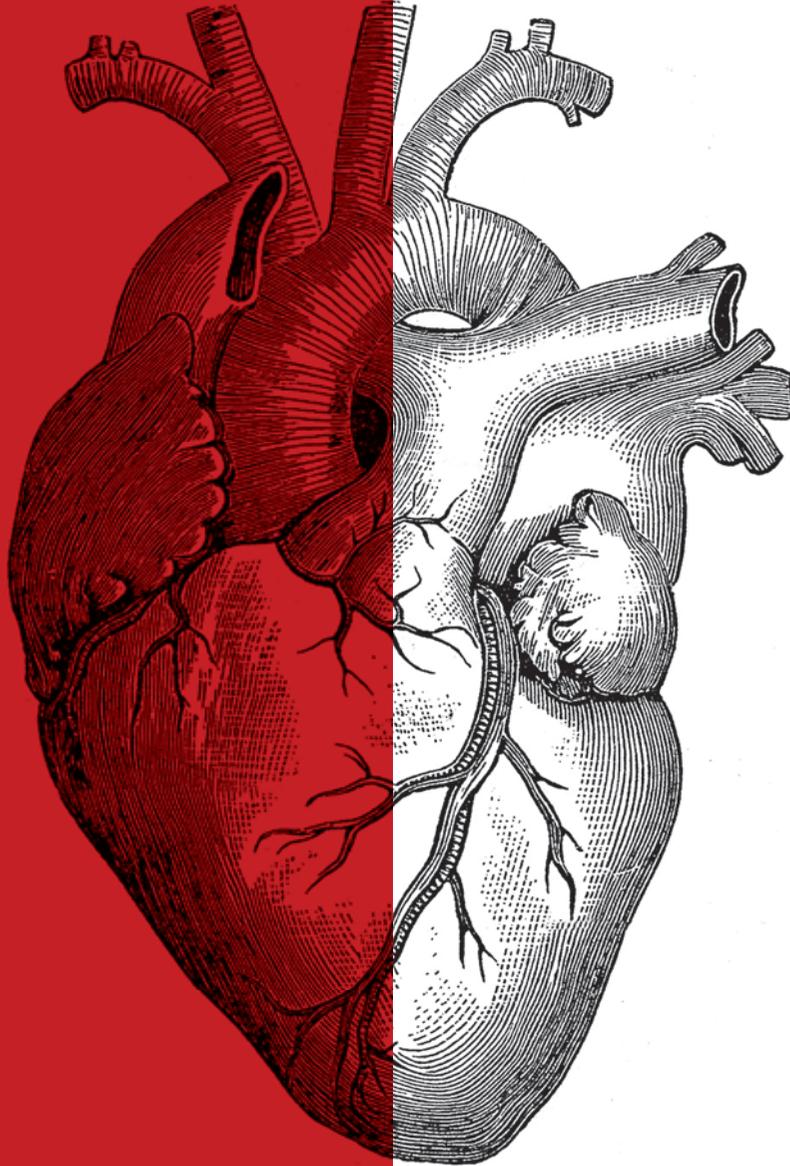


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

кардиология и ангиология №3, 2015



№

44

Эффективность,  
безопасность  
и экономическая  
целесообразность  
терапии аликсабаном

6

Преимущества  
комбинированной  
терапии артериальной  
гипертензии

28

Современный подход  
к лечению пациентов  
с нарушениями  
липидного обмена

34



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ  
ДЛЯ КОНТРОЛЯ  
УРОВНЯ АД И ХОЛЕСТЕРИНА



ЛПТ-003094

Реклама



- 5 мг + 10 мг + 10 мг 
- 5 мг + 10 мг + 20 мг 
- 10 мг + 20 мг + 10 мг 
- 10 мг + 20 мг + 20 мг 

## ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Для лечения АГ и сопутствующих нарушений липидного обмена
- 1 раз в сутки независимо от приема пищи

 ГЕДЕОН РИХТЕР



© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Кардиология и ангиология»

О. АВДЕЕВА (o.avdeeva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 12 000 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции  
журнала. Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**

**должны быть ознакомлены с инструкциями**

**для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)**

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

# Содержание

## Люди. События. Даты

В Москве состоялся Российский национальный конгресс кардиологов 4

## Клиническая эффективность

М.Ю. ГИЛЯРОВ, Е.В. КОНСТАНТИНОВА  
Применение апиксабана в клинической практике 6

## Обзор

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, А.Г. КАЛАЧЕВА  
Метаболомный компендиум по магния оротату 14

## Медицинский форум

Новый подход к лечению артериальной гипертензии и атеросклероза 28

Инновационные технологии в терапии атеросклероза – новые возможности  
для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска 34

Артериальная гипертензия и дислипидемия: основные направления  
стратегии лечения больных высокого сердечно-сосудистого риска 42

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

M.G. BUBNOVA, A.I. CHESNIKOVA,

I.I. CHUKAYEVA, D.V. DUPLYAKOV,

A.S. GALYAVICH, S.R. GILYAREVSKY,

Zh.D. KOBALAVA, G.V. MATYUSHKIN,

V.B. MYCHKA, D.V. NEBIERIDZE,

S.V. NEDOGODA, V.E. OLEYNIKOV,

Ye.P. PANCHENKO, V.I. PODZOLKOV,

Zh.M. SIZOVA, V.V. SKIBITSKY,

R.I. STRYUK, V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

O. AVDEYEVA

o.avdeeva@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Date

The Russian National Cardiology Congress Was Held in Moscow 4

## Clinical Efficacy

M.Yu. GILYAROV, Ye.V. KONSTANTINOVA  
Administration of Apixaban in Clinical Practice 6

## Review

O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, A.G. KALACHEVA  
Metabolome Compendium on Magnesium Orotate 14

## Medical Forum

A Novel Approach to Treatment of Arterial Hypertension and Atherosclerosis 28

Innovative Technologies in Therapy of Atherosclerosis – Novel Opportunities  
for Patients with High Cardiovascular Risk 34

Arterial Hypertension and Dyslipidemia: Mainstream Direction  
in Treatment Strategy of Patients with High Cardiovascular Risk 42



# XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11-14 апреля 2016

## УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА  
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,  
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление конгресса** — создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

### Регистрация и заявки участников на сайте [www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru).

Предварительная регистрация на сайте [www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru).

Регистрация во время проведения конгресса — в холле первого этажа конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация о конгрессе размещена на сайте [www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru).

### ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ гинекология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ педиатрия (кардиология)
- ◆ педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы школы. По окончании школы выдается сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению «Организации», получают свидетельство на 4–16 кредитов.

### ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2016 года
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 руб. с учетом НДС

### КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

#### КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ провизор
- ◆ стоматология

В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени.

#### КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6-х курсов медицинских и фармацевтических вузов.

В студенческих работах допускается один соавтор-студент.

## МОСКВА

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

### КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)

Тезисы: [tesis@chelovekilekarstvo.ru](mailto:tesis@chelovekilekarstvo.ru)

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: [trud@chelovekilekarstvo.ru](mailto:trud@chelovekilekarstvo.ru)

Выставка: [stend@chelovekilekarstvo.ru](mailto:stend@chelovekilekarstvo.ru)

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 5, офис 210. Тел./факс: +7 (499) 584 45 16





# В Москве состоялся Российский национальный конгресс кардиологов

*В Российской академии наук 22–25 сентября 2015 г. состоялся Российский национальный конгресс кардиологов. 6179 делегатов из 1092 городов и 26 стран обсудили поиск новых возможностей оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также внедрение в медицинскую клиническую практику передовых достижений и инновационных методов.*

**Т**радиционно организатором данного научно-мероприятия выступило Российское кардиологическое общество. Масштаб конгресса, количество докладчиков и обширная научная программа убедительно показали, что Российский национальный конгресс кардиологов – самое крупное и значимое ежегодное событие для российских кардиологов и врачей смежных с кардиологией специальностей.

В работе конгресса, возглавляемого академиком РАН Евгением Владимировичем ШЛЯХТО, приняли участие ведущие российские и иностранные эксперты. Мероприятие было поддержано министром здравоохранения РФ Вероникой Игоревной СКВОРЦОВОЙ и Национальной медицинской палатой.

Цель проведения конгресса выполнена: представители российских, европейских, ближневосточных и азиатских профессиональных сообществ в течение четырех дней в ходе научных симпозиумов, пленарных и секционных заседаний искали новые возможности оказания медицинской помощи больным, страдающим заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также пути внедрения в медицинскую клиническую практику передовых достижений и инновационных методов.

В первый день работы конгресса 22 сентября на пресс-конференции президент Российского кардиологического общества Е.В. Шляхто отметил, что за последние годы общество выросло в четыре раза количественно и значительно прибавило в активности. Количество мероприятий, проводимых Российским кардиологическим обществом как для профессионалов, так и для населения, существенно возросло. Е.В. Шляхто акцентировал внимание аудитории на том, что именно на конгрессе кардиологов

можно достичь консенсуса по самым острым вопросам, касающимся кардиологии.

На церемонии открытия Российского национального конгресса кардиологов состоялось вручение премий общества. В 2015 г. лауреатами премии стали:

- Игорь Владимирович ФОМИН в номинации «За вклад в организацию выполнения профилактических программ, направленных на снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации»;
- Юрий Михайлович ПОЗДНЯКОВ в номинации «За выдающийся вклад в образовательную деятельность в области кардиологии»;
- Владимир Павлович ШИРИНСКИЙ в номинации «За фундаментальные исследования в области кардиологии, результаты которых существенно обогатили отечественную и мировую науку и оказали значительное влияние на развитие медицинских технологий»;
- Николай Николаевич БОРОВКОВ (премия имени Н.С. Короткова) «За выдающиеся достижения в области профилактики и лечения артериальной гипертензии».

Звания почетного кардиолога удостоены профессор Ахмед Шейхович ХАСАЕВ и профессор Григорий Павлович АРУТЮНОВ.

В рамках торжественного пленарного заседания прозвучали доклады ведущих мировых экспертов. Президент Европейского кардиологического общества (European society of cardiology – ESC) Фаусто ПИНТО (Fausto PINTO) (Португалия) рассказал о роли визуализации в лечении сердечной недостаточности.

Президент Американской коллегии кардиологов Ким Аллан ВИЛЛИАМС (Kim Allan WILLIAMS) (США) представил данные об эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией с помощью

## Здравоохранение сегодня

диеты. Он также отметил роль совместной работы ученых в области продвижения новых стратегий в лечении и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и поблагодарил руководство Российского кардиологического общества за ежегодное участие в конгрессе американской ассоциации.

Доклад президента Российского кардиологического общества Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург) был посвящен роли общества в реализации задач «Года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Высокую оценку конгрессу дал президент ESC Ф. Пинто. Отвечая на вопросы журналистов, он отметил отличный уровень организации Российского национального конгресса кардиологов и широчайший спектр научных вопросов, обсуждаемых в рамках мероприятия.

Президент ESC сообщил, что Российское кардиологическое общество – третье по численности национальное общество в такой большой международной ассоциации, как ESC. Он счастлив наблюдать, как члены Российского кардиологического общества все больше вовлекаются в международную деятельность, ведь вклад российских кардиологов очень значим.

На Российском национальном конгрессе кардиологов были представлены и инновационные разработки. Например, компактный прибор, заменяющий большое оборудование, – кардиореспираторный монитор, призванный облегчить жизнь пациентам кардиологических отделений. Устройство считывает данные о сердечном ритме и мгновенно отправляет их на экран врача. Таким образом, пациентам необязательно пребывать в стационаре: прибор позволяет вести активный образ жизни вне стен медицинского учреждения. «Такие инновации, создаваемые в том числе российскими учеными, двигают индустрию вперед», – уверен знаменитый детский врач Леонид Михайлович РОШАЛЬ.

Он также заметил, что за последнее десятилетие для кардиологии сделано очень много. Она фактически полностью переоснастилась. Сегодня диагностика сердечно-сосудистых заболеваний стала в два-три раза лучше.

По словам Ф. Пинто, новые технологии не заменяют живого человека: людям с сердечными заболеваниями необходима забота неравнодушного доктора, им нужно оказывать серьезную психологическую поддержку, заниматься их реабилитацией, которая поможет вернуться к нормальной жизни. Важно понимать, что проблемы с сердцем – не конец света. Особое внимание на конгрессе было уделено образовательной программе.

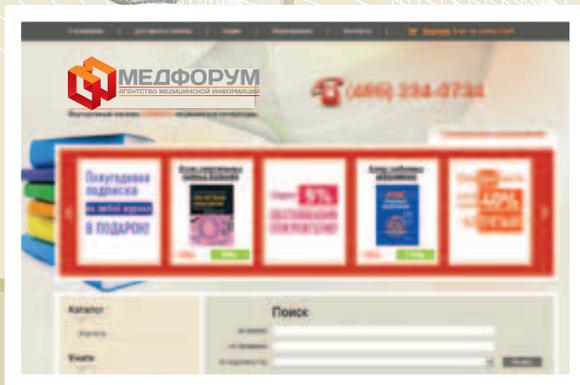
24 сентября состоялось заседание дирекции образовательных программ Российского кардиологического общества, на котором Анна Васильевна КОНЦЕВАЯ, директор образовательных программ, рассказала об участии общества в проекте, об образовательных модулях, в подготовке которых принимают участие эксперты Российского кардиологического общества. Участники мероприятия обсудили роль медицинских вузов в постдипломном образовании, степень участия в проекте профессиональных сообществ, отметили высокий интерес кардиологов к системе непрерывного медицинского образования. 2716 участников конгресса заявили о желании участвовать в такой системе и смогли получить свидетельства Минздрава России, коды аккредитации которых могут быть трансформированы в образовательные кредиты, засчитываемые при очередном повышении квалификации.

За четыре дня работы конгресса было проведено 190 заседаний, симпозиумов, лекций и мастер-классов. В рамках мероприятия состоялась выставка медицинского оборудования.

Источник: [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

## Интернет-магазин медицинской книги

[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- ~ Только НОВИНКИ
- ~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ~ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**



<sup>1</sup> Региональный  
сосудистый  
центр ГКБ № 1  
им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

# Применение аписабана в клинической практике

М.Ю. Гиляров<sup>1,2</sup>, Е.В. Константинова<sup>1,3</sup>

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Гиляров, gilarov@gmail.com

*Проблема антикоагулянтной профилактики и лечения тромбэмболических осложнений в различных сосудистых бассейнах имеет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость вследствие значительной распространенности тромбозов и тромбэмболий разных локализаций, тенденции к рецидивированию, возможных осложнений, а также высокой стоимости лечения. Результаты исследований показали, что аписабан эффективен в лечении пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей и/или тромбэмболией легочной артерии. Кроме того, аписабан эффективен в первичной профилактике венозных тромбэмболических осложнений у пациентов с протезированием крупных суставов.*

**Ключевые слова:** неклапанная фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбэмболия легочной артерии, аписабан

## Введение

Врачи разных специальностей часто сталкиваются с проблемой венозных, артериальных и кардиальных тромбозов и тромбэмболий. Независимо от сосудистого бассейна основные этиопатогенетические механизмы тромбообразования соответствуют тем, которые были описаны более века назад Рудольфом Вирховым (Rudolf Virchow): тромбы преимущественно образуются в местах замедленного кровотока (стаз крови), где имеются воспалительные или дисфункциональные изменения эндотелия, и/или при

повышении активности свертывающей системы крови.

Как известно, ключевым фактором тромбообразования является тромбин, благодаря которому происходят конверсия фибриногена в фибрин и активация тромбоцитов. Антикоагулянты признаны основой профилактики и лечения тромбозов и тромбэмболий за счет способности подавлять эффекты тромбина и препятствовать образованию фибрина. При этом тромб может подвергнуться обратному развитию под влиянием эндогенного фибринолиза.

В зависимости от эффекта воздействия на соответствующее звено коагуляционного каскада выделяют антикоагулянты прямого действия (нуждающиеся в кофакторе – антитромбине – для реализации эффектов и не нуждающиеся в нем) и непрямого. Примером антикоагулянта прямого действия, нейтрализующего циркулирующие факторы свертывания, служит аписабан. К антикоагулянтам, нуждающимся в кофакторе для реализации эффектов, относятся нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины. В группу антикоагулянтов непрямого действия входят антагонисты витамина К (АВК), снижающие содержание в крови полноценно функционирующих факторов свертывания, нарушая их синтез в печени.

Во многих случаях антикоагулянтная терапия назначается на длительный или даже неопределенно долгий срок, что делает приоритетными препараты перорального приема. До недавнего времени пероральная антикоагулянтная терапия подразумевала использование препаратов группы АВК, лидирующую позицию среди которых занимал варфарин. Варфарин, эффективность которого доказана в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), уже более 60 лет назначается пациентам для лечения и профилактики тромботических



осложнений. Однако особенности фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняют его практическое применение. На величину эффективной дозы варфарина влияет множество факторов: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия, наличие заболеваний печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину зависит от расы и генетических особенностей пациентов. Эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при индивидуальном подборе дозы и постоянном мониторинге антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). За пределами терапевтического диапазона МНО у варфарина либо снижается эффективность предотвращения и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений, либо повышается риск развития кровотечений, в том числе внутримозговых [1, 2].

### Новые пероральные антикоагулянты

Трудности проведения антитромботической терапии варфарином и другими АВК подтолкнули исследователей многих стран к поиску альтернативных средств, которые обладали бы стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали бы контроля степени антикоагуляции. В результате в реальной клинической практике появилась группа новых оральных антикоагулянтов (new oral anticoagulants) (НОАК). Три из них – апиксабан, дабигатран этексилат и ривароксабан одобрены к применению в России.

В отличие от АВК, блокирующих образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НОАК блокируют активность одного этапа коагуляции. Апиксабан и ривароксабан ингибируют фактор Ха свертывания крови, а дабигатран этексилат является прямым ингибитором тромбина.

В отличие от варфарина НОАК характеризуются меньшей степенью взаимодействия с пищевыми про-

дуктами и лекарственными препаратами, отсутствием потребности в постоянном мониторинге с использованием коагуляционных тестов и подборе дозы (хотя при нарушениях функции почек необходимо корректировать дозу).

Исходя из принципов доказательной медицины для каждого НОАК зарегистрированы показания к применению в клинической практике, основанные на результатах завершившихся РКИ с участием разных групп больных. Речь, в частности, идет о применении данных препаратов в ортопедии, в целях лечения и профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП).

Наличие ФП (самого распространенного нарушения ритма сердца после экстрасистолии) в семь и более раз повышает риск кардиоэмболий, в первую очередь ишемического инсульта. Согласно современным рекомендациям, наиболее действенный способ медикаментозного предупреждения кардиоэмболических осложнений при ФП – длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов [3–6]. Этот подход превосходит по эффективности применение антиагрегантов (как монотерапию ацетилсалициловой кислотой, так и ее сочетание с клопидогрелом) [7, 8]. Использование антикоагулянтов оправдано у больных с факторами риска инсульта независимо от клинического варианта ФП (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) [3–6].

### Исследования эффективности, безопасности и экономической целесообразности

Результаты ряда крупных РКИ показали, что у больных с неклапанной ФП (то есть в отсутствие митрального стеноза или механических протезов клапанов сердца) НОАК могут использоваться наряду с АВК [9–11].

Так, в крупном многоцентровом исследовании ARISTOTLE с участием свыше 18 000 пациентов

с неклапанной ФП из 39 стран сравнивали эффективность и безопасность апиксабана и варфарина [9]. Срок наблюдения за больными составил в среднем 1,8 года. Апиксабан назначали в дозе 5 мг два раза в сутки. У пациентов, принимавших варфарин, целевое МНО поддерживалось в среднем в течение 66% всего времени исследования. В группе апиксабана по сравнению с группой варфарина наблюдалось статистически значимое уменьшение числа инсультов и системных эмболий – на 21%, крупных кровотечений – на 31% и риска смерти от всех причин – на 11%. На фоне применения апиксабана значительно снизилась (на 49%) частота геморрагических инсультов.

В исследовании AVERROES эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП были подтверждены и по отношению к монотерапии ацетилсалициловой кислотой [12]. В исследование вошли 5599 пациентов, которым не представлялось возможным назначить АВК. Имеются в виду сложность регулярного контроля МНО (43%), предпочтения пациентов (38%), количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> < 2 (21%). Ацетилсалициловую кислоту назначали в дозе 81–324 мг. Средняя суточная доза препарата составила 165 мг. Наблюдение за участниками исследования продолжалось в течение 1,1 года. Исследование было завершено досрочно в связи с явным преимуществом апиксабана. На фоне его применения риск достижения первичной конечной точки (инсульт или системная эмболия) снизился более чем на 50%. Наилучший эффект имел место у пациентов, перенесших в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Показатели общей смертности, частоты инфарктов миокарда и значимых кровотечений, включая внутримозговые и желудочно-кишечные, не различались между группами. Преимущество в эффективности апиксабана не зависело от риска инсульта согласно количеству баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> и проявлялось у пациентов с риском 1 балл.



Таким образом, результаты двух крупных исследований ARISTOTLE и AVERROES продемонстрировали, что апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки у пациентов с неклапанной ФП эффективно снижает риск инсульта и системной эмболии, риск общей смертности. Апиксабан безопаснее варфарина в отношении риска развития кровотечений.

Наряду с проблемой кардиоэмболий у больных ФП серьезным медицинским и даже социальным вопросом остаются венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) из-за высокой распространенности, тенденции к рецидивированию, возможных осложнений и стоимости лечения [13–15].

Термин ВТЭО объединяет тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА).

Согласно современным рекомендациям, антикоагулянты составляют основу лечения ВТЭО. Минимальная длительность их использования – три месяца [16, 17]. Нередко возникает необходимость в более длительном назначении у пациентов с ВТЭО. Например, у больных онкологическими заболеваниями срок лечения составляет по меньшей мере шесть месяцев. В конкретном случае ВТЭО сроки терапии антикоагулянтами зависят от наличия показаний для дальнейшего лечения (или вторичной профилактики) и переносимости уже проведенного лечения, прежде всего факта развития геморрагических осложнений.

При возникновении острого тромботического эпизода стандартным подходом к лечению считается назначение достаточно высоких (лечебных) доз парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса) с переходом на АВК и поддержанием значений МНО в диапазоне 2,0–3,0. Однако, как уже отмечалось, сложности практического, особенно длительного применения АВК стимулируют поиск альтернативных подходов,

организацию и проведение исследований НОАК.

Возможности применения апиксабана в лечении пациентов с ВТЭО изучали в исследовании фазы III AMPLIFY [18]. В исследование было включено 5395 больных с симптомным проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА, которые были рандомизированы либо в группу апиксабана (10 мг два раза в день в течение семи дней, затем 5 мг два раза в день шесть месяцев), либо в группу стандартной терапии. Традиционное лечение предусматривало назначение в качестве стартовой терапии лечебной дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг два раза в сутки) подкожно в течение не менее пяти суток и подбора на этом фоне необходимой дозы АВК (варфарина), после чего эноксапарин отменяли, когда два дня подряд МНО составляло как минимум 2,0. Результаты шестимесячного наблюдения показали, что апиксабан не уступал стандартной антикоагулянтной терапии по эффективности предотвращения повторных случаев ВТЭО и ВТЭО-ассоциированных случаев смерти (2,3 и 2,7%; отношение рисков (ОР) 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,60–1,18). При этом апиксабан ассоциировался с меньшим количеством случаев больших кровотечений по сравнению со стандартной терапией (0,6 и 1,8%; ОР 0,31; 95% ДИ 0,17–0,55,  $p < 0,001$ ). Сумма всех клинически значимых кровотечений также оказалась ниже у тех, кто принимал апиксабан.

Основным выводом исследования AMPLIFY стала констатация высокой эффективности апиксабана, по меньшей мере не уступавшей таковой варфарина, и его явное превосходство перед варфарином в отношении безопасности по риску кровотечений в лечении и вторичной профилактике ВТЭО.

ВТЭО могут осложнять практически любой послеоперационный период, когда их развитию способствуют кровопотеря, иммобилизация, непосредственное воздействие на сосудистую стенку

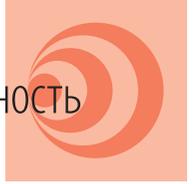
и другие факторы. Установлено, что операции по протезированию крупных суставов влекут за собой существенное увеличение риска развития ВТЭО. В связи с этим в настоящее время рекомендована обязательная антикоагулянтная первичная профилактика ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов [16].

Результаты двух крупных РКИ – ADVANCE-2 и ADVANCE-3 показали, что эффективность и безопасность пероральной терапии апиксабаном 2,5 мг два раза в день выше, чем таковые эноксапарина в дозе 40 мг один раз в сутки подкожно, в профилактике ВТЭО у больных после протезирования коленного и тазобедренного суставов [19–20]. Апиксабан продемонстрировал достоверное снижение частоты комбинированной конечной точки, включавшей развитие ВТЭО и смерть от любых причин, по сравнению с эноксапарином. При этом не было зафиксировано достоверных различий между группами по частоте кровотечений, хотя апиксабан продемонстрировал тенденцию к ее снижению.

Таким образом, апиксабан обладает хорошей доказательной базой в плане профилактики ишемических инсультов при неклапанной ФП, в лечении и профилактике ВТЭО, в том числе у пациентов после протезирования коленных и тазобедренных суставов. Однако при использовании этого препарата, равно как и любого антикоагулянта, врач может столкнуться с рядом прикладных вопросов, связанных прежде всего с безопасностью проводимой терапии:

- ✓ можно ли оценить и минимизировать риск кровотечений;
- ✓ какова тактика ведения пациентов при кровотечении;
- ✓ как применять апиксабан у пациентов с хронической болезнью почек?

При сниженной экскреторной функции почек эффективность и безопасность НОАК может меняться. В большей степени сказанное касается дабигатрана этексилата из-за его преимущественно почечного способа вы-



ведения. Именно поэтому перед началом терапии НОАК, как и другими антикоагулянтами, рекомендуется оценить экскреторную функцию почек по формулам Кокрофта – Голта или MDRD. От значений клиренса креатинина зависит выбор оптимальной дозы препарата. При значениях 15–49 мл/мин доза апиксабана составляет 5 мг/сут (2,5 мг два раза в день). При скорости клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин требуются особая осторожность и тщательный мониторинг функции почек. Апиксабан не рекомендуется назначать при значениях клиренса креатинина менее 15 мл/мин.

Оценка экскреторной функции почек – одна из основных составляющих в профилактике кровотечений при терапии антикоагулянтами. На риск развития кровотечения существенно влияют, в частности, пожилой возраст пациентов, низкая масса тела, наличие неконтролируемой артериальной гипертонии, сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты и/или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Идентификация факторов риска развития кровотечений способствовала разработке различных клинических шкал. Наиболее распространенной в настоящее время считается шкала HAS-BLED [21]. Пациента с количеством баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  относят к группе высокого риска развития кровотечений. Однако этот факт не должен рассматриваться как повод для одностороннего отказа от терапии апиксабаном. В первую очередь следует задуматься о коррекции потенциально обратимых факторов, составляющих уровень риска (например, коррекция уровня артериального давления, уточнение необходимости назначения ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов).

Когда у пациента, находящегося на антикоагулянтной терапии, развивается кровотечение, первоочередная задача – найти и по возможности устранить его источ-

ник. Если кровотечение возникло в течение шести часов после последнего приема апиксабана, приемление активированного угля или других сорбентов способно уменьшить всасывание препарата, предотвратив его антикоагулянтное действие. В случае большого кровотечения необходимо восстановить гемодинамическую стабильность. Для этого проводят инфузионную, а иногда инотропную терапию.

Вопрос об отмене препарата или экстренном ингибировании его фармакологической активности должен решаться в индивидуальном порядке, поскольку препараты с прокоагулянтной активностью могут повысить риск тромботических осложнений. В настоящее время официально зарегистрированных антидотов для НОАК нет. Для ингибиторов фактора Ха (апиксабана и ривароксабана) разрабатывается специфический антидот – г-антидот, или андексанет альфа, прошедший фазу II клинических исследований и получивший в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США статус препарата с ускоренной процедурой регистрации [22, 23]. Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие официально одобренного антидота, преимуществом апиксабана перед варфарином в случае развития кровотечения являются меньший период полувыведения и отсутствие кумулятивного эффекта. Многолетний опыт клинического применения варфарина свидетельствует о значительном риске кровотечений на фоне его применения, который наиболее высок в первые три месяца после начала использования АВК. Причем особенно опасен первый месяц от начала подбора дозы [24, 25].

По данным крупных РКИ, все НОАК имеют преимущества перед варфарином в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений. В то же время дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки и ривароксабан повышают относительный

риск желудочно-кишечных кровотечений, что не наблюдается при терапии апиксабаном. При этом апиксабан продемонстрировал преимущество перед варфарином в отношении риска развития всех крупных кровотечений [9–11].

По данным анализа V. Geldhof и соавт. (2014), проведенного на основании данных всех завершившихся РКИ, апиксабан превосходит по безопасности варфарин в плане риска развития кровотечений даже в группах больных пожилого возраста и/или пациентов с нарушенной экскреторной функцией почек [26].

В исследовании ARISTOTLE преимущество апиксабана перед варфарином даже возрастало у пациентов с выраженной почечной недостаточностью в отношении риска развития больших кровотечений [9].

Возможно, опасения, которые испытывают врачи по поводу безопасности антикоагулянтной терапии, являются одной из причин низкой приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций по назначению антикоагулянтной терапии больным с ФП и ВТЭО по данным наблюдательных исследований в нашей стране и за рубежом [27, 28].

По данным международного регистра ENDORSE, адекватная профилактика ВТЭО осуществлялась только в 25,9% случаев у больных с наличием показаний или факторами риска в РФ, тогда как в целом, по данным регистра во всех участвовавших странах, – в 58,5% [29].

В ряде случаев врачи и пациенты отдают предпочтение традиционным подходам, которые на первый взгляд представляются экономически более целесообразными. Однако результаты фармакоэкономического анализа показывают, что применение апиксабана, например, у пациентов с ФП, в конечном итоге обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни, сокращает затраты на лечение осложнений, значительно снижает затраты на мониторинг МНО



и визиты к врачу по сравнению с варфарином [30].

В терапии и профилактике ВТЭО апиксабан по сравнению с эноксапарином повышает качество и продолжительность жизни, одновременно, по данным фармакоэкономического анализа, снижает объем затрат. Согласно анализу завершившихся РКИ, проведенному А.В. Рудаковой, при эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов апиксабан представляет собой не только наиболее эффективную и безопасную схему лечения (в сравнении с эноксапарином и дабигатрана этексилатом), но и наиболее предпочтительную с точки зрения фармакоэкономики [31]. Автор показала, что назначение апиксабана позволяло в 1,8–2,0 раза сократить суммарные издержки в сравнении с эноксапарином и в 1,2–1,4 раза – в сравнении с дабигатрана этексилатом.

Не исключено, что полученные доказательства экономической

целесообразности назначения современных препаратов целевым группам больных повысят приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций в реальной клинической практике и позволят им сделать выбор препарата оптимальным. При выборе в пользу варфарина и других АВК эффективность и безопасность терапии будет достаточной только при условии нахождения МНО в терапевтическом диапазоне достаточное время (70% и более). Этот аспект особенно важен в условиях российской клинической практики, поскольку, согласно данным Ю.Б. Белоусова и соавт., около 25% пациентов не имеют возможности получать надлежащий контроль МНО [32].

Еще тревожнее выглядят результаты работы Е.В. Гаврисюка и соавт., продемонстрировавшие, что только 8% пациентов с постоянной ФП и высоким риском инсульта получают варфарин в корректно подобранной дозе по показателю

МНО на поликлиническом этапе лечения [33].

## Заключение

На основании изложенного можно констатировать, что апиксабан удобен в применении – ежедневный двукратный прием фиксированной дозы без необходимости лабораторного контроля. Кроме того, препарат отличает небольшая частота лекарственных взаимодействий и отсутствие пищевых ограничений.

С позиций доказательной медицины показана высокая безопасность терапии апиксабаном, превосходящая безопасность терапии варфарином даже при строгом контроле МНО, что нечасто наблюдается в реальной клинической практике. Терапия апиксабаном не только эффективна, безопасна, но и экономически целесообразна в разных группах больных, что может облегчить принятие решения о его широком применении в повседневной клинической практике. ☺

## Литература

- Holbrook A., Schulman S., Witt D.M. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. Suppl. 2. P. e152S–184S.
- Lane D.A., Lip G.Y. Anticoagulation intensity for elderly atrial fibrillation patients: should we use a conventional INR target (2.0 to 3.0) or a lower range? // Thromb. Haemost. 2010. Vol. 103. № 2. P. 254–256.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, ACCX (2012) // scardio.ru/content/Guidelines/FP\_rkj\_13.pdf.
- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. 2012. Vol. 14. № 10. P. 1385–1413.
- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation. 2014. Vol. 130. № 23. P. 2071–2104.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
- ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 20. P. 2066–2078.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 9. P. 806–817.
- Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous thromboembolism: a public health concern // Am. J. Prev. Med. 2010. Vol. 38. Suppl. 4. P. S495–501.
- Deitelzweig S.B., Johnson B.H., Lin J., Schulman K.L. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections // Am. J. Hematol. 2011. Vol. 86. № 2. P. 217–220.

**НОВОЕ  
ПОКАЗАНИЕ**  
лечение и профилактика  
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ –**  
снижение риска  
инсульта/  
системных  
тромбоэмболий  
по сравнению  
с варфарином<sup>2</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ –**  
меньше  
риск  
больших  
кровотечений  
по сравнению  
с варфарином<sup>2</sup>

## ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

**ЭЛИКВИС®** – достоверно снижает риск инсульта/системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений\*

**ЭЛИКВИС®** – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности\*

**Торговое название:** Эликвис®. **МНН:** аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

\* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер». Россия 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).  
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

RUWELQMO15188



15. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98. № 4. P. 756–764.
16. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений // *Флебология*. 2010. Т. 4. № 2–1. С. 2–37.
17. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 43. P. 3033–3069.
18. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 9. P. 799–808.
19. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9717. P. 807–815.
20. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 26. P. 2487–2498.
21. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest*. 2010. Vol. 138. № 5. P. 1093–1100.
22. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J. et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. № 4. P. 446–451.
23. Ebright J., Mousa S.A. Oral anticoagulants and status of antidotes for the reversal of bleeding risk // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2015. Vol. 21. № 2. P. 105–114.
24. Gomes T., Mamdani M.M., Holbrook A.M. et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation // *CMAJ*. 2013. Vol. 185. № 2. P. E121–127.
25. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 21. P. 2689–2696.
26. Geldhof V., Vandenbrielle C., Verhamme P., Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants // *Thromb. J.* 2014. Vol. 12. № 21.
27. Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Воронина В.П. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010. Т. 6. № 1. С. 73–76.
28. Schiro T.A., Sakowski J., Romanelli R.J. et al. Improving adherence to best-practice guidelines for venous thromboembolism risk assessment and prevention // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2011. Vol. 68. № 22. P. 2184–2189.
29. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Распространенность и профилактика тромбоемболий в клинической практике: российские результаты международного регистра ENDORSE // *Клиническая фармакология и терапия*. 2008. Т. 17. № 3. С. 32–40.
30. Dorian P., Kongnakorn T., Phatak H. et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 28. P. 1897–1906.
31. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты профилактики венозных тромбоемболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015. Т. 11. № 3. С. 287–292.
32. Белоусов Ю.Б., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Анализ прямых затрат, ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011. Т. 7. № 5. С. 561–566.
33. Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А. и др. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях // *Клиническая фармакология и терапия*. 2012. Т. 21. № 1. С. 42–46.

### Administration of Apixaban in Clinical Practice

M.Yu. Gilyarov<sup>1,2</sup>, Ye.V. Konstantinova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Regional Vascular Center at the City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Mikhail Yuryevich Gilyarov, gilarov@gmail.com

*Due to a high incidence rate of thrombosis and thromboembolism of various locations, tendency to relapses, possible complications and treatment cost, a problem of anti-coagulant prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in different vessel beds have extreme medical and social importance. Study results demonstrated that apixaban is efficient in treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation, proximal deep vein thrombosis of the lower extremities and/or pulmonary artery thromboembolism. Moreover, apixaban is efficient in primary prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with prostheses of the large joints.*

**Key words:** non-valvular atrial fibrillation, deep vein thrombosis of the lower extremities, pulmonary artery thromboembolism, apixaban

# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## 7–11 декабря 2015



## ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



## ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

25-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

9-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**  
МОСКВА

123100, Россия, Москва,  
Краснопресненская наб., 14  
Единый справочно-  
информационный центр:  
8 (499) 795-37-99  
E-mail: [centr@expocentr.ru](mailto:centr@expocentr.ru)  
[www.expocentr.ru](http://www.expocentr.ru),  
[expocentr.ru](http://expocentr.ru)



реклама



### Организаторы:

- Государственная дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЗАО «Экспоцентр»

### При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения в РФ

12+

# Метаболомный компендиум по магния оротату

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>3</sup>, А.Г. Калачева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

*Оротовая кислота и ее магниевая соль используются в качестве фармакологических препаратов группы анаболиков. Магния оротат широко применяется в кардиологической практике. В статье представлены результаты новейших исследований, указывающие на широкий спектр молекулярных механизмов, посредством которых достигаются терапевтические эффекты магния оротата.*

**Ключевые слова:** анаболики, метабономика, биоинформатика, Магнерот

## Введение

Компендиум (от лат. *compendium*) – сжатое изложение понятий, теорий и методик определенной области науки. Компендиум позволяет формировать целостное, но неупрощенное понимание рассматриваемой проблемы. Например, упрощенное понимание фармакологического действия магниевых препаратов порождает стереотипное отношение к ним: магний – вспомогательный препарат, магний бесполезен. В то же время при электролитном дисбалансе, когда не нормализованы в первую очередь уровни магния, калия, кальция в крови, применение даже самых современных лекарственных средств может быть либо малоэффективным, либо совсем неэффективным. Деформированный минеральный обмен не только иг-

рает существенную роль в патогенезе заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на воздействие лекарственных средств [1].

В современной биомедицине целостное понимание механизмов действия любого фармакологического препарата основано на его влиянии на метаболизм организма [2]. Под метаболизмом понимают совокупность всех низкомолекулярных веществ (молекулярная масса менее 1000 дальтон) и ионов ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Zn^{2+}$  и др.), обнаруженных в клетках и тканях макроорганизма [3]. Именно анализ действия препарата в контексте метаболизма человека позволяет сформировать объективное понимание как терапевтических, так и побочных эффектов.

Недостаточность магния – патологическое состояние метаболизма

человека, ассоциированное с достоверным повышением риска ряда хронических патологий [4]. Чтобы компенсировать дефицит магния, следует использовать препараты на основе органических солей магния, которые по сравнению с неорганическими солями характеризуются более высокой биодоступностью [1].

Высокой биодоступностью обладают препараты на основе солей магния с органическими кислотами, в которых анион кислоты служит переносчиком магния внутрь клеток. Вместе с тем анион-переносчик характеризуется самостоятельными целевыми эффектами, направленными на поддержание систем организма. Таким анионом является оротат-анион (анион оротовой кислоты) с уникальным фармакологическим действием.

Оротовая кислота, или витамин  $B_{13}$ , – предшественник в биосинтезе пиримидиновых оснований, стимулирующий рост животных, растений и микроорганизмов.

Соли оротовой кислоты повышают биодоступность ионов различных металлов, содержащихся в минеральных пищевых добавках и препаратах на основе минералов. Оротовая кислота содержится в молоке (коровьем, козьем), молочных продуктах, а также в моркови и свекле [5, 6]. В коро-

вьем молоке ее уровень достигает в среднем 80 мкг/мл [7], в сухой молочной сыворотке – от 64 до 146 мг на 100 г [8]. Что касается других продуктов, содержание в них оротовой кислоты не изучено.

Потребность взрослого человека в оротовой кислоте около 500–1500 мг/сут. У кормящих матерей этот показатель достигает 3000 мг/сут, у интенсивно тренирующихся спортсменов – 3000–5000 мг/сут.

Оротовая кислота представляет собой гетероциклическое соединение – 2,6-диоксипиримидин-4-карбоновая кислота (рис. 1), синтезируется во всех клетках организма и является промежуточным продуктом синтеза пиримидиновых нуклеотидов (оротидинфосфата, уридинтрифосфата, цитидинтрифосфата) [9]. Ферменты биотрансформаций оротата обнаружены во всех известных тканях.

Важный момент: оротовая кислота и ее производные являются нутриентами для микробиоты [10]. Например, геномы молочнокислых бактерий *Lactobacillus* содержат гены, кодирующие специальные белки для транспорта и биотрансформаций оротовой кислоты [11].

Оротовая кислота участвует во многих основных метаболических процессах, в частности:

- переработке глюкозы;
- поддержании резервов аденозинтрифосфата (АТФ);
- синтезе рибозы;
- создании резервов карнозина в скелетных мышцах и миокарде;
- росте и развитии клеток и тканей, например мышечной (за счет синтеза РНК);
- активации сократительных возможностей мышечных тканей [12].

Эти и другие биохимические аспекты действия оротовой кислоты и оротат-аниона в составе магния оротата обуславливают эффекты оротовой кислоты и ее магниевого соли.

Оротовая кислота оказывает стимулирующее действие на белковый обмен, благотворно влияет на функциональное состояние печени, способствует снижению уровня холестерина в крови, улуч-

шает сократительную способность миокарда [5, 6, 12].

Следует отметить, что к настоящему моменту выполнено свыше 6500 биомедицинских исследований оротовой кислоты и оротат-аниона. Каждый год публикуется от 120 до 150 работ по результатам проведенных исследований. Кажется бы, свойства оротовой кислоты, в частности биохимические и физиологические, хорошо известны. Тем не менее точные молекулярные механизмы кардиопротективных эффектов оротат-аниона остаются не до конца изученными. Рассмотрим данные систематического анализа имеющихся биохимических, экспериментальных и клинических результатов исследований оротовой кислоты и магния оротата, свидетельствующие об их противовоспалительных, нейро- и кардиопротективных свойствах.

### Экспериментальные и клинические исследования оротат-аниона и оротовой кислоты

Оротовая (от греч. *oros* – молочная сыворотка) кислота была впервые выделена в 1905 г. из сыворотки коровьего молока [13]. К 1930-м гг. была описана структура оротовой кислоты как 4-урацил-карбоновой кислоты, производного урацила [14].

В 1947–48 гг. Н.К. Mitchell и соавт. установили, что оротовая кислота является промежуточным продуктом биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов и компонентом всех живых клеток [15].

В 1948 г. был открыт фактор роста крыс и цыплят, названный витамином  $B_{13}$ . Животные, находившиеся на диете с дефицитом данного фактора, производили неполноценное потомство, плохо росли, характеризовались высокой смертностью в период лактации [16].

В 1953 г. L. Manna и S.M. Nauge доказали, что витамин  $B_{13}$  и оротовая кислота – идентичные вещества [17]. Оротовая кислота вызывает заметное ускорение роста молодых крыс, ее длительный прием повышает плодовитость животных [18].

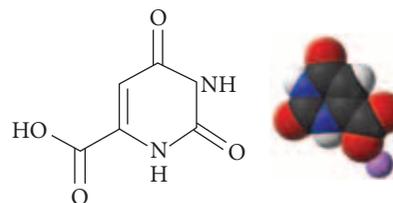


Рис. 1. Химическая структура оротовой кислоты

Впоследствии были установлены и другие эффекты оротовой кислоты. Речь идет о гепатопротективном свойстве [19] и замедлении развития экспериментального цирроза печени [20]. Оротовую кислоту и ее магниевую соль можно использовать в качестве действенного защитного вещества против ионизирующей радиации [21]. Заметим, что достаточная обеспеченность магнием также защищает от радиации и интоксикации свинцом [22].

Результаты более поздних метаболических исследований показали, что воздействие оротовой кислоты приводит к пертурбациям различных метаболических путей – метаболизма жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, бета-окисления, синтеза нуклеотидов и метаболизма углеводов [23]. Оротовая кислота повышает уровень диацилглицеридов и снижает активность супероксиддисмутазы в печени крыс [24] за счет увеличения активности фосфатидат-фосфогидролазы [25]. В то же время пероральный прием оротовой кислоты тормозит секрецию печенью липопротеинов низкой и очень низкой плотности, что способствует снижению уровня триглицеридов в крови [26, 27].

Измерение уровня оротовой кислоты в моче является ценным лабораторным тестом для изучения нарушений обмена веществ, связанных с биосинтезом аргинина – аминокислоты, имеющей особое значение для функционирования миокарда. Аргинин метаболизируется в оксид азота (II) – важнейший вазодилататор и фактор ангиогенеза.

В настоящее время в клинической практике оптимальным препаратом для восполнения дефицита

магния признан Магнерот (магния оротат). Препарат оротовой кислоты используется как в свободном виде, так и в виде солей (магния или калия). Пероральный прием оротовой кислоты обычно рекомендуется после хирургических операций на сердце (три недели – два месяца). Оротовая кислота может использоваться при вскарм-

ливании недоношенных детей [28], заболеваниях печени и клиническом постгепатитном синдроме [29], мегалобластических анемиях [12], остром и хроническом гепатите, циррозе печени [30].

### Биологические эффекты оротовой кислоты

В организме человека оротовая кислота синтезируется в печени из аспартата и карбамоилфосфата. Метаболические эффекты оротата ограничены синтезом пиримидинов, точнее уридинмонофосфата (УМФ). Синтез УМФ осуществляется посредством трех ферментов, каждый из которых катализирует несколько последовательных реакций (рис. 2). Этими ферментами являются CAD (карбамоилфосфат синтаза 2 – аспартат карбамоилтрансфераза – дигидрооротаза), DHODH (дигидрооротат дегидрогеназа) и UMPS (уридинмонофосфат синтаза). Предполагается, что все три фермента – CAD, DHODH и UMPS ассоциированы друг с другом на внешней стороне митохондриальной мембраны, что обеспечивает эффективную передачу субстратов/продуктов от фермента к ферменту [23].

Увеличение концентрации оротата через сдвиг равновесия реакций, катализируемых ферментом УМФ-синтазой, приводит к увеличению концентраций УМФ. В отличие от оротата УМФ вовлечен в гораздо большее число биохимических взаимодействий с клетками, и для рассмотрения метаболических эффектов УМФ необходимо воспользоваться метаболическим контекстом (рис. 3). Метаболический контекст предполагает специфическое описание биохимических процессов, в которые этот метаболит вовлечен.

Анализ метаболического контекста УМФ показывает, что активность уридин-цитидин киназы (СМРК1, UCK2), цитидилат киназы (СМРК1), U-C киназы-1-подобного белка (UCKL1) и UMPS увеличивает концентрацию УМФ и двух других производных фосфатов (уридиндифосфат (УДФ), уридинтрифосфат (УТФ)). В то

же время активность СТР-синтаз (СТПС, СТПС2), дигидропиримидин дегидрогеназы (DPYD) и уридин фосфорилаз (UPP1, UPP2) уменьшает концентрацию УМФ, УДФ и УТФ. Поскольку скорости образования УМФ из оротат-аниона и уридина сравнимы, повышение концентрации оротата за счет приема солей оротовой кислоты значительно влияет на увеличение концентраций УМФ, УДФ и УТФ. Вероятно, эти три уридинфосфата и являются сигнальными молекулами, опосредующими положительное воздействие оротата на сердечно-сосудистую систему. Результаты экспериментальных исследований на животных подтверждают, что пероральный прием оротовой кислоты увеличивает концентрацию уридинфосфатов плазмы и приводит к уменьшению глобальной ишемии при инфаркте миокарда [31]. УМФ, равно как УДФ и УТФ, обладает значительным кардиопротективным воздействием, особенно в острый период инфаркта [32, 33]. Действие УТФ характеризуется уменьшением перегрузки кальцием митохондрий кардиомиоцитов [34], а также вазодилатационным и легким седативным эффектом [35].

Физиологическое действие уридинфосфатов осуществляется через пуринергические рецепторы – G-белок-зависимые рецепторы, вовлеченные в вазореактивные реакции, апоптоз и секрецию цитокинов. Подобно адренергическим и аденозин-рецепторам пуринергические рецепторы активируют G-белки, а через них аденилатциклазу для внутриклеточной передачи сигнала в кардиомиоцитах (рис. 4).

Существует четыре класса этих рецепторов. Например, класс P2Y содержит 12 пуринергических рецепторов. Обратите внимание: именно рецепторы класса P2Y связывают УДФ и УТФ [36].

Из 12 пуринергических рецепторов класса P2Y особый интерес представляют рецепторы P2RY2, P2RY4, P2RY6 и P2RY14. Эти четыре рецептора действуют через один и тот же G-белок Gq/11. Кардио-

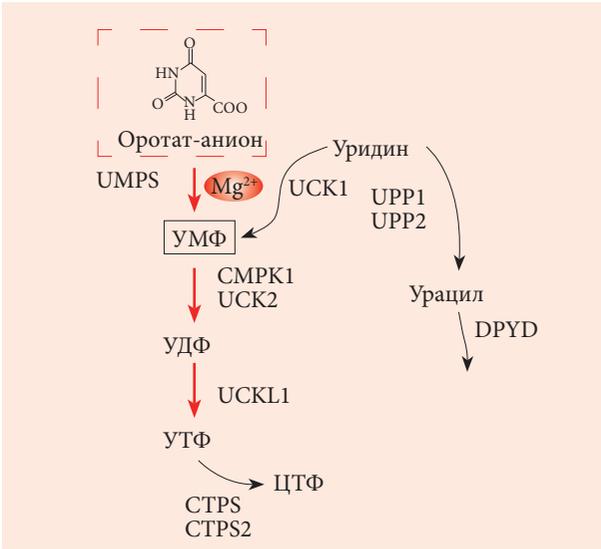


Рис. 2. Метаболический контекст уридинмонофосфата (стрелки к метаболиту обозначают реакции, увеличивающие концентрацию данного метаболита, ЦТФ – цитидинтрифосфат)

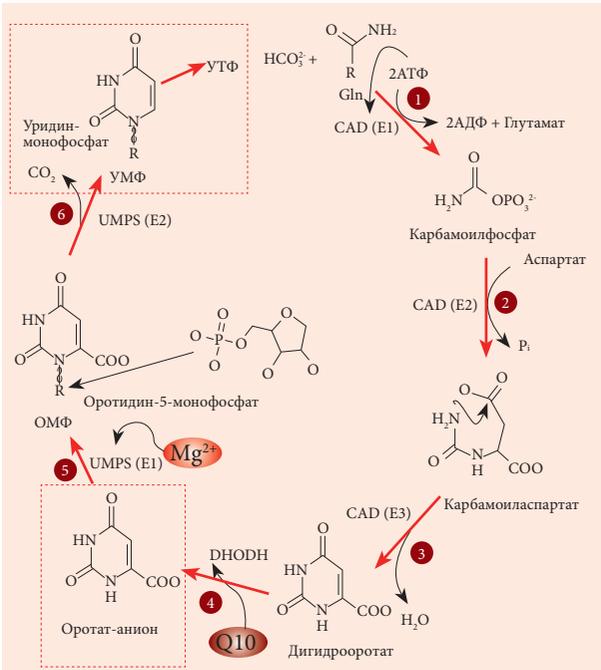


Рис. 3. Участие оротата в синтезе уридинмонофосфата (ОМФ – оротидинмонофосфат)

протективные эффекты УТФ соответствуют вовлечению именно рецепторов P2Y [37]. P2Y6-рецепторы воздействуют на внутриклеточные пути, предотвращая апоптоз, вызванный фактором некроза опухоли альфа [38] и осуществляя вазодилатационный эффект УТФ [39]. Таким образом, оротат-анион, трансформируясь в УМФ, может осуществлять и кардиопротекцию, и дилатацию коронарных сосудов за счет активации пуриnergических рецепторов P2Y6.

### Молекулярные механизмы кардиопротективного воздействия магния в составе магния оротата

Обеспеченность организма магнием принципиально важна для здоровья. Ионы магния жизненно необходимы для функционирования нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем организма. Магний обладает значительным собственным кардиопротективным эффектом [40], а также усиливает протективный эффект нуклеозидов, в частности аденозина [41]. Применение магния на моделях инфаркта у экспериментальных животных позволяет уменьшить размер инфаркта и увеличить выживаемость клеток в ишемической области [42]. Кардиопротективный эффект обусловлен снижением уровня кальция в области инфаркта [43], ингибированием роста уровня Р-селектина [44], а также уменьшением вазоконстрикции и улучшением коронарного кровотока [45]. Кроме того, магний необходим для нормального энергетического метаболизма, внутриклеточной передачи сигнала и поддержания структуры соединительной ткани. Дефицит магния отрицательно сказывается на всех этих процессах.

Взаимодействие магния и АТФ играет важную роль в энергетическом метаболизме. В дополнение к взаимодействию магния и АТФ Mg-зависимые белки участвуют в синтезе важных кофакторов, метаболизме углеводов (в гликолизе). В митохондриях Mg-зависимые белки участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот

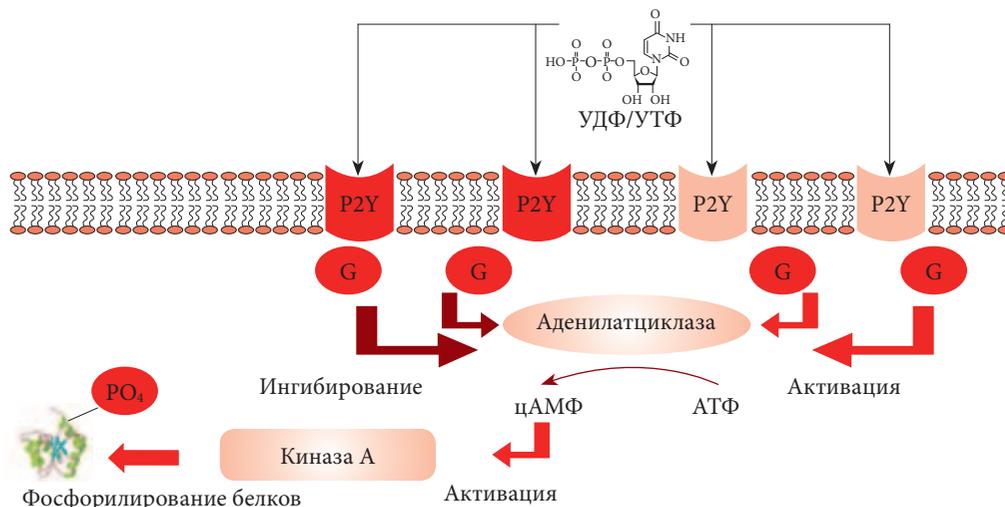


Рис. 4. Внутриклеточная передача сигнала от пуриnergических рецепторов в кардиомиоцитах (PO<sub>4</sub> – фосфат, присоединенный к белку, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат)

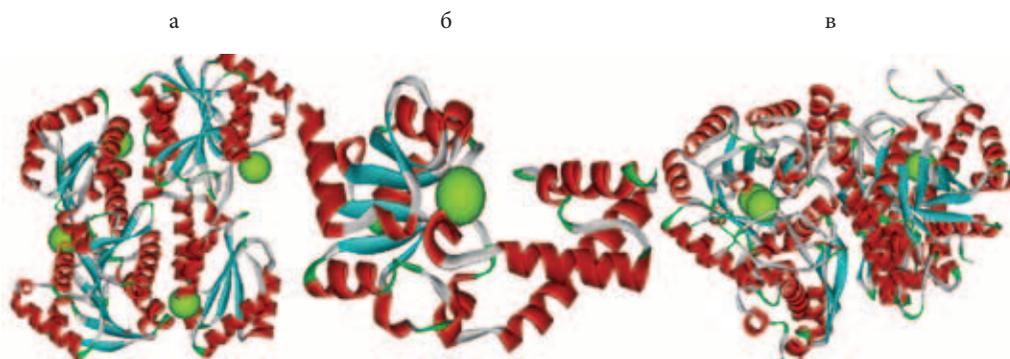


Рис. 5. Mg-зависимые белки гликолиза (ионы магния, расположенные в активных участках ферментов, указаны как сферы: а – димер фосфофруктокиназы, б – фосфоглюкомутаза, в – димер енолазы)

[46]. В частности, гликолитические ферменты енолаза (ENO1, ENO2), фосфоглюкомутаза (PGM1, PGM2, PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP) требуют магний в качестве кофактора (рис. 5). Помимо известных функций в заключительном этапе гликолиза енолаза участвует в ряде других процессов – контроле роста клеток, гипоксии и аллергическом иммунном ответе. Фосфоглюкомутаза-1 является биосинтетическим белком, который участвует как в гликолизе, так и в глюконеогенезе. Фосфофруктокиназа конвертирует D-фруктозу-6-фосфат в 1,6-фруктозу-дифосфат и имеет значение для гликолитической деградации углеводов.

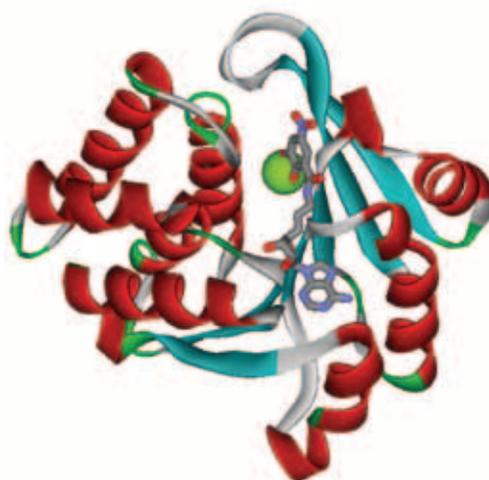


Рис. 6. Пространственная структура катехол-О-метилтрансферазы

Вазоконстрикция/вазодилатация осуществляется посредством воздействия нейротрансмиттеров на рецепторы мышечных клеток, передачи сигнала внутри клеток и изменения мембранного потенциала с помощью ионных каналов. Ряд Mg-зависимых плацентарных белков участвует в этих процессах. Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) (рис. 6) инактивирует катехоламины. Дефицит магния приводит к уменьшению активности КОМТ и, следовательно, к повышенной констрикции гладкой

мускулатуры сосудов, даже при низких уровнях стресса. Внутриклеточный сигнал от рецепторов катехоламинов, а также от пуринергических рецепторов, активируемых УДФ и УТФ, передается внутрь клетки через вторичную сигнальную молекулу – циклический аденозин 3', 5'-монофосфат (цАМФ). Амплитуда сигнала ограничена активностью Mg-зависимых аденилатциклаз (ADCY1, ADCY2 и т.д., около 10 генов). Недостаточная активность аденилатциклаз (рис. 7),

вызванная внутриклеточным дефицитом магния, приводит к замедлению передачи сигнала, а значит, к снижению чувствительности клеток к внешним стимулам (в частности, к эффектам уридинфосфатов, связанных с пуринергическими рецепторами).

Соединительная ткань скрепляет различные компоненты плаценты и формирует основу хориона. Как уже отмечалось, магний влияет на структуру соединительной ткани [47]. В целом в Mg-зависимое регулирование состояния соединительной ткани вовлечены по меньшей мере 20 белков. Возможные механизмы влияния дефицита магния на синтез и деградацию соединительной ткани включают активацию матричных металлопротеиназ, лизилоксидазы, глутаминазы, замедление синтеза коллагена, эластина и гиалуронана. При дефиците магния белковый синтез соединительной ткани замедляется, активность матричных металлопротеиназ увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, поскольку структурная поддержка ткани (коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Приведенный выше анализ биохимии и системной биологии оротата позволяет сформулировать обобщенную модель его физиологического воздействия на молекулярном уровне (рис. 8). Ионы магния и оротата оказывают терапевтическое воздействие через различные молекулярные механизмы. Магний также воздействует на синтез УМФ и внутриклеточную передачу сигнала от пуринергических рецепторов. Вазодилатация тоже влияет на выживаемость клеток при ишемии, поскольку увеличение размера люмена улучшает кровообращение и способствует более интенсивному обмену веществ в области инфаркта.

Результаты экспериментов на кроликах показывают, что оротовая кислота и магния оротат способствуют улучшению липидного профиля (соотношение LDL/HDL) плазмы крови [48]. Накопление липидов в печени, вероятно, обу-

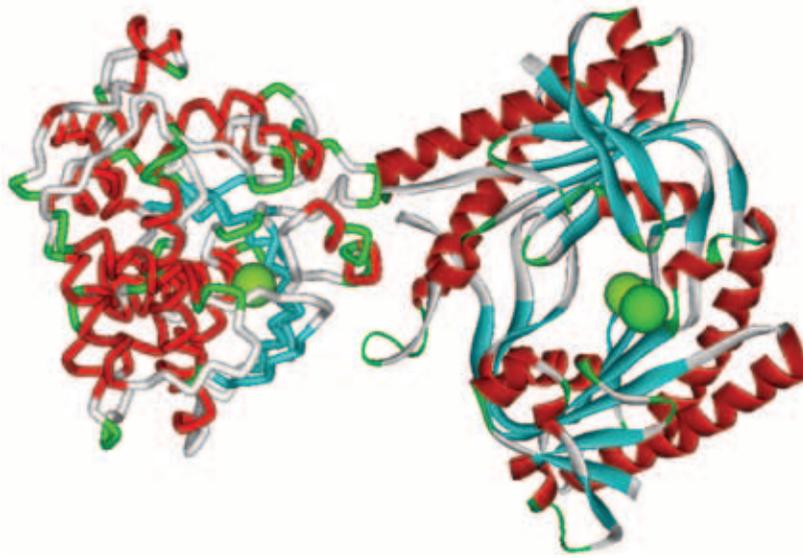


Рис. 7. Пространственная структура аденилатциклазы-7 в комплексе с G-белком (аденилатциклаза (справа), глобула G-белка (слева) связывают ионы магния (сферы))

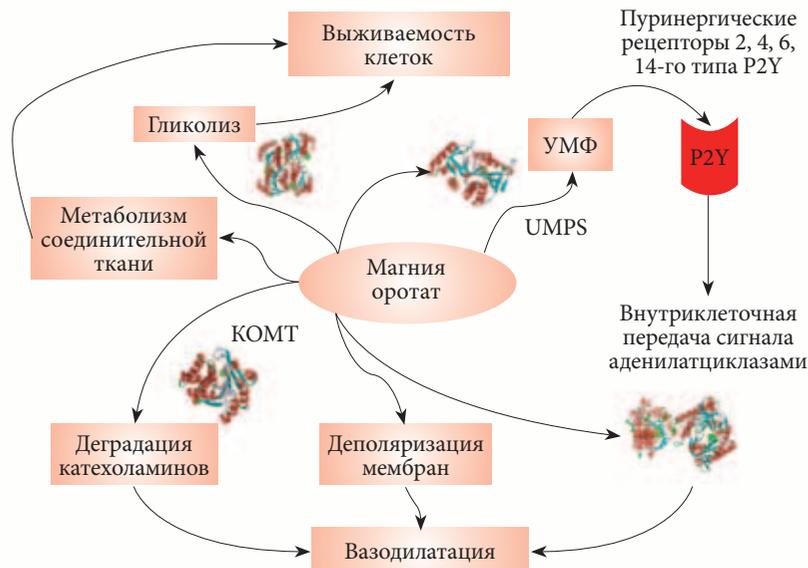


Рис. 8. Молекулярные механизмы воздействия магния оротата

словлено повышением экспрессии арилацетамид-деацетилазы [49] и фосфатидат-фосфолипазы, в то время как вызванное оротовой кислотой снижение в сыворотке крови липидов скорее всего результат повышения уровня и активности фосфолипазы С [50]. Степень влияния оротовой кислоты на липиды печени зависит от вида пищевого белка: более высокое возрастание уровня липидов наблюдалось при использовании диет, обогащенных казеином [51]. Показано положительное влияние магния оротата на выживание пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В исследовании 79 больных с тяжелой сердечной недостаточностью прошли одногодичный курс лечения с использованием магния оротата. Согласно полученным данным, выживание составило 76% по сравнению с 52% в группе плацебо [52]. Использование магния оротата увеличивает переносимость физических нагрузок у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [53]. На фоне применения магния оротата у пожилых пациентов с ИБС улучшаются параметры качества жизни и наблюдаются позитивные изменения психоэмоционального статуса [54]. Позитивное влияние оротата магния в этих случаях может быть связано как с увеличением вазодилатации и энергетического метаболизма кардиомиоцитов, так и с положительным воздействием на структуру соединительной ткани миокарда, что наглядно показывает успешная терапия препаратом Магнерот пролапса митрального клапана (ПМК) [55–57].

В метаанализ исследований применения магния оротата в кардиологии вошли данные 19 рандомизированных исследований, суммарно включавших 603 пациента из группы «случай» (прием Магнерота) и 587 из группы «контроль» (плацебо) [58]. Установлены достоверные ассоциации между приемом препарата и снижением:

✓ гипомagneмии (относительный риск (ОР) 0,06; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,04–0,09;  $p = 2,5 \times 10^{-46}$ );

- ✓ непереносимости физической нагрузки (ОР 0,41; 95% ДИ 0,27–0,62;  $p = 0,0004$ );
- ✓ синдрома вегетативной дистонии (ОР 0,08; 95% ДИ 0,04–0,14;  $p = 2,4 \times 10^{-21}$ );
- ✓ головной боли утром (ОР 0,16; 95% ДИ 0,09–0,29;  $p = 1,6 \times 10^{-8}$ );
- ✓ головной боли напряжения (ОР 0,16; 95% ДИ 0,09–0,27;  $p = 5,4 \times 10^{-10}$ );
- ✓ головокружения (ОР 0,28; 95% ДИ 0,15–0,50;  $p = 0,0004$ );
- ✓ ПМК 1-й степени (ОР 0,05; 95% ДИ 0,03–0,09;  $p = 1,2 \times 10^{-25}$ );
- ✓ регургитации 1-й степени (ОР 0,29; 95% ДИ 0,14–0,60;  $p = 0,0075$ );
- ✓ наджелудочковой экстрасистолии (ОР 0,30; 95% ДИ 0,21–0,44;  $p = 1,0 \times 10^{-8}$ );
- ✓ желудочковой экстрасистолии (ОР 0,48; 95% ДИ 0,30–0,76;  $p = 0,019$ );
- ✓ пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (ОР 0,28; 95% ДИ 0,15–0,50;  $p = 0,0002$ );
- ✓ гипертонии (ОР 0,32; 95% ДИ 0,17–0,58;  $p = 0,0027$ ).

Метаанализ показал, что использование магния оротата перспективно не только для терапии ПМК и компенсации гипомagneмии, но и для профилактики и лечения нарушений ритма сердца, регуляции артериального давления и улучшения функционирования вегетативной нервной системы [58].

### Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты

У оротовой кислоты/оротат-аниона зафиксированы собственные фармакологические эффекты – синтез УМФ, активация пуринергических рецепторов и др. Возникают закономерные вопросы: все ли возможные биологические эффекты магния оротата изучены? Можно ли оценить перспективы дальнейшего исследования молекулярно-фармакологических свойств магния оротата по неочевидным направлениям?

Метаболомный подход к анализу эффектов оротата позволил оценить эти перспективы. Как известно, многие лекарственные средства мимикрируют под определенные молекулы метаболома,

за счет чего оказывают как основное фармакологическое действие, так и побочные эффекты. Поэтому установление схожести молекулярной структуры действующего начала препарата (в данном случае магния оротата) с молекулярными структурами других молекул метаболома принципиально важно для выявления всех эффектов воздействия оротата на организм [2]. Имеется в виду некий спектр фармакологических возможностей магния оротата.

Такой анализ схожести молекулярных структур на уровне метаболомов возможен в рамках методологий хемоинформатики – области исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязь «химическая структура – свойство вещества» исследуется методами современной информатики. Анализ фармакологических возможностей химической структуры оротовой кислоты проводится путем сравнения химической структуры молекулы оротата с десятками тысяч других молекул метаболома на основании современных методов прикладной математики и интеллектуального анализа данных научной школы акад. РАН Ю.И. Журавлева [59–62]. Хемоинформационный подход позволяет вычислять химическое расстояние  $d_x$  между двумя произвольными молекулами, позволяющее оценить схожесть молекул по структуре [63].

На основании хемоинформационного анализа молекулы оротовой кислоты было установлено сходство между молекулой оротат-аниона и рядом молекул метаболома человека и различными лекарственными средствами. Кардиопротективные эффекты оротовой кислоты могут осуществляться за счет регуляции фермента N-ацетилглюкозамин трансферазы, ингибирования фосфодиэстеразы и, возможно, противовоспалительного действия. Кроме того, результаты хемоинформационного анализа указывают на противовоспалительные, антиоксидантные, иммуномодулирующие, нейропротективные эффекты, ко-

торые остаются практически неисследованными.

С помощью хемоинформационного метода был проведен анализ схожести химической структуры молекулы оротовой кислоты (оротат-аниона) с молекулами в базе данных метаболома человека и базах данных лекарственных средств [64]. В результате при анализе свыше 40 000 молекул метаболома человека и 2700 молекул известных лекарственных средств установлено, что 632 молекулы наиболее близки к оротату по химической структуре. На основании информации (в частности, ключевых слов), содержащейся в HMDB и PubChem, для каждой из этих молекул были проанализированы средние химические расстояния. Результаты оказались весьма интересными (рис. 9).

Во-первых, среди схожих с оротат-анионом веществ значительное число компонентов растительных экстрактов. Оротат схож со многими алкалоидами коры, корней и плодов citrusовых и других растений (например, антиоксидант метил-2-аминобензойная кислота ( $d_x = 0,68$ ) содержится в эфирных маслах бергамота, жасмина, черного чая, рисовых отрубей, кожуры апельсина и лимона), а также с рядом алкалоидов руты (гидроксид-3-метокси-10-мтилакридидон и др.). В народной медицине экстра-

кты руты (*Ruta graveolens*) используются как средства, снижающие ревматические и невралгические боли. На достаточно близком расстоянии ( $d_x = 0,58$ ) расположены антиоксиданты авенантрамиды А, В, С, D экстракта зерен овса (*Avena sativa*). Многие из растительных экстрактов характеризуются противовоспалительными свойствами, например салицилаты ( $d_x = 0,70-0,75$ ), полифенолы типа циннамовой, кофеиновой кислот ( $d_x = 0,7-0,8$ ) и апигенин ( $d_x = 0,63$ ). Заметим, что полифенол апигенин входит в состав прополиса, сельдерея, петрушки, аптечной ромашки и обладает отчетливыми противораковыми свойствами. Во-вторых, анализ схожих по структуре с оротовой кислотой молекул позволил выделить несколько десятков соединений, характеризующихся известной фармакологической активностью.

### Противовоспалительное действие

Оротовая кислота является одним из промежуточных продуктов пиримидинового метаболизма. Неудивительно, что структура оротат-аниона схожа со структурами различных производных мочевой кислоты ( $d_x = 0,40-0,50$ ): 1-метилмочевой кислоты (один из трех основных метаболитов теофиллина [65]), 1,3-диметилмочевой кислоты (продукт метаболизма теофил-

лина [66]), 1,7-диметилмочевой кислоты (основной метаболит кофеина в моче, образуется при посредстве цитохрома CYP2A6 [67]). Мочевая кислота служит маркером старения. Ее повышенные уровни в организме ассоциированы с диабетом и формированием камней в почках [68].

Сходство структур мочевой и оротовой кислот позволяет предположить, что оротовая кислота может тормозить эффекты мочевой кислоты (в частности, ингибировать образование уратных камней в почках и снижать воспаление). Хемоинформационный анализ показал сходство структуры молекулы оротовой кислоты со структурами ряда нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), такими как мефенамовая кислота ( $d_x = 0,64$ ), меклофенамовая кислота ( $d_x = 0,67$ ), 3-аминосалициловая кислота, антипирин, салициламид, индометацин, толметин и нифлумовая кислота ( $d_x = 0,73-0,75$ ). Основываясь на сходстве молекулярной структуры оротата с НПВП, можно предположить, что оротат способен взаимодействовать с циклооксигеназой, несколько замедляя синтез провоспалительных простагландинов. В эксперименте прием оротовой кислоты снижал уровни омега-6-полиненасыщенных жирных кислот, из которых синтезируются провоспалительные эйкозаноиды и за счет которых осуществляется регуляция простагландинового метаболизма [69].

### Иммуномодуляция и противоопухолевое действие

Ряд молекул, схожих по структуре с оротатом, характеризуются иммуномодулирующим эффектом. Например, тимин ( $d_x = 0,50$ ) – одно из четырех оснований, образующих последовательность ДНК и обладающих противовирусным действием (по отношению к вирусу гриппа) [70]. Соединение 5-гидроксиметилурацил ( $d_x = 0,50$ ) – иммуномодулятор клеточного и гуморального ответа используется для лечения язвенной болезни желудка и при эрозивном поражении кишечника [71, 72],

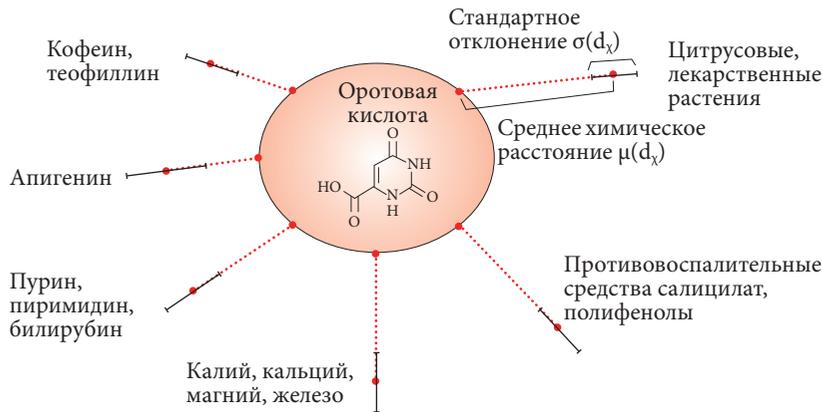


Рис. 9. Ключевые слова в текстовых описаниях молекул, структурно схожих с оротовой кислотой (длина ребер на диаграмме отражает среднее химическое расстояние  $\mu(d_x)$  между молекулами, описываемыми соответствующей группой терминов, и молекулой оротовой кислоты, а «усы» – стандартное отклонение  $\sigma(d_x)$  соответствующих химических расстояний)

а 5-гидроксиметил-4-метилурацил стимулирует лейкоцитопоз (d<sub>x</sub> = 0,60).

Иммуномодулирующее действие присуще антиоксидантам растительных экстрактов – темурину, авенантрамидам, муконину, пиперолактamu. Темурин, или теакрин (d<sub>x</sub> = 0,52), – пуриновый алкалоид плодового дерева купуасу (*Theobroma grandiflorum*, семейство «Мальвовые») и камелии (*Camellia assamica*, семейство «Чайные») характеризуется противовоспалительным и обезболивающим действием [73]. Полифенол овса авенантрамид L и другие авенантрамиды (d<sub>x</sub> = 0,52) отличаются антиоксидантным потенциалом и противовоспалительной активностью [74]. Пиперолактam A (d<sub>x</sub> = 0,61), алкалоид корней особого вида индийского перца (*Piper longum*), оказывает противовоспалительное действие [75].

### Нейропротективные эффекты

Отмечено сходство структуры молекулы оротата с рядом нейропротективных метаболитов, прежде всего с кинуреновой кислотой (d<sub>x</sub> = 0,45). Кинуреновая кислота – эндогенный антагонист глутаматных ионотропных (NMDA) рецепторов с нейропротективным и противосудорожным действием [76, 77].

### Кардиопротективные эффекты

Традиционно кардиопротективные эффекты магния оротата связывали с компенсацией дефицита магния у пациентов с острым инфарктом миокарда, ПМК, алкогольной миокардиодистрофией, тахикардией и др. Результаты хемоинформационного анализа указывают на иные многочисленные молекулярные механизмы, посредством которых молекула оротата может стимулировать кардиопротекцию. К таким механизмам относятся прежде всего регуляция фермента N-ацетилглюкозамин трансферазы и ингибирование фосфодиэстераз.

*Регуляция N-ацетилглюкозамин трансферазы.* Оротовая кислота характеризуется высокой степенью сходства с урацилом

(d<sub>x</sub> = 0,44). Урацил и его фосфатпроизводные (например, УДФ) служат аллостерическими регуляторами и коферментами для ряда биохимических реакций. В частности, УДФ-глюкоза регулирует превращение глюкозы и галактозы в печени и в других тканях. Урацил является регулирующим компонентом метаболизма бета-аланина, биосинтеза пантотената и кофермента A, а также фермента N-ацетилглюкозамин трансферазы (ген OGT) [78], который участвует в поддержке резистентности к инсулину в мышцах и клетках адипоцитов. Фермент ингибируется УДФ [78] и, возможно, непосредственно оротовой кислотой. Торможение активности фермента схожим с УДФ оротат-анионом соответственно способствует активации углеводного метаболизма и снижению апоптоза кардиомиоцитов.

*Ингибирование фосфодиэстераз.* Хемоинформационный анализ показал существенное сходство между оротовой кислотой и рядом соединений – ингибиторов ферментов фосфодиэстераз (эноксимон, амрион, теофиллин, милрион). Как известно, фосфодиэстеразы участвуют в регуляции внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов различных типов (адренергических, метаболитных ацетилхолиновых и глутаматных, дофаминовых, аденозиновых, гистаминовых, глюкоконовых и др.) [79]. Фермент 3',5'-фосфодиэстераза деградирует циклический АМФ, тем самым ослабляя передачу сигналов от соответствующих рецепторов. И наоборот, ингибирование фосфодиэстеразы улучшает передачу сигнала по сигнальным каскадам. Например, эноксимон (d<sub>x</sub> = 0,56) – селективный ингибитор фосфодиэстераз. Характеризуется сосудорасширяющим действием и ноотропной активностью, которая не вызывает изменений в потреблении кислорода миокардом. Используется у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [80].

Хемоинформационный анализ указал и на другие возможные механизмы осуществления кар-

диопротективного эффекта оротат-аниона. Например, схожая с оротовой кислотой 2-индолкарбоновая кислота (d<sub>x</sub> = 0,50), один из полифенольных компонентов женьшеня и других растительных экстрактов, является сильным ингибитором перекисного окисления липидов [81]. Схожий с оротатом оксипуринол (d<sub>x</sub> = 0,55) – ингибитор ксантиноксидазы используется для лечения хронической сердечной недостаточности [82]. Теобромин (d<sub>x</sub> = 0,73) обладает не только бронхолитическим и слабым мочегонным, но также сосудорасширяющим и кардиостимулирующим действием [83].

### Взаимодействие оротата магния с другими веществами и лекарственными средствами

Оротат-анион и магния оротат плохо растворяются в воде и органических растворителях. Магния оротат разрушается под воздействием прямых солнечных лучей. При совместном приеме с фолиевой кислотой и фолатами значительно улучшает их биодоступность. Оротовая кислота при гиповитаминозе B<sub>12</sub> способна нивелировать дефицит цианокобаламина. Прием магния оротата во время курса антибиотиков потенцирует эффективность антибактериального действия антибиотиков разных классов (пенициллины, цефалоспорины и др.), снижает риск побочных эффектов от применения антибиотиков (снижение слуха, поражение почек, нейротоксические проявления, дисбиоз кишечника и т.д.).

### Заключение

Долгое время клинические эффекты, наблюдаемые при использовании органических солей магния, приписывались исключительно магнию, а роль органических анионов ограничивалась повышением биодоступности магния при пероральном приеме препаратов. Независимые позитивные эффекты анионов на физиологию человека, как правило, не рассматривались, и оротат-анион оставался одним из наименее исследованных анионов, который, как считалось, прос-



Рис. 10. Синергизм молекулярных механизмов оротата и магния по результатам хемоинформационного анализа

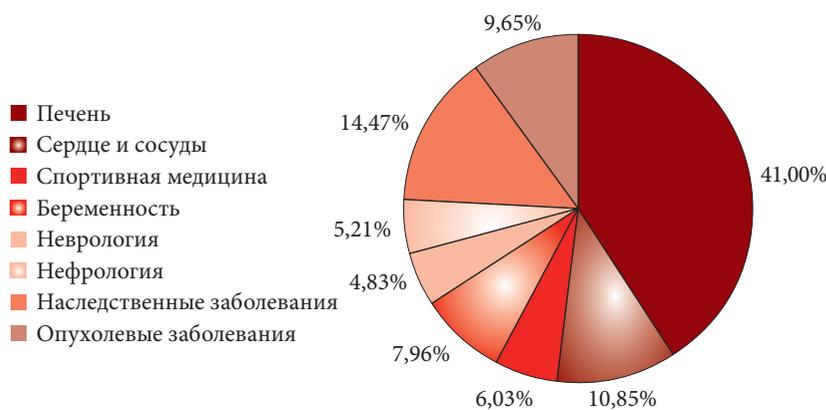


Рис. 11. Основные исследовательские направления по оротат-аниону и оротовой кислоте

то участвует в транспорте магния внутрь кардиомиоцитов и других клеток. Анализ молекулярных механизмов физиологического воздействия оротат-аниона, входящего в состав магния оротата, показал, что наиболее вероятный механизм осуществляется через увеличение синтеза УМФ и других уридинфосфатов. Уридинфосфаты явля-

ются сигнальными молекулами, взаимодействующими с пуринергическими рецепторами, активация которых приводит к вазодилатации и позитивным изменениям липидного профиля. Анализ схожести химической структуры оротат-аниона с молекулами метаболома человека (хемоинформационный анализ) позволил предположить фармако-

логическую предопределенность иммуномодулирующего, противовоспалительного, нейро- и кардиопротективного вектора действия магния оротата (рис. 10). Кардиопротективные свойства могут осуществляться за счет образования кардиопротективных УДФ, воздействия на аденозиновые рецепторы, регуляции N-ацетилглюкозамин трансферазы, ингибирования фосфодиэстераз и ксантин оксидазы, антиоксидантного эффекта. Полученные результаты указывают на перспективные направления дальнейших экспериментальных и клинических исследований оротовой кислоты.

Таким образом, с физиологической точки зрения совместное применение магния и оротата имеет яркий синергизм для оптимизации кровоснабжения зоны инфаркта. Как показывают данные ряда исследований по доказательной медицине и наша собственная клиническая практика, применение магния оротата в комплексной программе (наряду с другими

# МАГНЕРОТ®



Реклама

- Обеспечивает направленный транспорт магния в кардиомиоциты<sup>1</sup>
- Компенсирует потери магния при приеме диуретиков<sup>2</sup>
- Нормализует внутриклеточное содержание калия и кальция<sup>3</sup>
- Может применяться в течение длительного времени<sup>4</sup>

1. Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова «Препараты магния в кардиологической практике», Лечащий врач, № 4, 2014.

2. И. А. Мочкин, М. Л. Мансимов «Магния оротат в практике терапевта и кардиолога», РМЖ, № 6, 2014.

3. Н. Ю. Семиголовский «Дефицит магния как общемедицинская проблема», Трудный пациент, № 7, 2007.

4. Инструкция по медицинскому применению.

рег. №: П N012966/01  
Сделано в Германии



Представительство фирмы «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ»  
117587, Москва, Варшавское ш., 125Ж, корп. 6  
Тел: (495)382-85-56, Факс: (495) 382-28-01  
[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

метаболическими, физическими и психологическими мерами терапевтического воздействия) положительно влияет на выживание и самочувствие пациентов с ИБС. Согласно предварительному анализу 6500 публикаций по оротовой кислоте и магния оротату,

значительное число исследований сконцентрированы в таких областях, как гепатология, сердечно-сосудистая система, спортивная медицина, наследственные заболевания (связанные с нарушением метаболизма оротата и других пиримидинов). Перспективными

направлениями исследования являются антионкологические эффекты, нутриционная поддержка магния оротатом при беременности, использование оротовой кислоты и магния оротата в лечении неврологических заболеваний (рис. 11). ☺

## Литература

1. *Torshin I.Yu., Gromova O.* Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science Publishers, 2009.
2. *Torshin I.Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2007. P. 35–67.
3. *Torshin I.Yu.* Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009.
4. *Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др.* Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6. С. 115–129.
5. *Salerno C., Crifo C.* Diagnostic value of urinary orotic acid levels: applicable separation methods // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2002. Vol. 781. № 1–2. P. 57–71.
6. *Motyl T., Krzeminski J., Podgurniak M. et al.* Variability of orotic acid concentration in cow's milk // Endocr. Regul. 1991. Vol. 25. № 1–2. P. 79–82.
7. *Robinson J.L., Dombrowski D.B., Clark J.H., Shanks R.D.* Orotate in milk and urine of dairy cows with a partial deficiency of uridine monophosphate synthase // J. Dairy Sci. 1984. Vol. 67. № 5. P. 1024–1029.
8. *Empie M.W., Melachouris N.* Determination of orotic acid in whey and modified whey products // J. Dairy Sci. 1978. Vol. 61. № 6. P. 683–687.
9. *Brosnan M.E., Brosnan J.T.* Orotic acid excretion and arginine metabolism // J. Nutr. 2007. Vol. 137. Vol. 6. Suppl. 2. P. 1656S–1661S.
10. *Wright L.D., Valentik K.A., Spicer D.S. et al.* Orotic acid and related compounds in the nutrition of *Lactobacillus bulgaricus* 09 // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950. Vol. 75. № 1. P. 293–297.
11. *Defoor E., Kryger M.B., Martinussen J.* The orotate transporter encoded by *oroP* from *Lactococcus lactis* is required for orotate utilization and has utility as a food-grade selectable marker // Microbiology. 2007. Vol. 153. Pt. 11. P. 3645–3659.
12. *Бременер С.М.* Витамины и их клиническое применение. М.: Медицина, 1966.
13. *Biscaro G., Belloni E.* Über einen neuen bestandteil der milch. Über die Orotsäure. Chemisches Central-Blatt, 1905.
14. *Bachstetz M.* Constitution of orotic acid // Giorn. Chim. Ind. AppZ. 1930. Vol. 12. P. 174–178.
15. *Mitchell H.K., Houlahan M.B., Nyc J.F.* The accumulation of orotic acid by a pyrimidineless mutant of *Neurospora* // J. Biol. Chem. 1948. Vol. 172. № 2. P. 525–529.
16. *Novak A.F., Hauge S.M.* Some properties of an unidentified growth factor in distillers' dried soluble // J. Biol. Chem. 1948. Vol. 174. № 1. P. 235–239.
17. *Manna L., Hauge S.M.* A possible relationship of vitamin B13 to orotic acid // J. Biol. Chem. 1953. Vol. 202. № 1. P. 91–96.
18. *Schwietzer C.* Physiological properties of orotic acid // Biochem. Z. 1956. Vol. 328. № 4. P. 291–300.
19. *Pasquariello G.* Orotic acid in hepatology // Acta Vitaminol. 1960. Vol. 14. № 249–260.
20. *Gordonoff T., Schneeberger E.W.* Orotic acid and liver cirrhosis // Int. Z. Vitaminforsch. 1959. Vol. 30. P. 206–209.
21. *Fumarola D., Pantaleo R.* On chemical and biological protection against radiation damage. III. Effects of the administration of orotic acid in acute and chronic x-ray poisoning // Riv. Biol. 1962. Vol. 55. P. 261–272.
22. *Кудрин А.В., Громова О.А.* Микроэлементы в иммунологии и онкологии. Библиотека непрерывного образования врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
23. *Griffin J.L., Bonney S.A., Mann C. et al.* An integrated reverse functional genomic and metabolic approach to understanding orotic acid-induced fatty liver // Physiol. Genomics. 2004. Vol. 17. № 2. P. 140–149.
24. *Aoyama Y., Morifuji M.* Dietary orotic acid increases 1,2-diacylglycerol level and lowers superoxide dismutase activity in rat liver // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2002. Vol. 48. № 1. P. 40–46.
25. *Cha J.Y., Mameda Y., Yamamoto K. et al.* Association between hepatic triacylglycerol accumulation induced by administering orotic acid and enhanced phosphatidate phosphohydrolase activity in rats // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998. Vol. 62. № 3. P. 508–513.
26. *Windmueller H.G.* An orotic acid-induced, adenine-reversed inhibition of hepatic lipoprotein secretion in the rat // J. Biol. Chem. 1964. Vol. 239. P. 530–537.
27. *Robinson J.L., Dombrowski D.B., Tauss L.R., Jones L.R.* Assessment in humans of hypolipidemia induced by orotic acid // Am. J. Clin. Nutr. 1985. Vol. 41. № 3. P. 605–608.
28. *Dolcetta B., Massimo L.* Initial data on the growth of premature infants following administration of orotic acid // Acta Vitaminol. 1957. Vol. 11. № 6. P. 256–260.
29. *Demeulenaere L.* Clinical study of the treatment of certain liver diseases with the potassium salt of orotic acid // Brux. Med. 1961. Vol. 41. P. 1045–1054.
30. *Del Regno F., Capobianco G.* Further studies on the use of orotic acid in the treatment of gout // Rass. Int. Clin. Ter. 1970. Vol. 50. № 8. P. 473–484.
31. *Rosenfeldt F.L., Richards S.M., Lin Z. et al.* Mechanism of cardioprotective effect of orotic acid // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. Vol. 12. Suppl. 2. P. 159–170.
32. *Бульон В.В., Крылова И.Б., Родионова О.М. и др.* Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов

- уридин моно- и трифосфатов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144. № 3. С. 322–325.
33. Krylova I.B., Kachaeva E.V., Rodionova O.M. et al. The cardioprotective effect of uridine and uridine-5'-monophosphate: the role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel // Exp. Gerontol. 2006. Vol. 41. № 7. P. 697–703.
  34. Yitzhaki S., Shainberg A., Cheporko Y. et al. Uridine-5'-triphosphate (UTP) reduces infarct size and improves rat heart function after myocardial infarct // Biochem. Pharmacol. 2006. Vol. 72. № 8. P. 949–955.
  35. Kimura T., Miki M., Ikeda M. et al. Possible existence of a novel receptor for uridine analogues in the central nervous system using two isomers, N3-(S)-(+)- and N3-(R)-(-)-alpha-hydroxy-beta-phenethyluridines // Biol. Pharm. Bull. 2001. Vol. 24. № 6. P. 729–731.
  36. Abbracchio M.P., Burnstock G., Boeynaems J.M. et al. International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy // Pharmacol. Rev. 2006. Vol. 58. № 3. P. 281–341.
  37. Wee S., Peart J.N., Headrick J.P. P2 purinoceptor-mediated cardioprotection in ischemic-reperfused mouse heart // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. Vol. 323. № 3. P. 861–867.
  38. Kim S.G., Soltysiak K.A., Gao Z.G. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in astrocytes is prevented by the activation of P2Y6, but not P2Y4 nucleotide receptors // Biochem. Pharmacol. 2003. Vol. 65. № 6. P. 923–931.
  39. Guns P.J., van Assche T., Franssen P. et al. Endothelium-dependent relaxation evoked by ATP and UTP in the aorta of P2Y2-deficient mice // Br. J. Pharmacol. 2006. Vol. 147. № 5. P. 569–574.
  40. Matsusaka T., Hasebe N., Jin Y.T. et al. Magnesium reduces myocardial infarct size via enhancement of adenosine mechanism in rabbits // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 54. № 3. P. 568–575.
  41. Ebrahimi S., Faghihi M., Keshavarz M. et al. Anti-infarct effect of magnesium is not mediated by adenosine A1 receptors in rat globally ischaemic isolated hearts // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2004. Vol. 31. № 12. P. 868–872.
  42. Faghihi M., Sukhodub A., Jovanovic S., Jovanovic A. Mg<sup>2+</sup> protects adult beating cardiomyocytes against ischaemia // Int. J. Mol. Med. 2008. Vol. 21. № 1. P. 69–73.
  43. McCully J.D., Levitsky S. Mechanisms of in vitro cardioprotective action of magnesium on the aging myocardium // Magnes. Res. 1997. Vol. 10. № 2. P. 157–168.
  44. Ying S.Q., Fang L., Xiang M.X. et al. Protective effects of magnesium against ischaemia-reperfusion injury through inhibition of P-selectin in rats // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007. Vol. 34. № 12. P. 1234–1239.
  45. Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review // Mol. Cell. Biochem. 2002. Vol. 238. № 1–2. P. 163–179.
  46. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю. Магний-зависимые плацентарные белки и их роль в физиологии плаценты // Акушерство и гинекология. 2008. № 12. С. 3–9.
  47. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 4. С. 230–238.
  48. Jellinek H., Takacs E. Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate // Arzneimittelforschung. 2000. Vol. 50. № 12. P. 1071–1077.
  49. Trickett J.I., Patel D.D., Knight B.L. et al. Characterization of the rodent genes for arylacetamide deacetylase, a putative microsomal lipase, and evidence for transcriptional regulation // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. № 43. P. 39522–39532.
  50. Fidale F., Rossi M.A. The increase of phospholipase C activity induced by orotic acid is unrelated to lipid peroxidation // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1997. Vol. 73. № 11–12. P. 157–163.
  51. Aoyama Y., Wada M. Effects of dietary protein type on the response of lipid metabolism to orotic acid in rats // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1999. Vol. 63. № 11. P. 2005–2008.
  52. Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) // Int. J. Cardiol. 2008. Vol. 131. № 2. P. 293–295.
  53. Geiss K.R., Stergiou N., Neuenfeld H.U., Jester H.G. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. Vol. 12. Suppl. 2. P. 153–156.
  54. Ezhov A.V., Pimenov L.T. Effect of adjuvant magnesium therapy on the quality of life and emotional status of elderly patients with stable angina // Adv. Gerontol. 2002. Vol. 10. P. 95–98.
  55. Домницкая Т.М., Дгьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое использование оротага магния у подростков с дисплазией соединительной ткани сердца // Кардиология. 2005. Т. 45. № 3. С. 76–81.
  56. Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Мельник О.О., Мартынов А.И. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана на фоне терапии магнеротом и алпрозоламом // Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 3. С. 55–58.
  57. Мартынов А.И., Стенура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Лечение пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Терапевтический архив. 2000. Т. 72. № 9. С. 67–70.
  58. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Мета-анализ клинических исследований сердечно-сосудистых эффектов оротага магния // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 6. С. 88–97.
  59. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // Труды МФТИ. 2011. Т. 3. № 4. С. 67–76.
  60. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка // Доклады Академии наук. 2011. Т. 441. № 1. С. 1–5.
  61. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1. Fundamentals of modern chemical

- bonding theory and the concept of the chemograph // Pattern Recognition and Image Analysis. 2014. Vol. 24. № 1. P. 11–23.
62. *Torshin I.Yu., Rudakov K.V.* On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability // Pattern Recognition and Image Analysis. 2014. Vol. 24. № 2. P. 196–208.
  63. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др.* Хе-моинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния // Фарматека. 2013. № 13 (266). С. 95–104.
  64. *Wishart D.S., Tzur D., Knox C. et al.* HMDB: the Human Metabolome Database // Nucleic. Acids Res. 2007. Vol. 35. P. D521–D526.
  65. *Safranow K., Machoy Z.* Simultaneous determination of 16 purine derivatives in urinary calculi by gradient reversed-phase high-performance liquid chromatography with UV detection // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2005. Vol. 819. № 2. P. 229–235.
  66. *Safranow K.* Identification and quantitation of purine derivatives in urinary calculi as markers of abnormal purine metabolism by using high-performance liquid chromatography (HPLC) // Ann. Acad. Med. Stetin. 2000. Vol. 46. P. 35–49.
  67. *Sinues B., Fanlo A., Mayayo E. et al.* CYP2A6 activity in a healthy Spanish population: effect of age, sex, smoking, and oral contraceptives // Hum. Exp. Toxicol. 2008. Vol. 27. № 5. P. 367–372.
  68. *Srinivasan S., Kalaiselvi P., Sakthivel R. et al.* Uric acid: an abettor or protector in calcium oxalate urolithiasis? Biochemical study in stone formers // Clin. Chim. Acta. 2005. Vol. 353. № 1–2. P. 45–51.
  69. *Ramirez M., Hortelano P., Boza J.Jr. et al.* Effect of dietary nucleotides and orotate on the blood levels of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) and thromboxane (TXA<sub>2</sub>) in the weanling rat // Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty Acids. 1991. Vol. 43. № 1. P. 49–54.
  70. *Vedula M.S., Jennepalli S., Aryasomayajula R. et al.* Novel nucleosides as potent influenza viral inhibitors // Bioorg. Med. Chem. 2010. Vol. 18. № 17. P. 6329–6339.
  71. *Kow Y.W.* Repair of deaminated bases in DNA // Free. Radic. Biol. Med. 2002. Vol. 33. № 7. P. 886–893.
  72. *Baker D., Liu P., Burdzy A., Sowers L.C.* Characterization of the substrate specificity of a human 5-hydroxymethyluracil glycosylase activity // Chem. Res. Toxicol. 2002. Vol. 15. № 1. P. 33–39.
  73. *Wang Y., Yang X., Zheng X. et al.* Theacrine, a purine alkaloid with anti-inflammatory and analgesic activities // Fitoterapia. 2010. Vol. 81. № 6. P. 627–631.
  74. *Meydani M.* Potential health benefits of avenanthramides of oats // Nutr. Rev. 2009. Vol. 67. № 12. P. 731–735.
  75. *Choi Y.L., Kim J.K., Choi S.U. et al.* Synthesis of aristolactam analogues and evaluation of their antitumor activity // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. № 11. P. 3036–3040.
  76. *Kepplinger B., Baran H., Kainz A. et al.* Age-related increase of kynurenic acid in human cerebrospinal fluid – IgG and beta2-microglobulin changes // Neurosignals. 2005. Vol. 14. № 3. P. 126–135.
  77. *Heyes M.P., Saito K., Crowley J.S. et al.* Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease // Brain. 1992. Vol. 115. № 5. P. 1249–1273.
  78. *Whelan S.A., Dias W.B., Thiruneelakantapillai L. et al.* Regulation of insulin receptor substrate 1 (IRS-1)/AKT kinase-mediated insulin signaling by O-Linked beta-N-acetylglucosamine in 3T3-L1 adipocytes // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 8. P. 5204–5211.
  79. *Foord S.M., Bonner T.I., Neubig R.R. et al.* International Union of Pharmacology. XLVI. G protein-coupled receptor list // Pharmacol. Rev. 2005. Vol. 57. № 2. P. 279–288.
  80. *Bader F.M., Gilbert E.M., Mehta N.A., Bristow M.R.* Double-blind placebo-controlled comparison of enoximone and dobutamine infusions in patients with moderate to severe chronic heart failure // Congest. Heart. Fail. 2010. Vol. 16. № 6. P. 265–270.
  81. *Stetinova V., Smetanova L., Grossmann V., Anzenbacher P.* In vitro and in vivo assessment of the antioxidant activity of melatonin and related indole derivatives // Gen. Physiol. Biophys. 2002. Vol. 21. № 2. P. 153–162.
  82. *Smith A.* Oxipurinol: alloxanthine, oxyprim, oxypurinol // Drugs. R. D. 2004. Vol. 5. № 3. P. 171–175.
  83. *Tarka S.M.Jr., Arnaud M.J., Dvorchik B.H., Vesell E.S.* Theobromine kinetics and metabolic disposition // Clin. Pharmacol. Ther. 1983. Vol. 34. № 4. P. 546–555.

### Metabolome Compendium on Magnesium Orotate

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, I.Yu. Torshin<sup>3</sup>, A.G. Kalacheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical University

<sup>2</sup> Russian Satellite Centre of Trace Element – Institute for UNESCO

<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (State University)

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

*Orotic acid and its magnesium salt are used in a form of pharmacological agents belonging to group of anabolics. Magnesium orotate is widely applied in cardiology practice. Here we present the results from the latest studies pointing at a broad range of molecular mechanisms, whereby therapeutic effects of magnesium orotate are fulfilled.*

**Key words:** anabolics, metabolimics, bioinformatics, Magnerot



## Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в работе XII Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2016», который пройдет 18–20 февраля 2016 г.

### Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская».

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте [www.cardiostim.ru](http://www.cardiostim.ru). Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса.

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, необходимо связаться с официальным организатором конгресса и выставки ООО «МедЭкспо»:

+7 495 935-85-65 / +7 985 998-04-27 / [m.roman@medexpo.pro](mailto:m.roman@medexpo.pro) / контактное лицо: **Мурашковский Роман Григорьевич**

### Научная тематика конгресса:

Нарушения ритма сердца (общие вопросы)

Методы функциональной диагностики

Чреспищеводные и эндокардиальные электрофизиологические исследования

Имплантируемые устройства (электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиовертеры-дефибрилляторы)

Катетерная абляция

Нейрокардиология, вариабельность сердечного ритма

Медикаментозное лечение аритмий

Аритмии сердца у детей

Хирургия сердца

Диспластическое сердце

Нейрокардиогенные обмороки

Сердце при стрессовых воздействиях

Эндоваскулярная хирургия

Организация аритмологической службы

Социально-экономические вопросы, экспертиза и реабилитация

Экспериментальные исследования

Электроника в медицине

Сестринское дело в аритмологии, кардиологии

**Научно-организационный комитет:** 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГКБ №31, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, тел. +7 812 235 24 16 / [cardiostim@cardiostim.ru](mailto:cardiostim@cardiostim.ru)

### Координатор научно-организационного комитета –

Егорова Александра Дмитриевна, тел. +7 (921) 911-00-19, [a.egorova@cardiostim.ru](mailto:a.egorova@cardiostim.ru)

**18 – 20.02.2016**

**«КАРДИОСТИМ» XII Международный конгресс  
по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции  
Северо-Западное отделение РАН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга



# Новый подход к лечению артериальной гипертензии и атеросклероза

*Повышенный уровень артериального давления – один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в ряде случаев приводящих к летальному исходу. Основной задачей лечения пациентов с артериальной гипертензией является достижение целевого уровня артериального давления, а также коррекция факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений.*

*На симпозиуме, состоявшемся в рамках Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 22 сентября 2015 г.) и организованного при поддержке компании «Гедеон Рихтер», известные российские эксперты в области диагностики и лечения артериальной гипертензии обсудили современные методы лечения пациентов с повышенным уровнем артериального давления и нарушениями липидного обмена, включающие применение комбинированных препаратов. Специалисты пришли к выводу, что по сравнению с монотерапией комбинированная антигипертензивная терапия обеспечивает более существенное снижение артериального давления, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает приверженность пациентов лечению.*



Профессор  
Ю.А. Карпов

**П**ервый заместитель генерального директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК) Минздрава России, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ в начале своего выступления отметил, что один из основных показателей состояния здоровья нации – средняя продолжительность ожидаемой жизни. Увеличению именно этого показателя должно способствовать

## Новые преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: результаты исследования ТРИУМВИРАТ

развитие современных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным отечественного эпидемиологического исследования, включавшего 15 571 больного из десяти субъектов Российской Федерации, артериальная гипертензия (АГ) в нашей стране отмечается у 45,4% мужчин и 41,6% женщин в возрасте 25–64 лет<sup>1</sup>.

Свой вклад в высокий уровень заболеваемости и смертности вносят сопутствующие АГ факторы риска, в частности абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия.

Согласно общенациональному регистру острого коронарного синдрома (ОКС), в котором собраны анамнестические данные о заболеваниях, предшествующих развитию ОКС с подъемом сегмента ST, среди этой категории больных наи-

более часто встречается АГ – 83,9% случаев. Перенесенный инфаркт миокарда имеет место в 22,4% случаев, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 46,7%, хроническая сердечная недостаточность – в 38,7% случаев.

В новых рекомендациях по диагностике и лечению АГ, разработанных экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, представлены основные направления ведения пациентов с АГ<sup>2</sup>.

Основная цель лечения больных АГ заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, цереброваскулярных заболеваний и хронической болезни почек. Для достижения этой цели важны контроль артериального давления (АД) и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дис-

<sup>1</sup> Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. № 10. С. 4–12.

<sup>2</sup> Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации // Кардиологический вестник. 2015. № 1. Т. X. С. 3–30.



## Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

липидемия, гипергликемия, ожирение), а также предотвращение или замедление прогрессирования поражений органов-мишеней. Для подавляющего большинства больных целевой уровень давления менее 140/90 мм рт. ст. Исключение составляют больные АГ с сахарным диабетом. Для них этот показатель менее 140/85 мм рт. ст.

Основными ориентирами в ведении пациентов с АГ служат определение степени риска, целевого уровня АД в каждом конкретном случае, выбор терапии (моно- или комбинированная), контроль ее эффективности. Решение о тактике ведения следует принимать на основании оценки исходного сердечно-сосудистого риска. Особое значение при выборе тактики лечения больного АГ приобретает оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, а также сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

Тем не менее, как показали результаты многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ с участием 20 000 пациентов из разных регионов России, контроля АД достигают лишь 14,4% мужчин и 30,9% женщин<sup>3</sup>. Низкая эффективность лечения АГ и недостижение целевых значений АД в большой степени обусловлены низкой приверженностью лечению.

В рамках отечественного исследования проведен анализ приверженности пациентов с АГ терапии в условиях реальной амбулаторной практики на базе 82 районных поликлиник Москвы. В исследование были включены 5474 пациента старше 18 лет с повышенными значениями АД. Результаты анализа 4816 амбулаторных карт показали, что терапии привержены только 38,9% пациентов.

В отличие от монотерапии применение комбинированных антигипертензивных препаратов позволяет увеличивать эффективность лечения, быстрее добиваться снижения АД до целевого уровня, повышать приверженность пациентов лечению. Кроме того, комбинированная терапия характеризуется более выраженным органопротективным эффектом, способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время наиболее рациональной комбинацией антигипертензивных препаратов признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/сартаны + антагонисты кальция. К их преимуществам относят высокую эффективность контроля АД, метаболическую привлекательность АД и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В современных рекомендациях по лечению АГ отмечается, что во всех случаях, когда целевой уровень АД в процессе лечения не достигается, следует переходить от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической тактике. Переход с монотерапии на комбинированную – путь к более быстрому и эффективному контролю АД<sup>4</sup>.

Важный момент: у большинства пациентов с АГ нарушен липидный обмен. Согласно рекомендациям, статины показаны больным АГ со средним и высоким сердечно-сосудистым риском и целевым значением холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 3,0 ммоль/л. При манифестной ИБС рекомендации предусматривают назначение статинов и целевое значение ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. Профессор Ю.А. Карпов представил результаты исследования ТРИУМВИРАТ, посвященного оценке эффективности и безопас-

ности терапии фиксированной комбинацией «амлодипин + лизиноприл» (Экватор®, компания-производитель «Гедеон Рихтер») и розувастатином (Мертенил®, компания-производитель «Гедеон Рихтер») у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией.

Исследование ТРИУМВИРАТ продемонстрировало эффективность препарата Эквамер® (компания-производитель «Гедеон Рихтер»), представляющего собой тройственный союз двух мощных антигипертензивных препаратов в фиксированной комбинации и розувастатина, обладающего выраженным свойством в отношении снижения уровня холестерина ЛПНП для предотвращения сердечно-сосудистого риска.

В исследовании участвовали 1165 больных АГ (41% мужчин и 59% женщин) с неконтролируемым АД из 31 региона Российской Федерации. В ходе исследования по разным причинам выбыли 30 пациентов. Средний возраст участников составил 59,2 года. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие эссенциальной гипертензии, как выявленной впервые с уровнем АД выше 160/100 мм рт. ст., так и установленной после терапии антигипертензивными препаратами, но с недостаточным контролем АД (выше 140/90 мм рт. ст.). В исследование включали пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений с учетом отклонения показателей уровня общего холестерина от целевого значения.

В ходе исследования контролировали показатели уровня АД и липидного профиля, оценивали сердечно-сосудистый риск, определяли целевой уровень холестерина ЛПНП, подбирали схему лечения. Пациентам назначали терапию комбинацией «амлодипин + лизиноприл + розувастатин» в опреде-

кардиология и ангиология

<sup>3</sup> Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 14 (4). С. 4–14.

<sup>4</sup> Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.

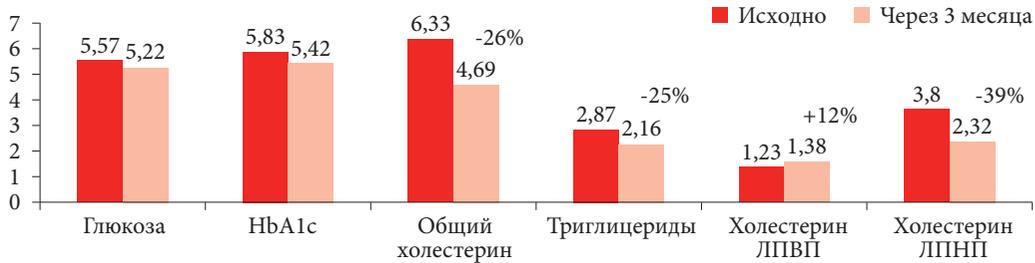


Рис. 1. Динамика лабораторных данных за три месяца терапии

ленном дозовом режиме. Дизайн исследования предусматривал четыре визита пациентов. Эффективность лечения оценивали после трех месяцев терапии по таким параметрам, как контроль АД и целевой уровень холестерина ЛПНП.

Согласно результатам опроса пациентов, 15% из них ранее не получали лечение АГ, 85% – получали гипотензивную терапию, но 44% из них лечились нерегулярно. При этом статины принимали только 0,2% больных.

В исследовании ТРИУМВИРАТ большинство больных АГ постепенно достигли целевого уровня АД. Целевой уровень АД (140/90 мм рт. ст.) на четвертом визите зафиксирован у 80% больных. Отмечалась

положительная динамика лабораторных данных за три месяца комбинированной антигипертензивной терапии. По сравнению с исходным уровень общего холестерина снизился на 25%, уровень холестерина ЛПНП – на 39% (рис. 1).

После лечения комбинацией «амлодипин + лизиноприл + розувастатин» наблюдалось статистически значимое снижение показателей частоты сердечных сокращений с 72,8 до 68,1 удара в минуту. Кроме того, имело место значительное увеличение приверженности пациентов терапии. После трех месяцев комбинированной терапии число приверженных терапии достигло 64,2% больных (31,3% – до начала лечения).

Нежелательные явления наблюдались всего у 7,3% пациентов.

Согласно результатам исследования ТРИУМВИРАТ, применение фиксированной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов для лечения пациентов с АГ и гиперхолестеринемией позволяет достичь контроля АД и эффективно предупреждает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В заключение профессор Ю.А. Карпов привел результаты досрочно завершенного исследования SPRINT, в котором сравнивали влияние более интенсивного (менее 120 мм рт. ст.) и стандартного снижения АД (менее 140 мм рт. ст.) на прогноз у пациентов с АГ старше 50 лет и с не менее чем одним фактором сердечно-сосудистого риска или хронической болезнью почек. Группа интенсивного лечения получала три и более антигипертензивных препарата (хлорталидон, амлодипин, лизиноприл), группа стандартного лечения – два препарата. По сравнению с группой стандартного лечения в группе интенсивного лечения риск сердечно-сосудистых событий снизился на 30%, а общей смертности – на 25%.



Профессор  
Ф.Т. Агеев

Руководитель научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК, д.м.н., профессор Фаиль Таипович АГЕЕВ отметил, что Россия впервые вошла в рей-

**Низкая приверженность кардиологического больного как неучтенный фактор повышения эффективности лечения. Роль лекарственной формы**

тинг эффективности систем здравоохранения Bloomberg, заняв последнее, 51-е место. По данным рейтинга, в России средняя продолжительность жизни – 70,5 года. При этом доля расходов на здравоохранение в национальной экономике составляет 6,3% на душу населения. Однако уровень смертности от болезней системы кровообращения остается высоким, особенно по сравнению с данными за 1970-е гг.

Повышенный уровень АД рассматривается как один из основных факторов риска развития

сердечно-сосудистых осложнений и смертности. У больных АГ за каждый год терапии потенциально теряется по крайней мере один месяц жизни<sup>5</sup>.

У пациентов с АГ в возрасте 30 лет пожизненный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний достигает 63%. У больных с повышенным уровнем АД сердечно-сосудистые заболевания развиваются на пять лет раньше, чем у лиц с нормальным уровнем АД. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что подход к лечению АГ должен включать эффективную,

<sup>5</sup> Rapsomaniki E., Timmis A., George J. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1,25 million people // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9932. P. 1899–1911.

Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

но простую в применении стратегию<sup>6</sup>.

Поиск способов повышения эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями остается актуальной проблемой современного здравоохранения. По мнению международных экспертов, основными причинами низкого уровня контроля АД в популяции являются врачебная инерция, низкая приверженность лечению и недостатки систем здравоохранения в отношении подхода к лечению хронических заболеваний<sup>4</sup>.

Назначая терапевтическую схему больным АГ, необходимо помнить, что увеличение количества любых принимаемых препаратов негативно влияет на приверженность лечению. По словам профессора Ф.Т. Агеева, необходима простая терапевтическая стратегия, понятная и врачу, и пациенту. В связи с этим следует придерживаться тактики упрощения лекарственного режима. Специалистам необходимо достичь согласия в определении оптимальной терапии и рациональных комбинаций, признать необходимость широкого применения комбинаций лекарственных средств для оптимального контроля АД.

Докладчик привел данные исследования, выполненного на базе консультативно-поликлинического отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК. Перед исследователями стояла цель – изучить психосоматические аспекты приверженности лечению и ее взаимосвязь с коморбидными соматическими расстройствами. В исследование был включен 161 больной АГ (119 женщин и 42 мужчины) в возрасте  $53,4 \pm 11,4$  года. На основании результатов опроса и анализа анамнеза пациенты были разделены на две группы: с высокой (30 (19%) пациентов) и низкой (131 (81%) больной) приверженностью

лечению. Для тех, кто демонстрировал высокую приверженность лечению, была характерна меньшая длительность заболевания. Среди них было больше пациентов, получавших фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов<sup>7</sup>.

В 2007 г. на базе научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК было проведено исследование с участием 60 больных АГ из группы высокого сердечно-сосудистого риска. В исследовании сравнивали эффективность свободной комбинации антигипертензивных препаратов с фиксированными комбинациями в условиях реальной московской поликлинической практики. Пациенты были рандомизированы на две группы: группу фиксированной комбинации препаратов (ингибитор АПФ/гидрохлоротиазид (ГХТЗ)) и группу свободной комбинации (ингибитор АПФ + ГХТЗ). Оценивали приверженность лечению при этих двух режимах терапии в амбулаторных условиях. Больных наблюдали в течение 24 недель. До четвертой недели терапии лечение проводилось под контролем врача, после этого пациенты лечились самостоятельно. После 24 недель терапии проводили клиническое обследование, опрос, определяли переносимость и эффективность препаратов<sup>8</sup>.

У участников исследования отмечалась достоверно лучшая комплаентность на фоне применения фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов (рис. 2).

В конце наблюдения в группе фиксированной комбинации наблюдался более высокий процент больных АГ, достигших контроля АД (рис. 3).

Анализ данных продемонстрировал, что приверженность ле-

чению прямо пропорциональна его эффективности (достижение контроля АД, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, смертельных исходов и т.д.).

Универсальным методом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией считается применение тройной комбинации антигипертензивных препаратов амлодипина, лизиноприла и розувастатина (Эквимер®).

Практикующим врачам следует помнить, что лечение АГ должно быть не только эффективным и безопасным, но также доступным и удобным для пациентов. Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов значительно повышает приверженность больных АГ терапии.

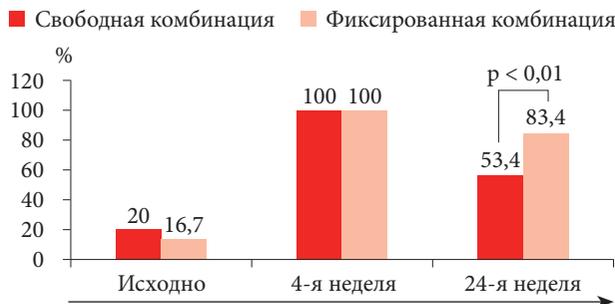


Рис. 2. Динамика приверженности терапии

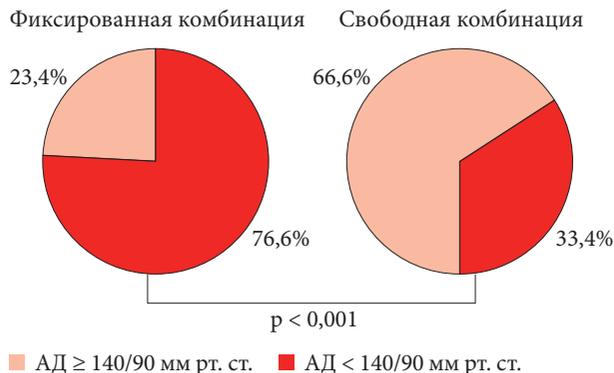


Рис. 3. Процент пациентов с АД менее 140/90 мм рт. ст. в конце наблюдения

<sup>6</sup> Hypertension: an urgent need for global control and prevention // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9932. P. 1861.

<sup>7</sup> Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Дробижев М.Ю. и др. Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертензией медикаментозной терапии // Системные гипертензии. 2014. № 3. С. 11–15.

<sup>8</sup> Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Плисюк А.Г. и др. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и диуретиками в лечении артериальной гипертензии: приверженность лечению в амбулаторных условиях // Фарматека. 2008. № 15. С. 86–91.



Профессор  
Ж.Д. Кобалава

**О**б истории и современном статусе концепции «полипилюли», применении фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов при АГ и дислипидемии рассказала заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета и кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов (РУДН), профессор кафедры внутренних болезней Московского государственного университета, заместитель руководителя Центра по изучению новых лекарственных и диагностических препаратов РУДН, д.м.н. Жанна Давидовна КОБАЛАВА. Она отметила, что внедрение концепции «полипилюли» в реальную клиническую практику для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений оказалось сложнее, чем ожидалось, несмотря на ее прямолинейность.

Началом концепции можно считать 2001 г., когда R. Peto предложил использовать фиксированную комбинацию аспирина, статины, ингибитора АПФ и бета-блокатора для вторичной профилактики АГ в странах с низким и средним доходом. В 2002 г. S. Yusuf модифицировал эту концепцию, подтвердив

### Эволюция и статус концепции «полипилюли» в снижении сердечно-сосудистого риска

ее более высокую значимость. Он доказал, что комбинированное назначение аспирина, бета-блокатора, статины и ингибитора АПФ пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе приводит к расчетному снижению риска развития осложнений на 75%<sup>9</sup>.

N.J. Wald и M.R. Law (2003) провели метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке влияния на конечные точки, к которым относились несмертельные инфаркт миокарда и инсульт, динамика АД, уровня холестерина ЛПНП и др. Исследователи показали, что прием трех основных классов антигипертензивных препаратов (тиазидового диуретика, бета-адреноблокатора и ингибитора АПФ в половинной среднетерапевтической дозе), статинов, фолиевой кислоты и аспирина способствует снижению случаев инфаркта миокарда на 88%, инсультов – на 80%. Таким образом, авторы сформировали концепцию многокомпонентной таблетки с возможностью воздействия на несколько факторов риска, использования низких доз, индивидуального подбора компонентов<sup>10</sup>.

За последнее десятилетие произошла существенная эволюция взглядов на состав «полипилюли». Установлено, что прием фолиевой кислоты не улучшает исходы у больных АГ<sup>11</sup>. Доказано неоптимальное отношение «польза/риск» применения аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений<sup>12</sup>.

Наиболее эффективными компонентами «полипилюли» по-прежнему считаются статины, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, а в качестве еще одного антигипертензивного препарата добавлен антагонист

кальция. Потенциальный успех этой концепции обусловлен такими факторами, как снижение сердечно-сосудистого риска независимо от уровня специфического фактора риска, улучшение приверженности пациентов лечению, экономическая эффективность.

С 2009 г. проведено 13 рандомизированных клинических исследований с участием 8898 пациентов, посвященных изучению эффективности фиксированных комбинаций, содержащих статины и антигипертензивные препараты. Основным результатом этих исследований – значимое и воспроизводимое улучшение приверженности лечению в разных популяциях по сравнению с монотерапией. Возможно, широкое применение «полипилюли» позволит снизить бремя сердечно-сосудистых осложнений среди больных АГ. На сегодняшний день у пациентов с повышенным АД часто выявляются нарушения липидного обмена. Дислипидемия и АГ – широко распространенные и важнейшие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. По данным эпидемиологических исследований, АГ и дислипидемия обеспечивают 75% риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Сочетание этих факторов риска повышает риск развития инфаркта в 10–12 раз.

Кроме того, АГ и дислипидемия – основные факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза. Сегодня ни для кого не секрет, что атеросклероз начинается в молодом возрасте. В российском исследовании оценивали рост распространенности АГ в зависимости от возраста. Показано, что у больных старше 55 лет АГ встречается в 74,5% случаев, а у пациентов 25–34 лет – в 18,3% случаев<sup>3</sup>.

<sup>9</sup> Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease // Lancet. 2002. Vol. 360. № 9326. P. 2–3.

<sup>10</sup> Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% // BMJ. 2003. Vol. 326. № 7404. P. 1419.

<sup>11</sup> Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 15. P. 1567–1577.

<sup>12</sup> Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9678. P. 1849–1860.

Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

Парадокс АГ заключается в том, что с возрастом назначение антигипертензивных препаратов увеличивается, а эффективность лечения снижается. Именно поэтому, считает профессор Ж.Д. Кобалава, необходимо начинать лечение АГ и дислипидемии как можно раньше. Результаты исследований свидетельствуют о крайне высокой частоте метаболического синдрома среди больных АГ. Дислипидемия выявляется более чем у 70% пациентов с АГ<sup>1</sup>.

Наличие у больных АГ дислипидемии ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смертельных. Поэтому терапия больных АГ должна включать контроль АД и липидного профиля.

Таким образом, для лечения больных АГ необходимо использовать комбинацию фиксированных доз нескольких антигипертензивных препаратов со статином. Наилучший эффект достигается при одновременном применении препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, в частности ингибиторов АПФ, и антагонистов кальция. Статины в свою очередь улучшают гликемический контроль у пациентов с АГ. Наиболее активным гиполипидемическим средством на сегодняшний день является розувастатин.

Эффективности розувастатина (Мертенил®) посвящено не одно клиническое исследование. В частности, в многоцентровом двойном плацебоконтролируемом исследовании JUPITER 17 802 пожилым пациентам (средний возраст – 66 лет) назначали розувастатин в дозе 20 мг/сут или плацебо. Были продемонстрированы несомненные доказательства снижения заболеваемости и смертности среди пациентов, получавших этот препарат<sup>13</sup>.

Новый комбинированный препарат Эквамер® представляет собой тройную комбинацию амлодипина, ингибитора АПФ лизиноприла

и розувастатина. Данная комбинация может рассматриваться как потенциальная «полипилюля» для лечения больных АГ с повышенным уровнем холестерина.

Профессор Ж.Д. Кобалава проанализировала результаты исследования ТРИАДА, в котором участвовали пациенты с АГ, метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Пациентам назначали терапию препаратом Экватор® (лизиноприл/амлодипин) и розувастатином. Уровень АД у больных оценивали следующими методами: определяли клиническое АД, проводили суточный мониторинг АД в плечевой артерии и аорте.

Использовали три параметра оценки печеночных эффектов: печеночные ферменты, стеатотест, инструментальные методы.

Результаты исследования ТРИАДА показали положительную динамику суточного профиля АД – эффективное снижение АД в ночные часы<sup>14</sup>. В частности, на фоне применения Мертенила у пациентов наблюдалось значительное снижение центрального систолического АД (рис. 4).

Среди пациентов с АГ много больных с неалкогольной жировой дистрофией печени, транзиторными колебаниями печеночных ферментов и соответственно высоким риском осложнений. В этой группе пациентов отмечались высокая эффективность тройной комбинации, высокая гиполипидемическая активность и безопасность. Доказано, что тройная комбинация характеризуется 24-часовой продолжительностью действия и дозировкой, достаточной для суточного контроля АД. Экватор® эффективно снижает центральное систолическое давление у пациентов, а Мертенил® усиливает благоприятные эффекты Экватора в отношении параметров артериальной ригидности и центрального АД, а также в отношении амплификации пульсового давления (рис. 5).

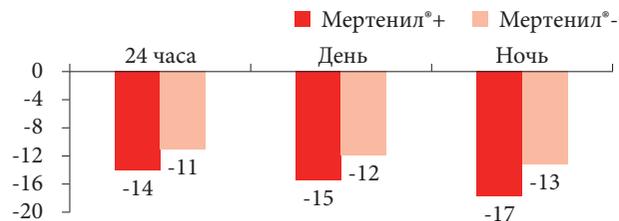


Рис. 4. Динамика центрального систолического АД в зависимости от назначения Мертенила

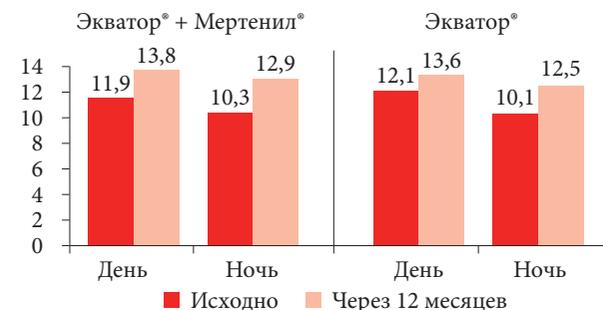


Рис. 5. Мертенил® усиливает эффект Экватора в отношении увеличения амплификации пульсового давления

Продемонстрирован высокий уровень безопасности в отношении функции печени у больных НАЖБП. На протяжении всего наблюдения комбинация антигипертензивных препаратов и статина позволяла эффективно контролировать уровень АД, липидные показатели, что способствовало снижению сердечно-сосудистого риска.

**Заключение**

Применение тройной комбинации «амлодипин + лизиноприл + розувастатин» повышает приверженность пациентов лекарственной терапии, позволяет контролировать уровень АД и липидные показатели. Применение нового фиксированного комбинированного препарата Эквамер® значительно снижает сердечно-сосудистый риск и связанную с ним сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пациентов с АГ и нарушениями липидного профиля, метаболическим синдромом. ☺

<sup>13</sup> Ridker P.M., Fonseca F.A.H., Genest J. et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 100. P. 1659–1664.

<sup>14</sup> Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семашина И.М., Богомаз А.В. Суточные профили артериального давления в плечевой артерии и аорте: соотношение и эффекты фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла // Кардиология. 2014. № 10. С. 13–18.



# Инновационные технологии в терапии атеросклероза – новые возможности для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

Темой симпозиума, организованного при поддержке компании «Амджен» (Москва, 23 сентября 2015 г.), стал принципиально новый подход к лечению больных с нарушениями липидного обмена, основанный на использовании инновационного класса препаратов – ингибиторов белка PCSK9. Внедрение данного подхода в клиническую практику может существенно снизить уровни липидов и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, непереносимостью статинов и высоким риском сердечно-сосудистых событий.



Д.м.н.  
А.В. Сусеков

В начале своего выступления ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК) Минздрава России, д.м.н. Андрей Владимирович СУСЕКОВ обозначил ключевые вехи в липидной теории атеросклероза. Он особо отметил значимость трех из них: открытие в 1976 г. мевастатина, в 2003 г. – мутации белка PCSK9 как причину развития семей-

## Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска: когда статинов недостаточно?

ной гиперхолестеринемии (СГХС) и появление в 2013 г. трех новых классов гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9, антисмысловых олигонуклеотидов и ингибиторов МТР.

По словам А.В. Сусекова, статины относятся к основному классу лекарственных средств, применяемых для лечения больных атеросклерозом. Согласно метаанализу исследований, в которых участвовали около 170 000 пациентов, монотерапия статинами четко ассоциировалась со снижением любых сердечно-сосудистых и коронарных событий, а также с любой коронарной реваскуляризацией<sup>1</sup>. На фоне терапии статинами снижается уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего ХС. Между тем у ряда пациентов актуальной остается проблема резидуального сердечно-сосудистого риска, связанного с концентрацией ХС ЛПНП.

Анализ данных 14 исследований, включавших более 38 000 пациентов, показал, что резидуальный риск при терапии статинами достаточно высок. Речь идет о пациентах с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пациентах с высоким сердечно-сосудистым риском<sup>2</sup>.

Рекомендаций по ведению больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с обозначенными целевыми уровнями липидов достаточно много. Российские практикующие врачи наиболее приемлемыми считают рекомендации, ориентированные на целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л либо на уровень ХС неЛПВП < 2,6 ммоль/л.

Приходится констатировать, что на фоне применения статинов многие пациенты высокого сердечно-сосудистого риска не достигают целевых значений. В США в 2008 г. только 77% таких больных достигли уровня ХС ЛПНП < 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) и 24% –

<sup>1</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670–1681.

<sup>2</sup> Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. № 5. P. 485–494.

## Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

уровня ХС ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л)<sup>3</sup>. В нашей стране эти показатели еще ниже.

Согласно результатам отечественного многоцентрового наблюдательного кросс-секционного исследования 2013 г., из 630 пациентов с ИБС, получавших в течение трех месяцев средние дозы статинов, только 12% достигли целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л.

В целом статины являются безопасным классом препаратов. Вместе с тем в ходе наблюдательных исследований периодически регистрируются статин-ассоциированные мышечные симптомы в виде миопатии – около 9,4% пациентов. В ряде случаев этот показатель достигает 7–29%<sup>4</sup>. Возможно, именно этим объясняется ограниченное применение статинов в высоких дозах. Например, в западных странах аторва-

статин в дозе 80 мг назначают в 3% случаев. В нашей стране этот показатель менее 1%.

Как показывают данные исследования, применение аторвастатина «статин-наивным» пациентам с ХС ЛПНП 2,0 ммоль/л в дозах 40 и 80 мг в равной степени снижает риск сердечно-сосудистых событий на 1,8%<sup>5</sup>. Достижение целевых значений ХС ЛПНП – задача нелегкая. И чем выше исходные уровни, тем труднее достичь целевых значений. Между тем для российской клинической практики в большей степени характерно назначение статинов пациентам высокого сердечно-сосудистого риска в умеренных дозах.

Так, в одном из исследований статины в дозах 5 и 10 мг назначали больным очень высокого риска в 42% случаев<sup>6</sup>. «Терапии высокими дозами статинов в России пока

не существует», – констатировал А.В. Сусеков.

Говоря о новых терапевтических подходах, А.В. Сусеков отметил, что одно из перспективных направлений в достижении контроля уровня ХС ЛПНП связано с ингибированием взаимодействия белка PCSK9 с рецептором ЛПНП с помощью моноклонального антитела (мАТ). Когда белок PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП, он ускоряет разрушение рецепторов, что приводит к повышению уровня ХС ЛПНП в плазме крови. Ингибирование взаимодействия белка PCSK9 с рецептором ЛПНП с помощью мАТ потенциально способно снижать уровень ЛПНП в плазме крови. По мнению докладчика, в перспективе ингибиторы PCSK9 могут применяться, например, в лечении пациентов с СГХС и непереносимостью статинов.

### Нерешенные вопросы наследственных нарушений липидного обмена: взгляд пациента

По данным председателя Всероссийского общества орфанных заболеваний, профессора кафедры генетики Российской медицинской академии последипломного образования, д.м.н. Екатерины Юрьевны ЗАХАРОВОЙ, СГХС относится к наиболее распространенным наследственным заболеваниям в мире и в то же время остается в значительной мере недоагностируемой.

Почему пациентов с наследственными формами нарушения липидного обмена выявляют поздно или не выявляют совсем? Причин несколько:

- поздняя обращаемость больных за медицинской помощью (многие пациенты до появления острых нарушений со стороны

сердечно-сосудистой системы не обследуются, не измеряют уровень ХС и другие параметры липидного обмена);

- недостаточное внимание к вопросам наследственности, генетической предрасположенности;
- невыявление «неклассических» форм гиперхолестеринемии с помощью рутинного биохимического обследования (как правило, при стандартном биохимическом анализе определяют исключительно уровень ХС, что позволяет обнаружить лишь тяжелые гомозиготные формы СГХС, при которых уровень ХС > 7,5 ммоль/л). СГХС – гетерогенное наследственное заболевание, обусловленное различными мутациями генов.



Д.м.н.  
Е.Ю. Захарова

Именно этим объясняется отсутствие простого генетического теста, который позволил бы установить причину заболевания. Сегодня генетическая диагностика СГХС не всегда доступна, поскольку проводится в единичных лабораториях страны, не включена в программу обязательного медицинского стра-

<sup>3</sup> Jones P.H., Nair R., Thakker K.M. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis // J. Am. Heart. Assoc. 2012. Vol. 1. № 6. P. e001800.

<sup>4</sup> Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management // <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/02/18/eurheartj.ehv043.full.pdf>

<sup>5</sup> Sniderman A., Thanassoulis G., Couture P. et al. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering // J. Clin. Lipidol. 2012. Vol. 6. № 4. P. 303–309.

<sup>6</sup> Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 4. С. 70–78.



хования и является дорогостоящей. Отсутствие лечения чревато тяжелыми последствиями. Доказано, что у больных СГХС, не получающих лечение, риск ИБС в 13 раз выше, чем в общей популяции. Правда, и лечение не всегда бывает адекватным. «Как показывает мой собственный опыт, применение статинов не позволяет снизить уровень ХС ЛПНП до рекомендуемых значений. К тому же прием этих препаратов сопровождается осложнениями в виде мышечных болей, что препятствует повышению дозы», – пояснила Е.Ю. Захарова.

Недостаток информации о болезни, методах ее лечения и диагностике, отсутствие утвержденных стандартов по оказанию медицинской помощи пациентам с СГХС негативно сказываются на качестве их жизни. В заключение Е.Ю. Захарова перечислила меры, принятие которых будет способствовать решению проблемы:

- информационные акции в СМИ;
- создание стандартов по оказанию медицинской помощи больным СГХС;
- формирование липидных центров и регистра больных СГХС;

- расширение количества лабораторий с ДНК-диагностикой и включение ДНК-диагностики СГХС в перечень обязательного медицинского страхования;
- проведение диспансерного наблюдения пациентов с гиперхолестеринемией и другими нарушениями липидного обмена;
- назначение препаратов по торговому наименованию;
- включение гомозиготной формы СГХС в программу высокочувствительных нозологий или в перечень редких заболеваний, утверждаемый Правительством РФ.



К.м.н.  
Н.М. Ахмеджанов

**П**о словам ведущего научного сотрудника отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, к.м.н. Надира Мигдатовича АХМЕДЖАНОВА, рецепторы ЛПНП печени играют ключевую роль в регулировании уровня ХС ЛПНП. Рецепторы ЛПНП, расположенные на гепатоците, удаляют ХС ЛПНП из плазмы крови путем связывания частиц, содержащих ХС ЛПНП. Образовавшийся комплекс направляется в лизосому клетки, где

### Моноклональные антитела к PCSK9, или Как спасти рецептор ЛПНП от разрушения

происходит разрушение ЛПНП-частиц. После этого рецепторы ХС ЛПНП возвращаются на поверхность гепатоцита, где захватывают новые частицы ХС ЛПНП (рис. 1)<sup>7</sup>. Согласно результатам исследования, белок PCSK9 снижает экспрессию рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности за счет их разрушения в лизосомах (рис. 2)<sup>8</sup>. Генетические варианты PCSK9 свидетельствуют о его роли в регулировании уровня ХС ЛПНП: повышенная активность PCSK9 способствует уменьшению количества рецепторов ЛПНП, пониженная – увеличению их количества. Мутации, приводящие к снижению активности PCSK9, ассоциируются с низким уровнем ХС ЛПНП и низким риском развития ИБС<sup>9</sup>. Интересно, что на фоне приема статинов повышается образование как новых рецепторов ЛПНП, так и PCSK9, что неминуемо будет способствовать разрушению части вновь синтезированных рецепторов<sup>10</sup>. В результате при кратном уве-

личении дозы статинов отмечается лишь незначительное дополнительное снижение ХС ЛПНП (рис. 3), что обуславливает недостаточный холестеринснижающий эффект статинов у пациентов с высокой гиперлипидемией. Поэтому необходимы новые терапевтические подходы, одним из которых может быть нарушение взаимодействия между рецепторами ЛПНП и PCSK9<sup>11</sup>. Для этого предлагается использовать моноклональные антитела (мАТ), которые за счет блокирования PCSK9 предотвращали бы дальнейшее разрушение рецепторов ЛПНП (рис. 4). Моноклональные антитела, известные также как иммуноглобулины, вырабатываются из одного клона В-клеток и способны распознавать только один эпитоп на антигене. Именно мАТ обычно используются в терапевтических целях. Биораспределение антител после введения зависит от структуры ткани и эндотелия капилляров. К другим факторам, влияющим на распределение и фармакокине-

<sup>7</sup> Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. Vol. 76. № 7. P. 3330–3337.

<sup>8</sup> Qian Y.W., Schmidt R.J., Zhang Y. et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis // J. Lipid. Res. 2007. Vol. 48. № 7. P. 1488–1498.

<sup>9</sup> Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H.Jr., Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 12. P. 1264–1272.

<sup>10</sup> Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29. № 4. P. 431–438.

<sup>11</sup> Chan J.C., Piper D.E., Cao Q. et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. № 24. P. 9820–9825.

Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

тику МАТ, относятся заряд, размер, сродство к неонатальному Fc-рецептору и антигену, подкласс IgG, степень и тип гликозилирования, способ и место введения. Особенность механизма их элиминации – это клиренс через ретикулоэндотелиальную систему, что во многом объясняет безопасность данного подхода к лечению.

Терапевтическая ценность МАТ обусловлена высокой специфичностью и высокоаффинным связыванием с антигенами. Кроме того, МАТ отличаются от низкомолекулярных лекарственных средств размером (150 кДа), внеклеточной локализацией мишени, метаболизмом (ретикулоэндотелиальная система, мишень-опосредованное распределение), способом введения (подкожно или внутривенно), отсутствием проникновения через гематоэнцефалический барьер<sup>12</sup>.

При использовании МАТ, как и других белковых препаратов, могут развиваться реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции, реакции в месте инъекции и иммуногенность.

Технология производства МАТ постоянно совершенствуется за счет снижения содержания аминокислотных последовательностей в структуре антитела. Так, в ряду мышинных, химерных, гуманизированных, полностью человеческих МАТ последние обладают самой низкой иммуногенностью.

Создание человеческих МАТ – сложный многоступенчатый процесс. Эффективной системой, позволяющей реализовать производство полностью человеческих МАТ, признается технология компании «Амджен» XenoMouse<sup>13, 14</sup>. Линии XenoMouse создаются путем введения генов человеческого иммуноглобулина специально выведенным мышам, лишенным функциональных генов мышинного иммуноглобулина. В итоге получают полностью че-



Рис. 1. Рециркуляция рецепторов ЛПНП позволяет эффективно удалять ЛПНП-частицы



Рис. 2. PCSK9 снижает экспрессию рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности за счет их разрушения в лизосомах

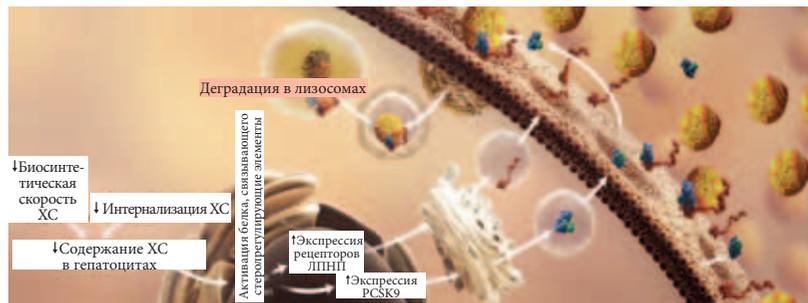


Рис. 3. Экспрессия рецепторов ЛПНП и PCSK9 активируется при снижении уровня внутриклеточного холестерина



Рис. 4. Нарушение взаимодействия между рецепторами ЛПНП и PCSK9 может снизить уровень ХС ЛПНП

<sup>12</sup> Tabrizi M.A., Roskos L.K. Preclinical and clinical safety of monoclonal antibodies // Drug. Discov. Today. 2007. Vol. 12. № 13–14. P. 540–547.

<sup>13</sup> Yang X.D., Jia X.C., Corvalan J.R. et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2001. Vol. 38. № 1. P. 17–23.

<sup>14</sup> Jakobovits A., Amado R.G., Yang X. et al. From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice // Nat. Biotechnol. 2007. Vol. 25. № 10. P. 1134–1143.



ловеческие антитела без последовательностей мышиноного белка. К наиболее важным свойствам полностью человеческих мАТ относят высокую специфичность к мишеням, низкую иммуногенность, безопасность, альтернативный путь выведения (не через печень и почки).

Завершая выступление, Н.М. Ахмеджанов констатировал:
■ связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП вызывает их разрушение, что приводит к повышению уровня ХС ЛПНП в крови;
■ ингибирование PCSK9 с помощью мАТ предотвращает разрушение рецепторов ЛПНП;

■ терапевтические мАТ успешно применяются в лечении многих тяжелых заболеваний человека;
■ для получения безопасных и эффективных мАТ необходимы обширные научные знания и большой практический опыт в разработке и производстве биотехнологических препаратов.



Д.м.н. М.В. Ежов

Ингибирование PCSK9 – эффективная терапия при рефрактерной гиперхолестеринемии

кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Минздрава России, д.м.н. Марата Владиславовича ЕЖОВА, в эту группу входят больные СГХС, лица с непереносимостью статинов и пациенты с прогрессированием атеросклероза и ИБС на фоне липидснижающей терапии. Как решить проблему? Специалисты возлагают надежды на новый класс препаратов, ингибирующий белок PCSK9. мАТ, одним из представителей которых является эволокумаб<sup>15</sup>, ингибируя взаимодействие белка PCSK9 с рецептором ЛПНП, снижают уровень ХС ЛПНП, что может способствовать замедлению прогрессирования атеросклероза всего сердечно-сосудистого бассейна и уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Изучению эффективности и безопасности препарата эволокумаб в различных популяциях пациентов посвящена программа PROFICIO. Это программа, состоящая из 22 клинических исследований с запланированным участием 35 000 пациентов. М.В. Ежов остановился на нескольких ключевых исследованиях программы PROFICIO.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании RUTHERFORD оценивали безопасность, переносимость и эффективность эволокумаба в снижении уровня ХС ЛПНП у лиц с гетерозиготной СГХС. В рамках исследования RUTHERFORD-2 сравнивали два режима назначения эволокумаба – в дозе 140 мг один раз в две недели (подкожно) (n = 111) и в дозе 420 мг один раз в месяц (подкожно) (n = 110) с плацебо (подкожно) каждые две недели (n = 55) или ежемесячно (n = 55)<sup>16</sup>.

Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность двух режимов эволокумаба в отношении снижения уровня ХС ЛПНП (рис. 5).

На протяжении 12 недель эволокумаб демонстрировал стабильный эффект в отношении снижения уровня ХС ЛПНП. В группе эволокумаба 140 мг уровень ХС ЛПНП снизился на 61%, в группе эволо-

Как показывает анализ литературы, определенная часть пациентов, несмотря на применение современных терапевтических подходов, не достигает целевых показателей ХС ЛПНП. По мнению президента Национального общества по изучению атеросклероза, ведущего научного сотрудника отдела атеросклероза Института клинической

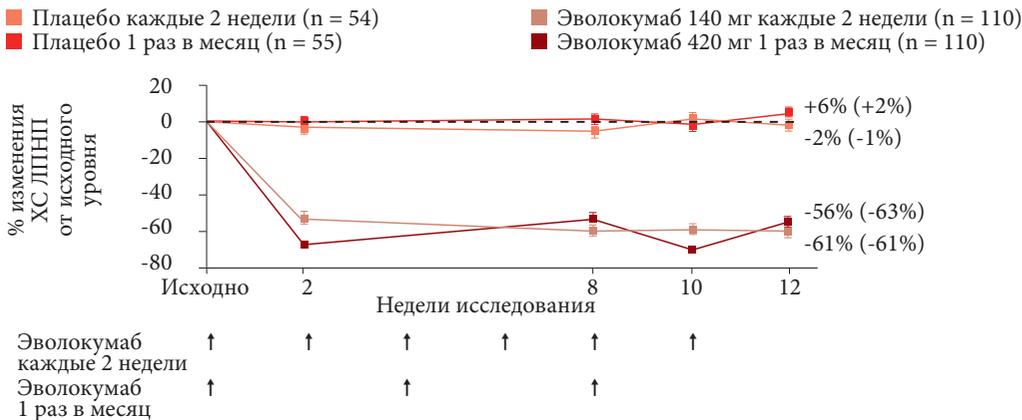


Рис. 5. RUTHERFORD-2: средний процент изменения ХС ЛПНП от исходного уровня

<sup>15</sup> На момент проведения симпозиума препарат не был зарегистрирован в Российской Федерации.

<sup>16</sup> Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9965. P. 331–340.

Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

кумаба 420 мг – на 56%. В группах плацебо эти показатели составили -2 и +6% соответственно. Кроме того, при назначении эволокумаба снижались другие показатели липидного обмена (рис. 6). Так, уровень апоБелка В – переносчика всех атерогенных липопротеинов снизился на 49%, уровень липопротеида (а) – на 28–32%, триглицеридов (как независимого фактора риска атеросклероза) – на 12–20%, любого ХС, не связанного с ЛПВП, – на 55%.

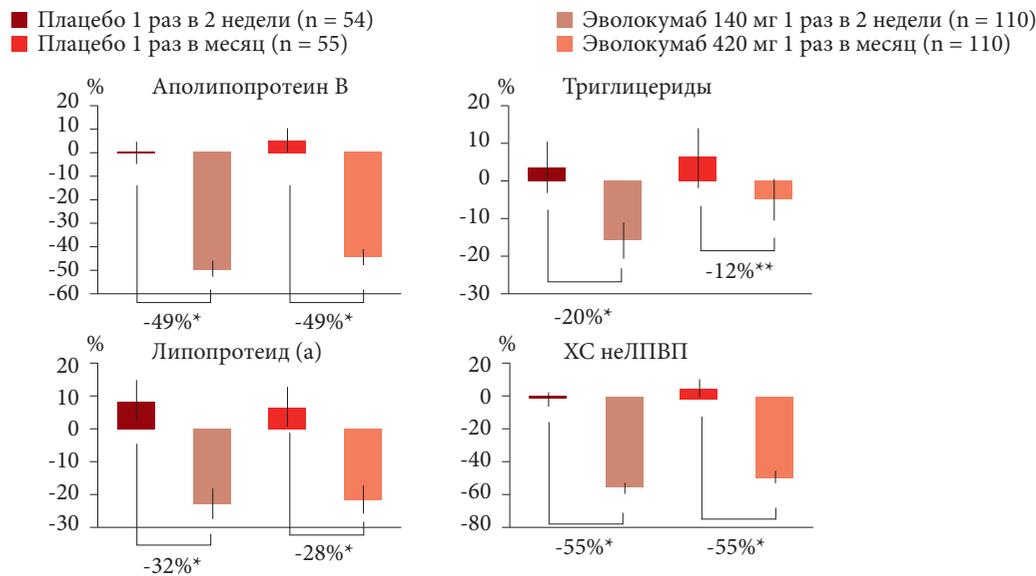
В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании GAUSS-2 сравнивали эффективность и безопасность эволокумаба с таковыми эзетимиба у лиц с гиперхолестеринемией и непереносимостью статинов<sup>17</sup>.

Пациентов (n = 307) разделили на группы эволокумаба 140 мг (подкожно) каждые две недели (n = 103) или 420 мг (подкожно) ежемесячно (n = 102) + плацебо ежедневно внутрь и группы плацебо (подкожно) каждые две недели (n = 51) или плацебо (подкожно) ежемесячно + эзетимиб 10 мг ежедневно внутрь (n = 51).

Результаты продемонстрировали лучшую эффективность двух режимов подкожного введения эволокумаба в снижении уровня ХС ЛПНП по сравнению с эзетимибом у лиц с непереносимостью статинов (рис. 7).

К концу 12-й недели лечения в группах эволокумаба отмечалось более значимое снижение ХС ЛПНП (-56 и -53%) по сравнению с группами эзетимиба (-15 и -18% соответственно).

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании LAPLACE-2 оценивали влияние на снижение уровня ХС ЛПНП двух режимов подкожного введения эволокумаба – каждые две недели или ежемесячно – с плацебо при их назначении в комби-



\* p < 0,0001. \*\* p < 0,05.

Рис. 6. RUTHERFORD-2: динамика других параметров липидного профиля

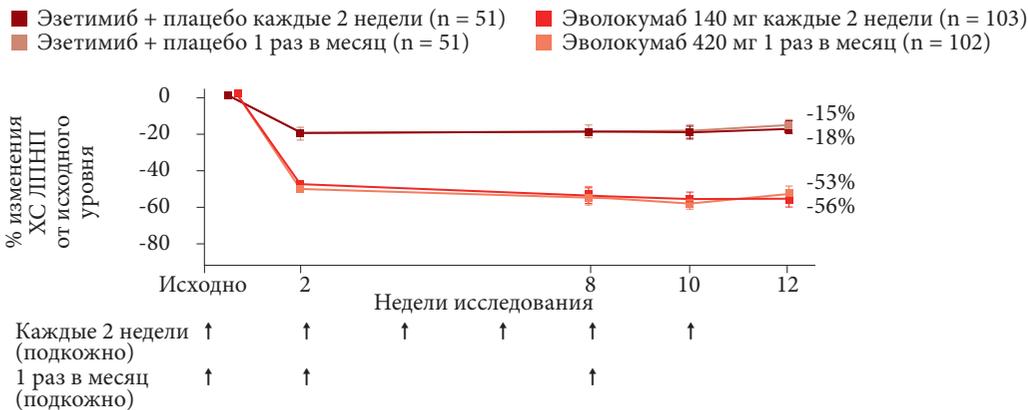


Рис. 7. GAUSS-2: средний процент изменения ХС ЛПНП от исходного уровня

нации со статинами лицам с первичной гиперхолестеринемией<sup>18</sup>. Данные исследования показали сопоставимую эффективность двух режимов эволокумаба при их назначении как на фоне интенсивной (аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг), так и умеренно интенсивной терапии статинами (аторвастатин 10 мг, розувастатин 5 мг, симвастатин 40 мг). Сред-

нее снижение уровня ХС ЛПНП между 10-й и 12-й неделями терапии составило 63–75%.

Как известно, целевых значений ХС ЛПНП на фоне стандартной терапии достигает незначительная часть пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Анализ данных фазы III исследований MENDEL, LAPLACE, RUTHERFORD, GAUSS, входящих

<sup>17</sup> Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D. et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 23. P. 2541–2548.

<sup>18</sup> Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J. et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial // JAMA. 2014. Vol. 311. № 18. P. 1870–1882.

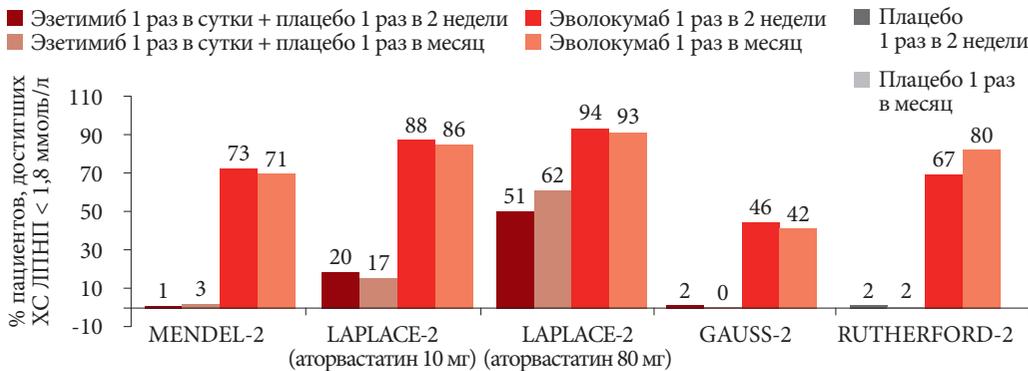


Рис. 8. Достижение ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л в исследованиях эволокумаба фазы III

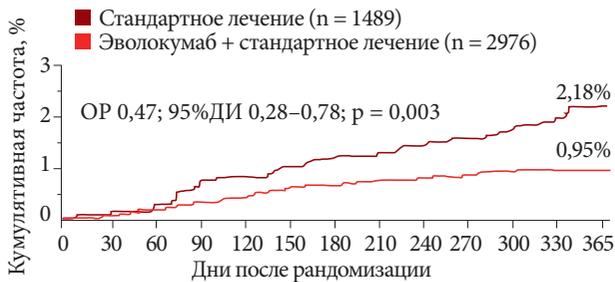


Рис. 9. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема эволокумаба

в программу PROFICIO, продемонстрировал, что до 94% пациентов достигают целевых значений ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (рис. 8). Оценке отдаленной безопасности, переносимости и эффективности эволокумаба у лиц с гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией было посвящено многоцентровое контролируемое открытое исследование OSLER. В нем участвовали около 74% пациентов, завершивших исходные краткосрочные исследования программы PROFICIO<sup>19</sup>. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу эволокумаба и стандартной терапии (n = 2976) и группу только стандартной терапии (n = 1489). Медиана наблюдения составила 11,1 месяца. Анализ динамики уровня ХС ЛПНП показал, что по сравнению со стандартной терапией на фоне применения эволокумаба к 12-й неделе уровень ХС ЛПНП снизился на 61%. Снижение уров-

ня ХС ЛПНП на терапии эволокумабом оставалось стабильным в динамике.

Более того, заранее запланированный дизайном исследования анализ показал, что эволокумаб снижал относительный риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 53% (рис. 9). Исследование OSLER продемонстрировало хорошую переносимость и безопасность эволокумаба. Частота любых нежелательных явлений в группе эволокумаба и стандартной терапии была сопоставима с таковой в группе стандартного лечения (69,2 и 64,8% соответственно), частота серьезных нежелательных явлений не отличалась в обеих группах (7,5 и 7,5%). Это было подтверждено и данными лабораторных исследований: частота случаев повышения уровней аминотрансфераз или креатинкиназы в обеих терапевтических группах была схожей – 1,0 и 0,6% в группе эволокумаба и 1,2 и 1,0% – в группе стандартной терапии.

На основании этих данных можно сделать следующие выводы:

- эволокумаб по сравнению с плацебо обеспечивает стойкое снижение уровня ХС ЛПНП до 75%, при одновременном использовании эволокумаба и статинов до 94% пациентов достигают целевых значений ХС ЛПНП;
- эволокумаб обеспечивает значимое дополнительное сниже-

ние ХС ЛПНП на фоне любых доз статинов;

- эволокумаб высокоэффективен в снижении уровня ХС ЛПНП у различных категорий больных, в том числе у лиц с наследственным нарушением липидного обмена и непереносимостью статинов;
- дозы эволокумаба 140 мг один раз в две недели и 420 мг один раз в месяц клинически эквивалентны, титрации дозы не требуется;
- эволокумаб положительно влияет на изменение других параметров липидного профиля;
- эволокумаб хорошо переносится во всех исследуемых популяциях, в том числе у пациентов с СГХС и непереносимостью статинов;
- эволокумаб может способствовать снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений.

### Заключение

Появление ингибитора PCSK9 эволокумаба открывает принципиально новые возможности лечения больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Результаты исследований, вошедшие в клиническую программу PROFICIO, продемонстрировали высокую эффективность эволокумаба в отношении снижения уровня атерогенных липидов, а также его безопасность. Кроме того, полученные результаты могут говорить о возможном позитивном влиянии эволокумаба на риск развития сердечно-сосудистых событий. В перспективе эволокумаб можно будет назначать больным СГХС, с непереносимостью статинов, пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также лицам с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии. ☺

<sup>19</sup> Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 16. P. 1500–1509.



# AMGEN®

Прогресс биотехнологии  
на благо пациентов

Иновационные препараты

Миллионы пролеченных пациентов

Инвестиции в научные исследования и  
разработки в 2013 году  
составили около 21 %  
от общей прибыли

Около 20 000 сотрудников  
в более чем 50 странах мира

Более 50 новых молекул  
и программ в стадии изучения

Создает новые направления  
в медицине для увеличения  
продолжительности  
и качества жизни пациентов

ООО «Амджен»  
123317, Россия, г. Москва,  
Пресненская наб., 8, стр. 1  
Тел.: +7(495)745-0478  
Факс: +7(499)995-1965  
[www.amgen.com](http://www.amgen.com)  
[www.amgen.ru](http://www.amgen.ru)

Реклама

AMG-RUS-AMG-119-2014-April-P



# Артериальная гипертензия и дислипидемия: основные направления стратегии лечения больных высокого сердечно-сосудистого риска

*Артериальная гипертензия и дислипидемия – ведущие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При сочетании этих двух факторов значительно возрастает сердечно-сосудистый риск, что требует активного лечения обоих состояний.*

*На симпозиуме, состоявшемся в рамках 14-го Европейского конгресса по внутренней медицине (Москва, 14 октября 2015 г.), ведущие российские специалисты рассмотрели широкий круг вопросов, посвященных современным методам терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией.*



Профессор  
И.Е. Чазова

**Ч**лен-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России, директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Ирина Евгеньевна ЧАЗОВА в начале своего выступления привела данные динамики смертности населения России

## Артериальная гипертензия: теория и практика

от болезней системы кровообращения. Она напомнила, что после выраженного повышения уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в начале века показатель смертности постепенно снижается и в настоящее время составляет 653,7 случая на 100 000 населения. Тем не менее, несмотря на положительную динамику, показатели смертности от болезней системы кровообращения в России одни из самых высоких в мире. Именно поэтому предложение Президента Российской Федерации В.В. Путина объявить 2015 г. национальным годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, являющимися основной причиной смерти в нашей стране, было крайне актуальным.

Высокий уровень сердечно-сосудистой смертности обусловлен распространенностью факторов риска среди населения. Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире и наиболее значимая причина инвалидизации и летальных исходов у лиц трудоспособного возраста.

Повышенное артериальное давление (АД) четко ассоциировано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным эпидемиологических исследований, даже при незначительном повышении АД потери продолжительности жизни при АГ 1-й степени у мужчин составляют 3,4 года, у женщин – 1,7. При АГ 2-й степени эти показатели



## 14-й Европейский конгресс по внутренней медицине

составляют 7,7 и 5,1 года, при АГ 3-й степени – 11,4 и 8 лет соответственно<sup>1</sup>.

Согласно результатам многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ с участием 15 571 пациента из десяти субъектов РФ, за последние годы распространенность АГ в популяции возросла с 39,7 до 43,4%<sup>2</sup>.

С учетом высокой распространенности АГ и ее существенного вклада в заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний лечение АГ и его эффективность остаются актуальными задачами для медицинского сообщества. Однако данные исследования ЭССЕ-РФ выявили низкий уровень осведомленности, частоты приема антигипертензивных препаратов и контроля АГ среди больных с повышенным уровнем АД. Так, о наличии у них болезни знают 67,5% мужчин и 78,9% женщин с повышенным уровнем АД. Принимают антигипертензивные препараты только 39,5 и 60,9% пациентов, эффективно лечатся 41,4 и 53,5% соответственно. При этом контроль АГ достигают только 14,4% мужчин и 30,9% женщин<sup>3</sup>.

Основываясь на детальном анализе результатов многочисленных исследований по лечению АГ, эксперты Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) отмечают в рекомендациях, что значительное количество больных АГ не знают о своем заболевании, а если и знают, то не получают лечения. Целевые значения АД достигаются редко вне зависимости от того, кто

наблюдает больных – специалист или врач общей практики. Недостижение контроля АД сопровождается персистенцией сердечно-сосудистого риска. Показатели уровня осведомленности и контроля АД среди пациентов с АГ возрастают очень медленно или не увеличиваются совсем, как и в случае вторичной профилактики<sup>4</sup>.

На сегодняшний день разработаны национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ (2013 г.), в которых представлена тактика ведения больных в зависимости от уровня АД и наличия других факторов, в частности субклинических поражений органов, хронической болезни почек, сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Пациентам с низким сердечно-сосудистым риском рекомендовано изменение образа жизни в течение нескольких месяцев и только при сохранении АГ назначение медикаментозной терапии. Рекомендации для больных со средним уровнем риска предусматривают изменение образа жизни в течение нескольких недель, после чего решается вопрос о целесообразности назначения антигипертензивной терапии.

Если речь идет о больных АГ высокого и очень высокого риска, необходимо сразу назначать лекарственную терапию вместе с мероприятиями по изменению образа жизни.

Если у пациентов с АГ 3-й степени выявление факторов риска, поражение органов-мишеней носит исклю-

чительно теоретический характер, поскольку они являются лицами с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и должны сразу принимать лекарственную терапию, то у больных с меньшим повышением АД, например при АГ 1-й степени, тщательная стратификация риска и точное определение его уровня имеют критическое значение. Дело в том, что у таких больных изменение степени риска от незначительного до очень высокого зависит не только от уровня АД, но и от наличия сопутствующих факторов. Следовательно, тактика лечения АГ может меняться от пассивной до агрессивной в соответствии со статусом пациента.

Важнейшей задачей лечения АГ является достижение целевых уровней АД и поддержание их в дальнейшем. Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. признан целевым для всех категорий больных АГ, за исключением пациентов с СД. Для них показатели АД не должны превышать 140/85 мм рт. ст.

Рекомендуется не снижать уровень АД у больных АГ менее 110–115/70–75 мм рт. ст., поскольку эти показатели считаются нижней границей снижения АД.

Особое внимание в схеме терапии больных с повышенным уровнем АД следует уделять мероприятиям, связанным с изменением образа жизни. Больные АГ должны ограничить употребление соли до 5–6 г в сутки и алкоголя (до 20–30 г (этанол) в сутки – для мужчин и 10–20 г в сутки – для женщин). Рекомендуется увеличить употребление овощей, фруктов, молочных продук-

<sup>1</sup> Шальнова С.А., Деев А.Д. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. Т. 4. № 1. С. 4–9.

<sup>2</sup> Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. № 10. С. 4–12.

<sup>3</sup> Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14.

<sup>4</sup> Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 28. P. 2159–2219.

<sup>5</sup> Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. М., 2013.

кардиология и ангиология



тов с низким содержанием жира. В отсутствие противопоказаний целесообразно снижение массы тела до показателей индекса массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м<sup>2</sup> и окружности талии (до < 102 см – у мужчин и < 88 см – у женщин).

Больным АГ показаны регулярные физические нагрузки, например не менее 30 минут умеренной динамической физической активности 5–7 дней в неделю. Не менее важное мероприятие – отказ от курения.

Результаты рандомизированных исследований демонстрируют положительную динамику уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у больных АГ на фоне мероприятий по изменению образа жизни.

Сегодня в арсенале врача имеется большое количество высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения АГ. К основным классам лекарственных средств для лечения АГ относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики. Дополнительные препараты применяют в составе комбинированной терапии с представителем основных классов антигипертензивных препаратов. Речь идет о прямых ингибиторах ренина, альфа-адреноблокаторах и агонистах имидазолиновых рецепторов. Эти препараты значительно снижают риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти.

По данным отечественных исследований (ЭССЕ-РФ), в России наиболее часто назначаемым классом антигипертензивных препаратов являются ингибиторы АПФ, на втором месте – бета-адреноблокаторы, затем диуретики, антагонисты кальция и БРА. Хотя БРА, или сартаны, занимают скромное последнее место, частота их назначения больным АГ в последние годы значительно возросла. Ингибиторы АПФ остаются основными в лечении больных АГ.

По данным регистра АГ кардиологических центров за 2011–2013 гг., частота назначения ингибиторов АПФ у мужчин составила 65,2%, у женщин – 66,4%, сартанов – 10 и 11,7%, бета-адреноблокаторов – 49,5 и 42,3%, антагонистов кальция дигидропиридиновых – 10,5 и 11,3%, тиазидных диуретиков – 21,8 и 32,9% соответственно. Только 29,3% мужчин и 11,7% женщин с АГ получали терапию статинами. В связи с этим возникает вопрос о недостаточном включении статинов в схему терапии АГ у больных высокого и очень высокого риска в нашей стране.

В последних отечественных и зарубежных рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) сказано, что при неудачном результате монотерапии АГ у пациентов низкого и среднего риска целесообразно сразу переходить на комбинацию из двух антигипертензивных препаратов.

По мнению европейских специалистов, преимущество монотерапии на старте лечения обусловлено тем, что можно оценить эффективность и побочные эффекты используемого препарата. Однако у этого метода есть и существенный недостаток. В случае неэффективности монотерапии поиск альтернативного препарата может оказаться сложным и долгим, что негативно отразится на приверженности пациента лечению. К преимуществам комбинированной терапии в начале лечения относятся более быстрый эффект у большинства пациентов, более высокая вероятность достижения целевого АД у пациентов с высоким уровнем АД, меньшая вероятность снижения приверженности терапии при ее изменении.

Несмотря на известные преимущества комбинированной терапии АГ, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в нашей стране 53,7% больных АГ получают один антигипертензивный препарат, 35,1% – два препарата. Только

11,3% больных АГ принимают три препарата и более.

Несомненно, более широкое использование новых комбинаций антигипертензивных препаратов будет способствовать увеличению эффективности терапии больных АГ, а значит, уменьшению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В заключение профессор И.Е. Чазова рассказала о современном немедикаментозном методе лечения рефрактерной АГ.

Относительно недавно начали применять немедикаментозный подход к лечению рефрактерной АГ в виде двусторонней деструкции почечных нервов, идущих вдоль почечной артерии, методом радиочастотной абляции.

Денервация почек как метод устранения рефрактерности к лечению обоснована важной ролью симпатической регуляции почечного сосудистого сопротивления, высвобождения ренина и реабсорбцией натрия, характерных для больных АГ. Показанием к применению этого метода является уровень САД  $\geq 160$  мм рт. ст. ( $\geq 150$  мм рт. ст. у пациентов с СД 2-го типа), несмотря на прием трех и более антигипертензивных препаратов, включающих диуретик, в максимально переносимых дозах. Больным с псевдорефрактерной и вторичной АГ метод противопоказан. По данным исследований, анализ применения метода радиочастотной денервации почечных артерий в комплексном лечении пациентов с рефрактерной АГ продемонстрировал противоречивые результаты. Так, в исследовании SYMPPLICITY HTN-3 не была достигнута первичная конечная точка эффективности при достижении первичной конечной точки безопасности<sup>6</sup>. Несмотря на то что почечная денервация как новый метод лечения больных с рефрактерной АГ весьма привлекательна, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

<sup>6</sup> Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 15. P. 1393–401.

**Как уменьшить сердечно-сосудистый риск с помощью минимальной терапии**

Академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов Анатолий Иванович МАРТЫНОВ рассказал о комбинации наиболее эффективных антигипертензивных препаратов для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и дислипидемией.

На сегодняшний день предпочтительным вариантом лечения больных АГ считается применение ингибиторов АПФ и антагонистов кальция. Их используют во многих ситуациях: при субклиническом поражении органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, почечная дисфункция), клинических событиях (перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, стенокардия) и других состояниях, таких как метаболический синдром, СД, беременность.

Базисной терапией больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности с АГ, признаны ингибиторы АПФ. С ними во многих случаях стали конкурировать сартаны. Однако, по мнению докладчика, в России до сих пор недостаточно используют ингибиторы АПФ у пациентов с АГ. Эти препараты не только способствуют эффективному снижению АД, но и обладают выраженными органопротективными свойствами. Анализ ряда зарубежных и российских исследований с участи-

ем пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений показал, что среди ингибиторов АПФ наибольшей доказательной базой характеризуется препарат рамиприл.

На фоне применения рамиприла у больных АГ на 38% снижается частота остановки сердца, на 28% – прогрессирование стенокардии и реваскуляризация, на 23% – сердечная недостаточность, на 20% – инфаркт, что подтверждает кардиопротективный эффект препарата. Церебропротективный эффект рамиприла выражается в уменьшении частоты развития инсульта на 32%. На 24% сокращается число случаев прогрессирования нефропатии у больных АГ, на 38% – почечной недостаточности. Рамиприл эффективен в отношении замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Таким образом, доказана протективная роль рамиприла в предупреждении развития осложнений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском<sup>7-9</sup>.

Рамиприл положительно влияет на инсулинорезистентность при лечении АГ у пациентов с СД. В рамках исследования HOPE была изучена и доказана эффективность рамиприла в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД<sup>10</sup>.

Одним из предполагаемых механизмов профилактического эффекта рамиприла считается его антиатеросклеротическое действие. В ходе проспективного двойного слепого исследования SECURE доказано прямое анти-



Профессор  
А.И. Мартынов

атеросклеротическое действие рамиприла. С помощью ультразвукового метода сравнивали влияние рамиприла и плацебо на толщину комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) сонной артерии у пациентов. Длительная терапия рамиприлом в стандартной дозе 10 мг способствовала замедлению скорости прогрессирования атеросклероза примерно на 50%, что свидетельствовало о стабилизации атеросклеротического процесса. Отмечалась зависимость эффекта рамиприла от дозы: максимальный эффект имел место при использовании препарата в дозе 10 мг/сут.

Рамиприл оказывает выраженное нефропротективное влияние, поскольку благоприятно воздействует на внутривисцеральную гемодинамику – уменьшает выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии, предотвращает снижение функции почек. Нефропротективное действие рамиприла изучали в отечественном открытом многоцентровом исследовании ХАРИЗМА, проведенном под руководством профессора И.Е. Чазовой. Авторы исследования отметили статис-

<sup>7</sup> Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 3. P. 145–153.

<sup>8</sup> Wright J.T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // JAMA. 2002. Vol. 288. № 19. P. 2421–2431.

<sup>9</sup> Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // Circulation. 2001. Vol. 103. № 7. P. 919–925.

<sup>10</sup> The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 253–259.



тически значимое снижение САД и ДАД при офисном измерении АД и по данным суточного мониторинга АД у больных АГ на фоне применения рамиприла. Рамиприл 5 мг в составе фиксированной комбинации оказывал выраженный нефропротективный эффект в виде достоверного снижения МАУ<sup>11</sup>.

Еще одним из основных классов антигипертензивных препаратов являются антагонисты кальция. Среди них наибольшую доказательную базу, свидетельствующую о высокой эффективности и безопасности при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, имеет амлодипин – вазоселективный препарат со сверхдлительным действием и особыми фармакологическими свойствами. По данным многочисленных исследований (ALLHAT, VALUE, ACCOMPLISH и др.), амлодипин значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС).

В многоцентровом исследовании VALUE, включавшем свыше 15 000 пациентов с АГ, сравнивали эффективность терапии амлодипином и валсартаном. Показано, что амлодипин быстро и плавно снижает АД у больных АГ. Преимущество амлодипина перед валсартаном в уменьшении АД отмечалось с первых месяцев терапии. Антигипертензивный эффект оказался более выраженным в группе больных, получавших амлодипин. Результаты исследования продемонстрировали, что

на фоне применения амлодипина риск развития инфаркта миокарда снизился на 19% по сравнению с валсартаном через шесть лет терапии<sup>12</sup>.

В исследовании ALLHAT был проведен сравнительный анализ влияния терапии препаратами трех различных классов на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. По влиянию на сердечно-сосудистый прогноз амлодипин был сопоставим с ингибитором АПФ лизиноприлом. Амлодипин эффективно снижал риск общей смертности, превосходил лизиноприл в предупреждении заболеваний периферических сосудов и инсульта<sup>13</sup>.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PREVENT изучали эффективность терапии амлодипином в предотвращении прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий у больных АГ. На фоне применения амлодипина зафиксировано значительное замедление атеросклеротического поражения сонных артерий<sup>14</sup>.

Профессор А.И. Мартынюк подчеркнул, что нельзя недооценивать частоту развития диабета у больных АГ. Как известно, СД и АГ часто сочетаются друг с другом. Наличие АГ увеличивает уже исходно повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД. Поэтому необходимо понимать важность более тщательного контроля за состоянием углеводного и ли-

пидного обмена у больных АГ, биохимических показателей плазмы крови, чтобы вовремя предотвратить развитие необратимых осложнений.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес®, компания-производитель «Эгис») в том числе у пациентов с СД подтверждена в открытом проспективном многоцентровом исследовании RAMONA. Через четыре месяца терапии целевой уровень АД был достигнут у большинства больных СД и АГ. У них наблюдалось некоторое снижение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы. Препарат Эгипрес® положительно влиял на метаболический профиль, углеводный и липидный обмен практически среди всех категорий пациентов, включая пациентов с СД и хронической болезнью почек. Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови служит независимым фактором риска развития и прогрессирования АГ. В ходе исследования на фоне приема препарата Эгипрес® у пациентов отмечалось снижение уровня мочевой кислоты<sup>15</sup>.

Таким образом, препарат Эгипрес® оказывает мощное антигипертензивное действие, способствуя уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Препарат выпускается в четырех дозах, что удобно для назначения пациентам разных групп.

<sup>11</sup> Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Стратегия антигипертензивной терапии у пожилых больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: результаты российского исследования ХАРИЗМА-3 // Системные гипертензии. 2012. № 3. С. 39–47.

<sup>12</sup> Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9426. P. 2022–2231.

<sup>13</sup> ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. Vol. 288. № 23. P. 2981–2997.

<sup>14</sup> Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // Circulation. 2000. Vol. 102. № 13. P. 1503–1510.

<sup>15</sup> Tomcsany J. A Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány) // Hypertonia és Nephrologia. 2013. Vol. 17. № 2. P. 49–96.

**Современная стратегия ведения пациента высокого и очень высокого риска: фокус на липидснижающую терапию**

Лечение больных АГ с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений стало темой доклада д.м.н., руководителя отдела профилактики метаболических нарушений Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, члена правления Всероссийского научного общества кардиологов, профессора Давида Васильевича НЕБИЕРИДЗЕ. Он отметил, что стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний включает три фазы. Популяционная стратегия представляет собой воздействие на те факторы образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний среди всего населения. Стратегия высокого риска подразумевает выявление лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов без клинических проявлений атеросклероза и многофакторную коррекцию факторов риска (стратегия первичной профилактики). Вторичная профилактика предполагает предупреждение прогрессирования уже имеющегося сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, пациенты высокого риска – объект первичной профилактики, а пациенты очень высокого риска – вторичной. Если анализировать всю когорту кардиологических больных, подавляющее большинство составляют пациенты высокого риска, с АГ и сопутствующими факторами риска с поражением органов-мишеней. От того, насколько своевременно будут выявляться пациенты высокого и очень высокого риска среди когорты больных АГ, во многом будет зависеть ситуация с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью в нашей стране. По данным Всемирной организации здравоохранения, в развитии риска преждевременной смерти от сер-

дечно-сосудистых заболеваний ведущую роль играют три фактора риска: АГ, курение и гиперхолестеринемия. Раннее выявление и правильная коррекция этих факторов риска определяют дальнейший прогноз.

По данным ряда исследований, большинство больных АГ имеют избыточную массу тела и нарушения липидного обмена.

Пациентами высокого риска по шкале SCORE считаются лица, у которых присутствует десятилетний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Шкала не предназначена для лиц с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, СД и лиц с очень высокими уровнями отдельных факторов риска. У таких пациентов суммарный риск автоматически считается очень высоким и высоким и требует интенсивной коррекции. Таким образом, шкала SCORE не учитывает многие важные моменты, в частности поражение органов-мишеней. Поэтому в новых европейских и российских рекомендациях сказано, что при стратификации риска пациентов с АГ в первичную оценку с помощью шкалы SCORE необходимо включать определение поражения органов-мишеней и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, чтобы не было заниженного риска.

В отличие от пациентов высокого риска пациенты очень высокого риска имеют клинические проявления атеросклероза. Однако стратегия ведения обеих групп пациентов в настоящее время практически одинакова. С одной стороны, назначаются препараты для устранения симптомов и улучшения качества жизни, с другой – лекарственные препараты, улучшающие прогноз.

По словам докладчика, стратегия лечения кардиологического больного на любом этапе должна обеспечивать максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.



*Профессор  
Д.В. Небиеридзе*

Во всех рекомендациях по лечению атеросклероза и АГ пациентам высокого риска показано назначение липидснижающей терапии.

Ведение больных АГ с высоким риском без проявлений атеросклероза предполагает применение антигипертензивной, липидснижающей (до достижения целевых уровней ЛПНП < 2,5 ммоль/л), антиагрегантной терапии и коррекцию всех сопутствующих факторов риска.

Главным и объективным критерием эффективности липидснижающей терапии служит достижение целевых значений липидных показателей. С точки зрения достижения целевых уровней ЛПНП, чем выше риск, тем ниже целевые уровни этого показателя.

К сожалению, пациенты высокого риска не мотивированы на лечение, поскольку факторы риска развития осложнений никак себя не проявляют. Пациенты очень высокого риска в этом плане более привержены терапии. Большое число больных из категории высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений либо не получают липидснижающую терапию, либо не достигают целевого уровня ХС ЛПНП. Это означает, что проводимая терапия неадекватна.

Согласно данным российской части международного наблюдательного исследования DYSIS (Dyslipidemia International Study), посвященного оценке распространенности стойкой дислипидемии у пациентов с ИБС, получавших терапию статинами, достижение целевого уровня

14-й Европейский конгресс по внутренней медицине

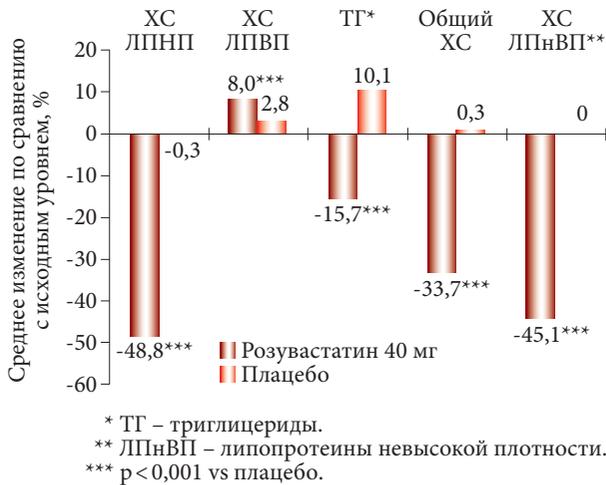


Рисунок. Изменение уровней холестерина и триглицеридов на фоне применения розувастатина

ХС ЛПНП (< 1,8 ммоль/л) в 2011 г. отмечалось только у 12,2% пациентов очень высокого риска. Через два года этот показатель снизился до 11,4%. Таким образом, большинство пациентов, принимавших статины, не достигли целевого уровня ХС ЛПНП, причем наименьшая степень достижения целевого уровня была характерна для пациентов с очень высоким и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений<sup>16</sup>. Профессор Д.В. Небиеридзе представил результаты анализа распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики. В ходе исследования АРГО изучали уровень общего ХС у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике, а также оценивали соответствие их ведения действующим рекомендациям по лечению дислипидемии. Доказано, что снижение уровня ХС уменьшает риск основных сердечно-сосудистых осложнений и улучшает прогноз.

География проекта включала семь федеральных округов, 59 городов, свыше 100 поликлиник. В окончательный анализ включены 18 273 пациента (58,9% женщин) высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании участвовали пациенты в возрасте 30 лет и старше, обратившиеся к участковым терапевтам или кардиологам поликлиник в период с октября 2013 г. по июль 2014 г. Каждый пациент заполнял специальную анкету. Уровень общего ХС определяли без специальной подготовки пациента с помощью портативного фотометрического анализатора крови<sup>17</sup>. Критериями включения были наличие хотя бы одного из следующих признаков: диагноз ИБС, АГ, СД, периферический атеросклероз, ишемический инсульт и т.д. Гиперхолестеринемия выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин. Во всех федеральных округах средний уровень общего ХС у больных превышал норму. Несмотря на высокий риск развития осложнений, 57% пациентов не получали статинов. Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска достигли целевого уровня общего ХС (< 4 ммоль/л) в 2,04–7,38% случаев. По данным опроса, чаще пациенты принимали аторвастатин, за ним по частоте приема следовал симвастатин, далее – розувастатин. В ходе исследования выявлены определенные различия в плане выраженного липидснижающего эффекта статинов. Уровень общего ХС был существенно ниже у пациентов, принимавших розувастатин. Результаты исследования АРГО показали, что в реальной клинической практике почти половина пациентов высокого и очень высокого риска не получала статинов вообще. Только у не-

большого процента больных были достигнуты целевые уровни общего ХС. Эти цифры совпали с показателями исследования DYSIS. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что розувастатин наиболее эффективно снижает уровень ХС ЛПНП и повышает уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с другими статинами. Еще в 1997 г. было выдвинуто предположение, что интенсивное снижение ХС ЛПНП как минимум на 40% ассоциировано с замедлением прогрессирования атеросклероза. Эффективность розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний доказана в плацебоконтролируемом исследовании METEOR. В исследовании оценивали влияние розувастатина в дозе 40 мг/сут на ТКИМ сонной артерии у 984 пациентов без симптомов атеросклероза. Период наблюдения составил два года. Пациенты одной группы получали розувастатин, пациенты другой – плацебо. На фоне применения розувастатина изменение максимальной ТКИМ составило 0,0014 мм в год против 0,0131 мм в год в группе плацебо (разница 0,0145 мм в год, p < 0,001). Подобные изменения происходили на фоне снижения уровня ХС ЛПНП на 48,8% и повышения концентрации ХС ЛПВП на 8%. Таким образом, результаты исследования METEOR показали, что применение розувастатина на стадии формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений впоследствии (см. рисунок)<sup>18</sup>. В исследовании JUPITER сравнивали влияние розувастатина в дозе 20 мг/сут и плацебо на частоту развития тяжелых сердечно-

<sup>16</sup> Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 4. С. 70–78.  
<sup>17</sup> Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 3. С. 253–260.  
<sup>18</sup> Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // JAMA. 2007. Vol. 297. № 12. P. 1344–1353.



## 14-й Европейский конгресс по внутренней медицине

кардиология и ангиология

сосудистых событий у пациентов, которые не требовали лечения, но имели повышенный сердечно-сосудистый риск в соответствии с возрастом и повышенный уровень С-реактивного белка. У пациентов регистрировали низкие или нормальные уровни ХС ЛПНП.

Оценка результатов исследования JUPITER продемонстрировала значительное снижение числа крупных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, артериальной реваскуляризации, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечно-сосудистой смерти) на фоне приема розувастатина по сравнению с плацебо среди мужчин и женщин с повышенным уровнем С-реактивного белка и низким или нормальным уровнем ХС<sup>19</sup>.

Препарат Розулип® (компания-производитель «Эгис»), в состав которого входит розувастатин, предназначен для лечения пациентов с гиперхолестеринемией и ги-

пертриглицеридемией, а также для замедления прогрессирования атеросклероза и профилактики основных сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития.

Экспертами канадской исследовательской лаборатории (код исследования MC-0129, Algorithm Farma Inc., Quebec, Canada, 2009) было проведено рандомизированное слепое перекрестное исследование биоэквивалентности Розулипа оригинальному препарату. Исследователи сделали вывод, что Розулип® полностью биоэквивалентен оригинальному розувастатину по всем фармакокинетическим параметрам.

В другом исследовании изучали терапевтическую эквивалентность Розулипа® оригинальному розувастатину (Крестор®) у пациентов с гиперхолестеринемией<sup>20</sup>. Пациентам с гиперхолестеринемией назначали

терапию Розулипом 20 мг/сут или Крестором 20 мг/сут, назначение препаратов определялось путем рандомизации. Продолжительность исследования составила 12 недель. Как показали результаты, Розулип® и оригинальный розувастатин характеризуются сопоставимым гипополипидемическим действием. Розулип® продемонстрировал полное соответствие по эффективности и почти полное соответствие по безопасности оригинальному препарату Крестор®.

Профессор Д.В. Небиеридзе подчеркнул, что кардинального снижения риска развития осложнений и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний можно добиться только за счет своевременного выявления и правильного ведения пациентов. При этом необходимо помнить, что пациенты с АГ высокого риска (без клинических проявлений атеросклероза) составляют большую часть кардиологических больных.

ром являются статины. На фоне их применения отмечаются снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и повышение содержания антиатерогенных ЛПВП.

Розулип® (розувастатин) (компания-производитель «Эгис») обладает наибольшей гипополипидемической силой и наилучшей переносимостью по сравнению с другими статинами. Препарат оказывает антигипертензивный, антитромботический и антипролиферативный эффекты, противовоспалительное, антиатеросклеротическое и антиаритмическое действие. Препарат Розулип® показан для назначения больным АГ, сочетающейся с гиперлипидемией. Применение Розулипа® у больных с АГ высокого и очень высокого риска способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. ☺

### Заключение

Применение новых фиксированных лекарственных форм, сочетающих ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Препарат Эгипрес® (компания-производитель «Эгис») содержит комбинацию ингибитора АПФ рамиприла и антагониста кальция амлодипина. В ряде многочисленных исследований и широкой клинической практике рамиприл и амлодипин зарекомендовали себя как эффективные лекарственные средства для терапии АГ, предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений. Эгипрес® характеризуется не только антигипертензивным действием, но и прямым антиатеросклеро-

тическим, антитромбоцитарным и органопротективным эффектами. Назначение препарата больным АГ высокого риска снижает риск развития коронарных и цереброваскулярных событий.

Препарат Эгипрес® положительно влияет на метаболический профиль, углеводный и липидный обмен пациентов с СД и хронической болезнью почек.

Комбинированный препарат Эгипрес® содержит фиксированные дозы, что делает его удобным в применении, значительно повышает приверженность лечению и позволяет пациентам эффективно контролировать АД.

Среди препаратов, влияющих на обмен липидов, бесспорным лиде-

<sup>19</sup> Ridker P.M., JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial // Circulation. 2003. Vol. 108. № 19. P. 2292–2297.

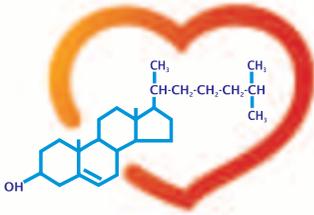
<sup>20</sup> Кови Е.В., Булгак А.Г., Бельская М.И. и др. Терапевтическая эквивалентность препарата Розулип в сравнении с оригинальным розувастатином у пациентов с гиперхолестеринемией // РМЖ Кардиология. 2013. № 27. С. 1301–1305.

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

### **6-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза,**

которая будет проходить **с 25 по 26 февраля 2016 года** в Санкт-Петербурге по адресу: **Батайский пер., дом 3а, гостиница «СокоС Олимпия Гарден»**, станция метро «Технологический институт».



**25 – 26 / 02 / 2016**  
**Санкт-Петербург**

АДРЕС  
СЕКРЕТАРИАТА  
ШКОЛЫ:

ООО «Семинары,  
Конференции  
и Форумь»

Телефоны:

+7-812-943-36-62;

+7-812-339-89-70;

e-mail:

conference@scaf-spb.ru

### **ОРГАНИЗАТОРЫ:**

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза

### **ТЕМАТИКА ШКОЛЫ:**

#### **< РАЗДЕЛ 1**

Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска. Терапевтические мишени первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Атеросклероз и нарушения сердечного ритма. Атеротромбоз и антитромботическая терапия.

#### **< РАЗДЕЛ 2**

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром — рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни.

#### **< РАЗДЕЛ 3**

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия. Семейные гиперхолестеринемии.

#### **< РАЗДЕЛ 4**

Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов. Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Принципы организации и функционирования «Липидного центра».

#### **< РАЗДЕЛ 5**

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Инструментальное структурно-функциональное тестирование прогрессирующего атеросклероза (УЗИ брахиоцефальных артерий, анализ поток-зависимой вазодилатации, определение коронарного кальциевого индекса с помощью мультисрезовой компьютерной томографии, магнитно-резонансная ангиография в оценке стабильности атеросклеротической бляшки).

#### **< ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ:**

- Атеросклероз и остеопороз: есть ли точки соприкосновения? Влияние антигипертензивной и липидснижающей терапии на развитие остеопороза.
- Гендерные и возрастные особенности первичной и вторичной профилактики клинических осложнений атеросклероза
- Атеросклероз периферических артерий. Согласованные и несогласованные позиции.
- Атеросклероз, психоэмоциональный стресс и поведенческие факторы риска

**Подробная информация об условиях участия в школе размещена на сайте:**

**[www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)**

ОБЩЕСТВО  
СПЕЦИАЛИСТОВ



РУССКОЕ  
ОБЩЕСТВО  
КАРДИОХИРУРГОВ



РНОТ

**10–11 декабря 2015 г., Москва**  
**Следите за новостями на сайте [OSSN.RU](http://OSSN.RU)**

**СЕРДЕЧНАЯ**   
**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**



**МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20**

**СЕРДЕЧНАЯ'2015**  
**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

# Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная  
уверенность



Фотосъемка проведена  
в Конном клубе «Лазар»  
Lazar@pharm.ru  
www.lazarteam.ru

**Lazar**  
Lazar@pharm.ru  
www.lazarteam.ru



08.2014

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)

**Форма выпуска.** По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капсуле 1 раз/сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).

Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ