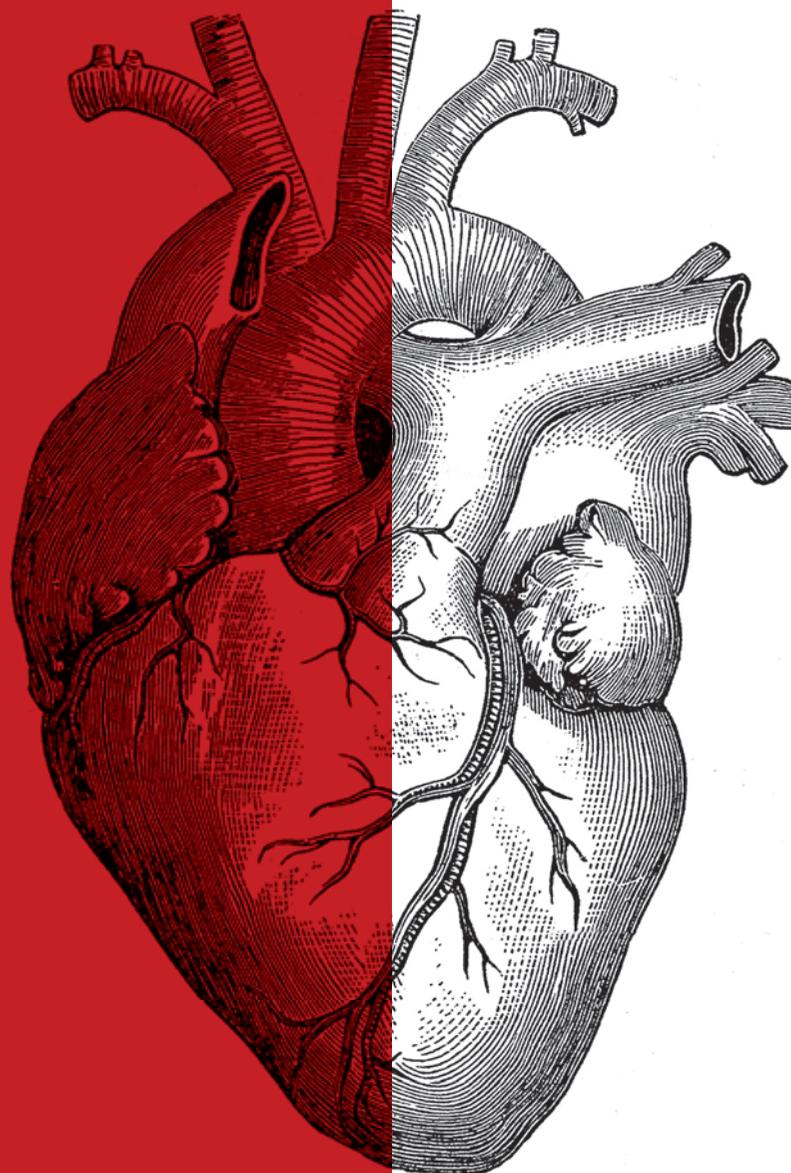


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

кардиология и ангиология №2, 2015



№

34

Эффективность небиволола у пациентов с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом

8

Место валсартана в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

14

Алгоритм индивидуального подбора нового перорального антикоагулянта при неклапанной фибрилляции предсердий

24

Циркадианные ритмы магния и сердечно-сосудистая система

32



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

**Вальсакор®**

таблетки по 80 мг,  
160 мг и 320 мг валсартана

**Вальсакор® Н**

таблетки по 80/12,5 мг,  
160/12,5 мг и 160/25 мг валсартана  
и гидрохлоротиазида



**Победа в нашем сердце!**

Реклама

**Показания к применению препарата Вальсакор®:** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Повышение выживаемости пациентов после перенесенного острого ИМ, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), при наличии стабильных показателей гемодинамики.

**Показания к применению препаратов Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

**Форма выпуска:** Вальсакор® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, 160 мг и 320 мг. Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Регистрационные удостоверения:** Вальсакор® – ЛСР-004921/08 от 25.06.2008, Вальсакор® 320 мг – ЛП 002303-081113, Вальсакор® Н80 – ЛСР-001731/10-050310, Вальсакор® Н160 – ЛСР-001730/10-050310, Вальсакор® НД160 – ЛСР-001419/10-260210.



1. Собственные данные компании KRKA d.d., Novo Mesto, 2015.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»  
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Ж.Д. КОБАЛАВА: «Тройная комбинация нового поколения – препарат Эквамер – представляется одной из наиболее интересных инноваций с высокой практической значимостью для лечения артериальной гипертонии высокого риска» 4

Компания Bayer расширяет исследовательскую программу применения Ксарелто® для профилактики и лечения жизнеугрожающих тромбоэмболических осложнений у больных раком 7

## Клиническая практика

А.С. АКсельрод  
Высокая эффективность небиволола и улучшение качества жизни пациентов 8

## Обзор

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, М.В. ГОЛШМИД, И.М. КУЗЬМИНА  
Базовая терапия блокатором рецепторов ангиотензина II и доказательная база валсартана в определении границ ее применения 14

## Лекции для врачей

Д.А. НАПАЛКОВ, А.А. СОКОЛОВА  
Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы 24

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, А.Г. КАЛАЧЕВА, Т.Р. ГРИШИНА, Е.Ю. ЕГОРОВА  
О циркадианном ритме и хронофармакологии оротата магния 32

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci 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

Professor Zh.D. KOBALAVA: 'A New Generation Triple Combination Drug Ekvamer Represents One of the Most Interesting Innovations with High Practical Significance for Treatment of High-Risk Arterial Hypertension' 4

Bayer Company Expands Xarelto Application Research Program for Prevention and Treatment of Life-Threatening Thromboembolic Complications of Cancer Patients 7

## Clinical Practice

A.S. AKSELROD  
High Efficacy of Nebivolol and Improvement of Quality of Life of Patients 8

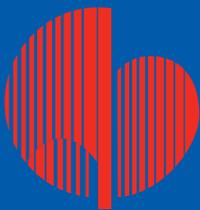
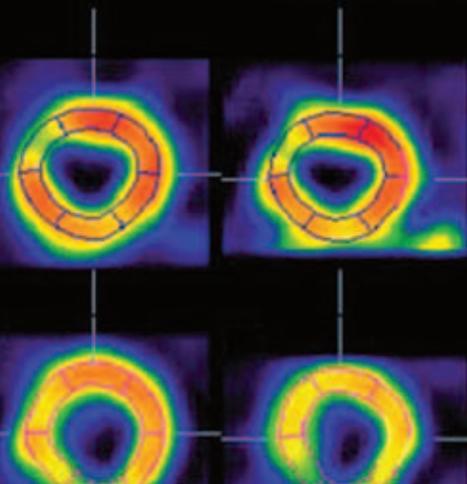
## Review

S.R. GILYAREVSKY, M.V. GOLSHMID, I.M. KUZMINA  
Basal Therapy with Angiotensin II Receptor Blocker and Determining Limits for Using Evidence Base for Valsartan 14

## Clinical Lectures

D.A. NAPALKOV, A.A. SOKOLOVA  
An Algorithm of Individualized Selection of Novel Oral Anticoagulant in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation According to Available Evidence-Based Medicine 24

O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, A.G. KALACHYOVA, T.R. GRISHINA, Ye.Yu. YEGOROVA  
Regarding a Circadian Rhythm and Chronopharmacology of Magnesium Orotate 32

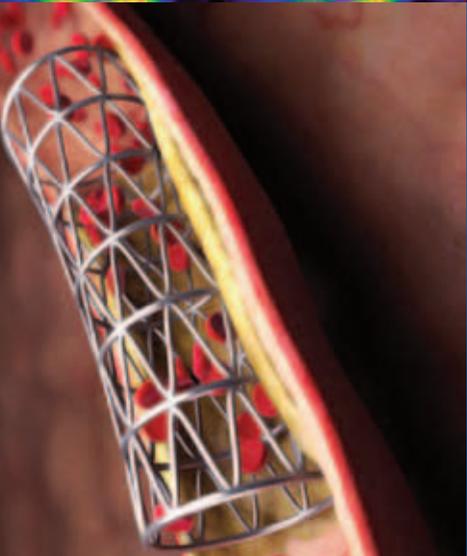


Министерство здравоохранения Российской Федерации

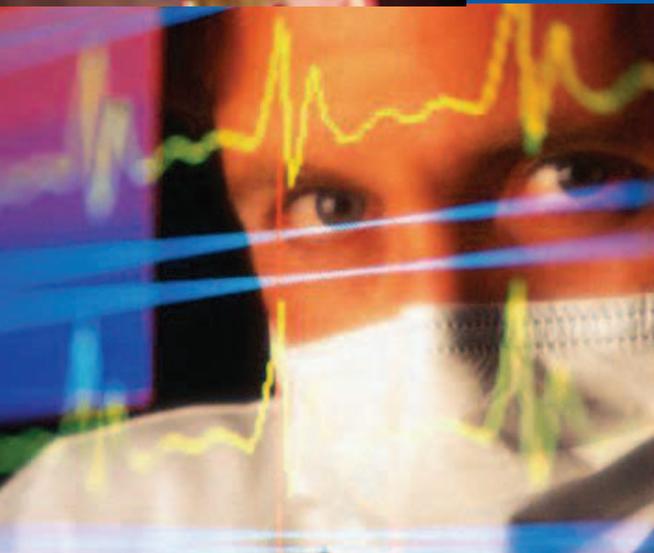
Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ



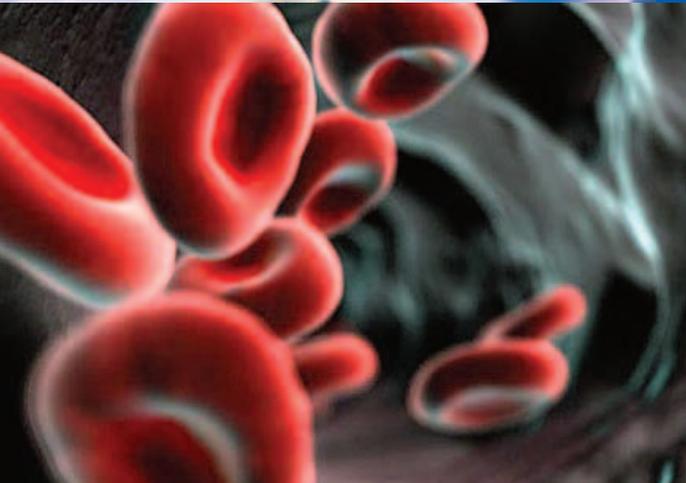
# ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2015



*VIII Всероссийский форум*

**25 – 26 ноября 2015 г.  
г. Москва**

*Приём тезисов до 1 октября 2015 г.*



*Место проведения: ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” МЗ РФ*

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,  
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

*Вся информация на сайте [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)*



## Профессор Ж.Д. КОБАЛАВА: «Тройная комбинация нового поколения – препарат Эквамер – представляется одной из наиболее интересных инноваций с высокой практической значимостью для лечения артериальной гипертензии высокого риска»

*В настоящее время проводятся исследования препарата Эквамер, представляющего собой новую тройную фиксированную комбинацию лизиноприла, амлодипина и розувастатина. О предварительных результатах исследования, а также о преимуществах фиксированной комбинированной терапии в достижении контроля артериального давления и приверженности больных длительному лечению наш корреспондент беседует с заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней и кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК медицинских работников Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессором кафедры внутренних болезней Московского государственного университета Жанной Давидовной КОБАЛАВА.*



**– Артериальная гипертензия (АГ) признана главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Какова частота контролируемой АГ в нашей стране по сравнению с другими странами?**

– Благодаря опубликованным в последние годы данным крупного российского эпидемиологического исследования ЭССЕ, посвященного изучению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска, с включением более 15 тысяч пациентов из разных регионов, у нас появились достаточно точные цифры по контролируемой гипертензии в нашей стране. Так, контроля уровня давления на фоне лечения достигают около 50% пациентов с АГ. Между тем среди всех больных АГ данный показатель существенно ниже –

приблизительно 25%. К сожалению, еще достаточно высок процент пациентов, которые не подозревают о наличии у них гипертензии. Из тех, кто знает о наличии АГ, далеко не все привержены лечению. В целом наши данные принципиально не отличаются от европейских.

**– Длительное время АГ считали уделом пожилых людей. Можно ли АГ отнести к классическим возраст-ассоциированным заболеваниям?**

– Те, кто считает гипертензию болезнью пожилых, заблуждаются. Гипертензия стремительно молодеет, и эпидемия так называемой первичной гипертензии начинается уже в подростковом возрасте. Данные исследования ЭССЕ свидетельствуют о том, что в нашей стране приблизительно у каждого

четвертого мужчины в возрасте 25–35 лет повышенный уровень артериального давления. Это соответствует мировой тенденции.

**– Какие фармакотерапевтические подходы позволяют достигать контроля артериального давления?**

– Прежде чем говорить о фармакотерапевтических подходах, следует вспомнить о немедикаментозных, которые по своей значимости не уступают первым. Речь идет об ограничении потребления соли, алкоголя, о контроле массы тела, повышении физической активности, то есть о том, что ассоциируется со здоровым образом жизни. О фармакотерапевтических подходах можно говорить в рамках так называемой доказательной кардиологии, которая предполагает, что

данные подходы имеют блестящую доказательную базу по эффективному снижению заболеваемости и летальности от АГ.

В настоящее время для лечения АГ используют пять основных классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция, блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов к ангиотензину II и бета-адреноблокаторы. Первые четыре класса всеми мировыми экспертами признаны препаратами стартовой терапии АГ. Что касается применения бета-адреноблокаторов, по этому вопросу единого мнения нет.

Следует отметить, что европейские и российские рекомендации продолжают причислять бета-блокаторы к основным классам антигипертензивных препаратов, применяемых в режиме как монотерапии, так и комбинированной терапии. Именно комбинированная терапия как более эффективный способ достижения целевого артериального давления сегодня находится в центре внимания специалистов по АГ.

**– В каких случаях комбинированную терапию можно рассматривать как стартовое лечение АГ?**

– Позиции комбинированной антигипертензивной терапии как стратегии стартового лечения АГ с 2003 г. значительно укрепились в международных и российских рекомендациях. Современные российские и европейские рекомендации предлагают использовать комбинации гипотензивных препаратов для стартовой терапии у больных с подтвержденной АГ 2-й степени, то есть при исходном уровне систолического артериального давления выше 160 мм рт. ст., диастолического – выше 100 мм рт. ст. Причем в случае высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений врач вправе начать лечение с низко- или среднедозовых комбинированных режимов.

**– Какие комбинации гипотензивных препаратов, на Ваш взгляд,**

**предпочтительны – со свободными дозами или фиксированные? В чем их плюсы и минусы?**

– Для рационального лечения АГ предпочтительны фиксированные комбинированные препараты. Свободные комбинации можно использовать в период подбора дозы. Но это не оптимальный подход к длительному лечению гипертонии. У фиксированных комбинаций больше плюсов, чем минусов. Не так давно в качестве одного из немногочисленных минусов фиксированных комбинаций обсуждалась невозможность дозировать компоненты препаратов. Однако это не распространяется на современные популярные фиксированные комбинации. В отличие от исторических комбинаций современные фиксированные препараты представлены комбинациями компонентов в разных дозах – низких, средних и высоких. Таким образом, врач может начать лечение больного АГ с низкодозовой комбинации, при необходимости перейти на средне- и высокодозовую либо предпринять меры по снижению интенсивности антигипертензивной терапии. Удобство применения – основное преимущество фиксированных комбинаций: режим приема одной таблетки в день способствует большей приверженности пациентов лечению.

**– Жанна Давидовна, Вы возглавляете секцию «Доказательная кардиология» Российского кардиологического общества. В чем заключается просветительская направленность деятельности секции?**

– Основная цель работы нашей секции – распространение принципов, методов и достижений доказательной медицины и кардиологии среди практикующих врачей. Для ее реализации осуществляются образовательные программы по проблемам доказательной кардиологии с предоставлением практикующим врачам, научному сообществу актуальной информации о научных

разработках и результатах клинических исследований, проводимых в России и за рубежом. Сейчас в нашей стране активно проводятся максимально приближенные к реальной клинической практике постмаркетинговые, пострегистрационные исследования, анализ которых предоставляет врачам ценную дополнительную информацию.

Например, к одной из удачных и хорошо изученных комбинаций гипотензивных средств относится препарат Экватор, содержащий фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла, зарегистрированный в нашей стране в 2007 г., спустя два года после завершения исследования ASCOT. Большая научно-практическая программа изучения препарата Экватор способствовала его широкому внедрению в клиническую практику.

**– Вы также являетесь заместителем руководителя Центра по изучению лекарственных и диагностических препаратов РУДН. Сколько уже проведено исследований и насколько успешно? Какие лекарственные средства исследуются в настоящее время?**

– В нашем центре реализовано свыше 100 международных научных проектов в области ранних фаз исследования лекарственных средств. В настоящее время для меня наибольший интерес представляет исследование уникальной трехкомпонентной комбинации двух гипотензивных препаратов со статином. Исследование одновременно проводится в трех центрах страны. Это очень важное стратегическое направление, поскольку, согласно результатам российской эпидемиологической программы ЭССЕ, 70% гипертоников одновременно имеют повышенное артериальное давление и повышенный уровень липопротеинов низкой плотности. Вклад трех факторов риска – гипертонии, дислипидемии и курения в преждевременную сердечно-сосудистую заболе-



## Актуальное интервью

ваемость и смертность составляет 75%. Именно поэтому перспектива скорректировать два главных фактора риска, назначив одну таблетку, интригует все научное сообщество. В ближайшей перспективе мы ожидаем появления тройной фиксированной комбинации Эквамера, представляющего собой сочетание двух хорошо известных препаратов – Экватора и Мертенила.

– **Расскажите, пожалуйста, подробнее о предварительных результатах исследования препарата Эквамер.**

– Это сравнительное 12-месячное исследование, в котором принимают участие больные АГ и метаболическим синдромом. Они разделены на две группы. Пациенты первой группы получают двойную комбинацию «амлодипин + лизиноприл» (Экватор), пациенты второй – тройную комбинацию «амлодипин + лизиноприл + розувастатин» (эквивалент препарата Эквамер). По предварительным данным, на фоне тройной комбинации «амлодипин + лизиноприл + розувастатин» наблюдаются более значимое снижение артериального давления (не только периферического, но и центрального) и нормализация липидного профиля. Применение комбинации Экватора и Мертенила ожидается приводит к достижению целевого уровня липидов у абсолютного большинства пациентов. При этом прослеживается четкая тенденция: Мертенил усиливает гипотензивные органопротективные эффекты антигипертензивной терапии. Таким образом, тройная комбинация при высоком уровне ее безопасности позволяет достигать желанной цели и двойного контроля.

Элемент новизны – снижение центрального давления, которое свидетельствует о том, что такая тройная комбинация способна восстановить эластичность крупных магистральных сосудов, в частности аорты. Это означает,

что мы можем повлиять на явление, которое известно как преждевременное сосудистое старение, характерное для больных гипертонией, особенно в сочетании с нарушениями липидного и углеводного обмена. Биологический возраст таких пациентов превосходит паспортный, обуславливая высокую предрасположенность к осложнениям.

Сегодня перспективными в стратегии борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями представляются гипотензивные препараты и статины. Возможность получить их в виде фиксированной комбинации интригует и вдохновляет.

– **Каким пациентам в первую очередь может быть рекомендован препарат Эквамер?**

– Стратегически препарат Эквамер может быть предназначен для эффективной первичной медикаментозной профилактики осложнений АГ. Его главное предназначение – предупреждать развитие инфарктов, инсультов у пациентов с гипертонией высокого и очень высокого риска, которая, кстати, нередко имеет место у лиц среднего возраста, то есть у трудоспособного населения.

Мне часто задают вопрос: можно ли использовать препарат в рамках вторичной профилактики? Можно, но главная идея – ранняя оптимальная терапия. Результаты эпидемиологических и экономических исследований свидетельствуют о том, что гипертония – состояние, которое дешевле лечить, чем не лечить. Иными словами, чем раньше начато лечение, до развития тяжелых осложнений, тем весомее конечная выгода для пациента и общества в целом.

Таким образом, главная идея – первичная профилактика у пациентов высокого риска. Очень важно понимать, что даже легкая гипертония, без осложнений, может быть гипертонией высокого риска.

– **Будет ли Эквамер востребован у полиморбидных пациентов,**

**страдающих наряду с гипертонией, например, сахарным диабетом?**

– Несомненно, поскольку, во-первых, сахарный диабет – это диагноз, который зачастую предусматривает назначение статинов, а во-вторых, пациенты с сахарным диабетом от снижения артериального давления получают максимальную пользу в виде улучшения продолжительности жизни. Основную угрозу для пациентов с сахарным диабетом представляют макрососудистые осложнения, которые проявляются в виде инфарктов и инсультов. И мы можем реально предупредить развитие подобных осложнений, применяя средства для снижения риска их развития. Крайне важно и то, что тройная комбинация нового типа, заключенная в препарате Эквамер, безупречна с точки зрения влияния на метаболизм. Следовательно, препарат Эквамер можно будет назначать в случае длительной терапии у больных гипертонией с метаболическим синдромом, особенно с сахарным диабетом.

– **Какие фармакотерапевтические подходы представляются Вам наиболее перспективными в увеличении частоты контролируемой АГ?**

– Мы должны четко понимать, что прогресс в лечении гипертонии заключается не в создании принципиально новых классов препаратов, а в оптимальном использовании тех лекарственных средств, которые имеются в нашем арсенале, тех, которые способствуют приверженности пациентов длительному лечению. Именно поэтому новая тройная фиксированная комбинация с современными компонентами из антагонистов кальция, класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов – Эквамер представляется одной из наиболее интересных инноваций с высокой практической значимостью для лечения гипертонии. ☺

## Компания Bayer расширяет исследовательскую программу применения Ксарелто® для профилактики и лечения жизнеугрожающих тромбоемболических осложнений у больных раком

*Bayer HealthCare и ее партнер по развитию Janssen Pharmaceuticals, Inc. объявили 16 июня 2015 г. о начале программы клинических исследований CALLISTO, направленной на изучение потенциальной пользы перорального ингибитора Ха-фактора Ксарелто® (ривароксабана) для профилактики и лечения тромбоемболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен у пациентов с различными типами рака.*

У пациентов с активным раком риск венозной тромбоемболии (ВТЭ) в четыре – семь раз выше, чем у лиц того же возраста без рака<sup>1</sup>. Химиотерапия повышает этот риск до 6,5 раза<sup>2</sup>. Несмотря на это, клинические руководства (American College of Chest Physicians (ACCP), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN))<sup>3</sup> не рекомендуют рутинное проведение профилактики ВТЭ у большинства амбулаторных больных раком. Что касается применения антикоагулянтной терапии для лечения и вторичной профилактики ВТЭ, существующие рекомендации основаны на данных нескольких небольших клинических исследований<sup>4</sup>.

«На сегодняшний день недостаточно информации и руководств по рутинному применению антикоагулянтов для длительного лечения и профилактики тромбоемболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен у больных раком, несмотря на то, что тромбозы являются основной причиной смерти у данных пациентов, помимо самого онкологического процесса, – заявил профессор Ги МЕЙЕР (Университет Париж Декарт, Европейский госпиталь им. Жоржа Помпиду), один из научных руководителей программы CALLISTO. – Я настроен оптимистично. На мой взгляд, результаты программы CALLISTO предоставят важную клиническую информацию, что впоследствии позволит снизить риск развития тромбоемболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен».

Программа CALLISTO представляет собой реализацию ряда проспективных клинических исследовательских проектов, направленных на получение новых данных в области лечения и профилактики рак-ассоциированного тромбоза. Программа будет состоять из девяти проектов, включающих как клинические, так и регистровые исследования с участием свыше 4000 пациентов из разных стран. CALLISTO затрагивает три ключевых направления:

- профилактику ВТЭ. Оценка применения ривароксабана в сравнении с плацебо для профилактики тромбоемболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен у пациентов с высоким риском тромбообразования, получающих химиотерапию по поводу различных форм рака;
- лечение и вторичную профилактику ВТЭ. Пять проектов (три клинических и два регистровых исследования) будут посвящены применению ривароксабана для лечения и вторичной профилактики тромбоемболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен у пациентов с активной формой рака<sup>5</sup>;
- важные клинические аспекты. Три дополнительных исследования будут сфокусированы на важных клинических аспектах, таких как получение дополнительных сведений о применении ривароксабана у больных раком, получающих стандартную противоопухолевую терапию (например, химиотерапию). Кроме того, будет определена стратегия «антикоагулянтного моста» между ривароксабаном и низкомолекулярным гепарином в случаях, когда рвота, вызванная химиотерапией, затрудняет проведение пероральной терапии.

«Программа CALLISTO является важным этапом для Bayer в работе по реализации медицинских потребностей с использованием нашего опыта как в онкологии, так и в лечении тромбозов, – отметил д-р Майкл ДЕВОЙ, член исполнительного комитета Bayer HealthCare, глава медицинского отдела Bayer HealthCare. – Программа CALLISTO будет основываться на существующих клинических данных о применении ривароксабана в области профилактики и лечения потенциально смертельных тромбозов в широком спектре показаний у различных групп пациентов». Программа клинических исследований CALLISTO дополнит общую исследовательскую программу ривароксабана, которая к моменту завершения CALLISTO скорее всего будет включать свыше 275 000 пациентов. ➤

*Источник: пресс-релиз компании Bayer*

<sup>1</sup> Linkins L.A. Management of venous thromboembolism in patients with cancer: role of dalteparin // Vasc. Health. Risk Manag. 2008. Vol. 4. № 2. P. 279–287.

<sup>2</sup> Lee A.Y., Levine M.N. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes // Circulation. 2003. Vol. 107. № 23. Suppl. 1. P. 17–21.

<sup>3</sup> Connors J.M. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 26. P. 2515–2519.

<sup>4</sup> www.instituteforquality.org/venous-thromboembolism-prophylaxis-and-treatment-patients-cancer-american-society-clinical-oncology.

<sup>5</sup> Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 2. P. 146–153.



# Высокая эффективность небиволола и улучшение качества жизни пациентов

А.С. Аксельрод

Адрес для переписки: Анна Сергеевна Аксельрод, 7402898@mail.ru

*В статье проанализированы результаты исследований гипотензивной эффективности небиволола. Показано, что на фоне применения препарата снижаются систолическое и диастолическое давление, уровни холестерина и липопротеинов низкой плотности. Небиволол не оказывает негативного влияния на липидный и углеводный обмен, в силу чего является препаратом выбора у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом. Хороший гипотензивный эффект небиволола рассмотрен на конкретном примере пациента со значимым поражением коронарных артерий, страдающего стенокардией напряжения 2-го функционального класса, гипертонической болезнью с подъемами артериального давления до 190/100 мм рт. ст. и желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Смена ранее неэффективной антигипертензивной, антиаритмической и антиангинальной терапии на небиволол позволила достичь стабилизации состояния больного перед стентированием. Расширение режима двигательной активности после стентирования привело к необходимости увеличения дозы небиволола и позволило достичь оптимального гипотензивного эффекта в течение последующих пяти лет наблюдения.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инсульт, гипотензивная терапия, бета-адреноблокаторы, небиволол

следований, в частности LIFE и ASCOT. Результаты этих исследований продемонстрировали, что в отношении влияния на прогноз течения артериальной гипертензии (АГ) гипотензивная терапия ателололом менее эффективна, чем терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами кальциевых каналов и блокаторами ангиотензиновых рецепторов [1, 2]. На основании этих данных из Британских национальных рекомендаций по лечению АГ 2006 г. были исключены бета-адреноблокаторы как гипотензивные препараты первого ряда.

Очевидно, что различные поколения бета-адреноблокаторов по-разному влияют на течение АГ [3–6]. Как показали результаты исследования L.H. Lindholm и соавт. [7], в отношении снижения риска инсульта ателолол значительно уступает антигипертензивным препаратам других групп. В то же время согласно метаанализу 22 рандомизированных исследований, проведенному S. Bangalore и соавт., при использовании бета-адреноблокаторов в качестве гипотензивных средств отмечалось уменьшение риска всех сердечно-сосудистых событий пропорционально снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) [8].

**В** кардиологической практике бета-адреноблокаторы остаются одними из наиболее эффективных препаратов для пациентов, у которых патогенетически значимым механизмом

является симпатoadреналовая активация.

Изучению возможностей гипотензивной терапии бета-адреноблокаторами посвящен ряд крупных многоцентровых ис-



Побочные эффекты бета-адреноблокаторов первых поколений, к которым относится атенолол, также существенно суживают рамки их использования в качестве гипотензивных препаратов. Именно неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен (повышение уровня глюкозы и липидов крови) ограничило применение бета-адреноблокаторов в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии 2007 г. [9]. Причем отдельно в рекомендациях оговорена нерациональность комбинации бета-адреноблокаторов с тиазидными диуретиками у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Однако в редакции указанных рекомендаций [10], представленной на конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии в июне 2013 г., были особо выделены бета-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами: целипролол, карведилол и небиволол. На основании этого с 2013 г. небиволол как метаболически нейтральный кардиоселективный бета-1-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами и минимальным влиянием на бронхиальную проводимость включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии. Таким образом, небиволол сохранил статус особого бета-адреноблокатора и по праву остался одним из наиболее часто используемых гипотензивных и антиангинальных препаратов. Высокий гипотензивный, антиангинальный и в ряде случаев хороший антиаритмический эффекты обусловлены прежде всего конкурентным избирательным блокированием бета-1-адренорецепторов при минимальном влиянии на альфа- и бета-2-адренорецепторы. При селективной блокаде рецепторы становятся недоступными для катехоламинов и тем самым достигаются отрицательные хронотропный, инотропный, дромотропный и батмотропный эффекты [5, 6].

Как показывает опыт, уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет брадикардии и снижения сократимости приводит к сокращению частоты и тяжести приступов стенокардии, а также росту толерантности к физической нагрузке. Подавление патологического автоматизма способствует достижению хорошего антиаритмического эффекта, который наиболее отчетливо выражен у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне ишемической кардиопатии.

### **Гипотензивная эффективность небиволола**

Одним из ценных эффектов небиволола (препарат Небилет) является модулирование высвобождения эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO) за счет индукции экспрессии NO-синтазы [11–16]. Этот продуцируемый эндотелием гиперполяризующий фактор способствует открытию калиевых каналов, активации  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы и развитию гиперполяризации гладкомышечных клеток сосуда. В результате его продукции уменьшается поступление ионов кальция через кальциевые каналы и увеличивается их поступление в саркоплазматический ретикулум, а также усиливается выведение кальция из клетки. Именно эта биохимическая цепочка обеспечивает эффект вазодилатации. Таким образом, модулирование высвобождения NO способствует как гипотензивному, так и антиангинальному эффекту. Согласно экспериментальным данным, полученным на животных, препарат высоко эффективен в предотвращении сердечно-сосудистых событий [17].

Важным свойством препарата является отсутствие отрицательного влияния небиволола на углеводный и липидный обмен. Доказано, что у пациентов с АГ и нарушением толерантности к глюкозе не снижается чувствительность к инсулину [18–20], что связано с отсутствием стимуляции альфа-адренорецепторов, вызывающих артериолоспазм и инсулинорезистентность. Следовательно, небиволол является препаратом выбора

у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом.

Исходя из благоприятного влияния препарата на углеводный обмен, интерес представляют данные о его использовании у больных с сахарным диабетом. В постмаркетинговом исследовании L.M. van Bortel и соавт. участвовали 510 пациентов с АГ и сахарным диабетом, которым назначали небиволол в течение шести месяцев. Показано, что на фоне применения препарата достоверно снижалось систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). При анализе биохимических показателей отмечалось достоверное снижение уровней глюкозы крови, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Значимой динамики уровней липопротеинов высокой плотности и триглицеридов не выявлено [21, 22]. Аналогичные результаты получены в исследовании A.C. Schmidt, в котором также оценивали гипотензивную эффективность небиволола у 2838 пациентов с АГ и сахарным диабетом. Монотерапия небивололом в дозе 5 мг/сут была эффективна у 85% пациентов, что позволило достичь достоверного снижения систолического и диастолического АД, уровней общего холестерина и ЛПНП, микроальбуминурии и гликозилированного гемоглобина [23].

В кардиологической практике актуальны и результаты метаанализа трех крупных плацебоконтролируемых исследований эффективности небиволола у лиц с нормальной и избыточной массой тела [24]. Достоверное снижение диастолического АД было достигнуто при использовании небиволола в дозе не менее 2,5 мг/сут независимо от массы тела пациентов. При этом достоверное снижение систолического АД отмечалось у лиц с нормальной массой тела на фоне применения небиволола в дозе не менее 5 мг/сут, а у больных с избыточной массой тела – не менее 2,5 мг/сут. Неблагоприятные метаболические эффекты небиволола не зарегистрированы ни в одной из исследуемых групп.



В рандомизированном исследовании N. Çağlar и соавт. сравнивали влияние рамиприла и небиволола на гипертрофию миокарда левого желудочка у больных АГ. Пациентам назначали рамиприл 2,5 мг/сут или небиволол 5 мг/сут. При этом для достижения оптимального уровня АД большинство пациентов получали также тиазидные диуретики. Продолжительность терапии составила 39 недель, причем в конце периода наблюдения уровень АД у больных, получавших рамиприл и небиволол, достоверно не различался. В обеих группах было достигнуто уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, однако у пациентов, принимавших небиволол, оно было выше [25]. Другие исследования [26, 27] также демонстрируют схожие результаты.

Рассматривая фармакокинетический профиль небиволола, нельзя не отметить его высокую биодоступность. Длительный (12–19 часов) период полувыведения препарата обеспечивает возможность однократного приема в сутки и длительную антигипертензивную эффективность.

Как правило, для достижения гипотензивного эффекта достаточно дозы 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. На сегодняшний день проведено множество исследований, посвященных определению оптимальной дозы. Результаты исследований продемонстрировали хорошую переносимость небиволола, которую традиционно связывают с его вазодилатирующими свойствами [28–30].

Как показал анализ результатов трех плацебоконтролируемых исследований с участием свыше 1800 пациентов с АГ, терапия небивололом привела к снижению систолического АД на 12,4 мм рт. ст., диастолического – на 11,1 мм рт. ст. При этом самым частым (7,3%) побочным эффектом была головная боль [30].

Интересны и результаты исследования приверженности лечению небивололом. Среди 173 200 больных, получавших бета-адреноблокаторы, через 30 дней терапии низкая приверженность лечению

составила около 8% и была достоверно более низкой, чем у пациентов, принимавших метопролол, карведилол и атенолол. Высокая приверженность лечению была самой высокой среди пациентов, получавших небиволол. Авторы исследования сделали вывод, что высокая приверженность терапии связана с высокой эффективностью и хорошей переносимостью препарата [29].

Особый интерес представляют результаты исследования M.P. Hermans, полученные при анализе лечения 1468 больных с АГ, которым небиволол назначали как в виде монотерапии, так и как компонент комбинированной терапии. Помимо хорошего гипотензивного эффекта применение небиволола при всех вариантах терапии приводило к улучшению качества жизни больных, что было связано с хорошей переносимостью препарата [28].

### Клинический случай

Сегодня любой практикующий кардиолог может представить множество клинических случаев длительного применения небиволола. Одним из наиболее показательных клинических наблюдений хорошего эффекта небиволола является случай пациента Б., 74 лет, госпитализированного в клинику кардиологии УКБ № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на давящие боли в области сердца при ходьбе, а также частые (через день) подъемы АД до 190/100 мм рт. ст. на фоне психоэмоционального напряжения. Подъемы АД у пациента отмечались в течение последних пяти лет. Он принимал гипотензивные препараты с хорошим эффектом, но в течение последнего года часто менял препараты и значительно увеличивал их дозу. Боли в области сердца возникали в течение последних трех месяцев.

Лабораторные методы исследования не выявили значимых отклонений от референсных значений. При проведении трансторакальной эхокардиографии не обнару-

жено значимой клапанной патологии, а также нарушений локальной и глобальной сократимости; выявлена умеренная гипертрофия левого желудочка.

Суточное мониторирование АД продемонстрировало явную необходимость замены гипотензивной терапии: средние значения АД в течение суток составили 145 и 93 мм рт. ст., средняя ЧСС – 85 в минуту. Степень снижения систолического (9%) и диастолического (8%) АД в ночные часы недостаточная. В дневные часы выявлено 47% повышенных значений АД. Максимальные значения АД в дневное время составили 186 и 95 мм рт. ст., в ночное – 148 и 93 мм рт. ст.

Во время суточной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) выявлена выраженная тенденция к синусовой тахикардии (средняя ЧСС – 84 в минуту), частая (более 3000 за сутки) полиморфная одиночная желудочковая экстрасистолия с периодами би- и тригеминии, десять желудочковых куплетов. Частые пометки пациента в дневнике «ходьба» и «стресс» соответствовали периодам устойчивой горизонтальной депрессии сегмента ST до 1,5 мм в мониторном отведении II и периодам желудочковой бигеминии.

Во время нагрузочного тредмил-теста при достижении ЧСС выше 100 в минуту зарегистрирована устойчивая нарастающая горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V4–6 до 2 мм, сопровождавшаяся интенсивными давящими болями в области сердца и индуцированной желудочковой бигеминией.

Пациенту проведена коронароангиография, выявлен 80%-ный стеноз правой коронарной артерии (ПКА) и 70%-ный стеноз ветви тупого края (ВТК). Было принято решение об имплантации стентов в обе стенозированные артерии. Однако из-за нежелания пациента проводить реваскуляризацию мы имели возможность наблюдать динамику АД, ангинозных приступов и желудочковой экстрасистолии на фоне приема небиволола



5 мг/сут, Тромбо АСС 100 мг/сут и розувастатина 20 мг/сут в течение двух месяцев.

Со слов пациента, в течение всего периода наблюдения на фоне терапии небивололом субъективно отмечалась выраженная положительная динамика: ангинозные боли стали менее интенсивными, возникали не чаще одного раза в неделю при очень интенсивной и/или длительной ходьбе. Во время амбулаторной суточной регистрации ЭКГ в привычном активном режиме средняя ЧСС составила 58 ударов в минуту, минимальная – 49 в минуту. Зарегистрирована легкая тенденция к замедлению атриовентрикулярной проводимости в ночные часы (PQ до 190 мс). Всего на фоне терапии небивололом отмечено 117 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол без эпизодов аллоритмии. Периодов депрессии сегмента ST не выявлено.

Повторный нагрузочный тест на фоне приема небиволола проводили по прежнему про-

токолу (Mod Bruce). Результат теста также был положительным и сопровождался давящими болями в области сердца, однако и депрессия сегмента ST в тех же отведениях, и ангинозный приступ возникли позже и были менее выраженными. В связи с регистрацией ишемической динамики ЭКГ и развитием ангинозного приступа во время нагрузочного теста пациент дал согласие на проведение стентирования. Проведена имплантация стентов в ПКА и ВТК. Пациент был выписан из стационара с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения 2-го функционального класса. Состояние после имплантации стентов Cypher в ПКА и ВТК. Нарушения сердечного ритма: одиночная желудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь стадии II, 3-й степени повышения, очень высокого риска. Гиперхолестеринемия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии».

Наблюдение пациента Б. продолжается в течение последних пяти лет. В течение месяца после реваскуляризации нам удалось снизить дозу небиволола до 2,5 мг/сут. Во время контрольных суточных регистраций ЭКГ значимых нарушений сердечного ритма не установлено. При контрольных нагрузочных тестированиях (один раз в шесть месяцев) ишемической динамики ЭКГ не выявляется, ангинозные боли не рецидивируют. Согласно результатам самостоятельных регулярных измерений и контрольных суточных мониторингов АД, в настоящее время достигнут хороший гипотензивный эффект небиволола. Пациент отмечает редкие (не чаще одного раза в месяц) подъемы АД до 160/100 мм рт. ст., как правило связанные с выраженным психоэмоциональным напряжением. ☺

Статья опубликована при поддержке компании «Берлин-Хеми / А. Менарини»

## Литература

1. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9311. P. 995–1003.
2. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.
3. Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet*. 2003. Vol. 362. № 9395. P. 1527–1535.
4. Yilmaz M.B., Erdem A., Yalta K. et al. Impact of beta-blockers on sleep in patients with mild hypertension: a randomized trial between nebivolol and metoprolol // *Adv. Ther.* 2008. Vol. 25. № 9. P. 871–883.
5. Селюк М.Н. Небилет – вазодилатирующий бета-блокатор с принципиально новыми клиническими возможностями (обзор новых публикаций) // *Новости медицины и фармации*. 2008. № 17 (257).
6. Минушкина Л.О. Есть ли место бета-адреноблокаторам в лечении больных с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском? // *Трудный пациент*. 2013. Т. 11. № 7. С. 10–15.
7. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9496. P. 1545–1553.
8. Bangalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. № 13. P. 1062–1072.
9. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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.* 2007. Vol. 25. № 6. P. 1105–1187.
10. 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) // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.
11. De Nigris F., Mancini F.P., Balestrieri M.L. et al. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits // *Nitric Oxide*. 2008. Vol. 19. № 1. P. 57–63.
12. Feng M.G., Prieto M.C., Navar L.G. Nebivolol-induced vasodilation of renal afferent arterioles involves  $\beta_3$ -adrenergic receptor and nitric oxide synthase activation // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012. Vol. 303. № 5. P. F775–782.



13. Galderisi M., D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action // *Drugs*. 2008. Vol. 68. № 5. P. 579–590.
14. Georgescu A., Popov D., Dragan E. et al. Protective effects of nebivolol and reversal of endothelial dysfunction in diabetes associated with hypertension // *Eur. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 570. № 1–3. P. 149–158.
15. Korkmaz H., Karaca I., Koç M. et al. Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension // *Endothelium*. 2008. Vol. 15. № 3. P. 149–155.
16. Simova I.I., Todorova-Konstantinova R.R., Denchev S.V. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients // *Exp. Clin. Cardiol.* 2009. Vol. 14. № 4. P. 45–49.
17. Piriou N., Audigane L., Tran Quang T. et al. Differential effects of nebivolol and bisoprolol in early treatment of acute myocardial infarction in rats // [spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevid=24&fp=4353](http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevid=24&fp=4353).
18. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A., Brown N.J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome // *Hypertension*. 2012. Vol. 59. № 4. P. 893–898.
19. Deedwania P., Shea J., Chen W., Brener L. Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2013. Vol. 15. № 4. P. 270–278.
20. Grassi G. Insulin resistance and sympathetic overdrive in cardiovascular disease // [www.escardio.org/Guidelines-&Education/Journals-and-publications/ESC-journals-family/E-journal-of-Cardiology-Practice/Volume-6/Insulin-resistance-and-sympathetic-overdrive-in-cardiovascular-disease](http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Journals-and-publications/ESC-journals-family/E-journal-of-Cardiology-Practice/Volume-6/Insulin-resistance-and-sympathetic-overdrive-in-cardiovascular-disease).
21. Van Bortel L.M., Fici F., Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2008. Vol. 8. № 1. P. 35–44.
22. Van Bortel L.M. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 14. № 9. P. 749–758.
23. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study // *Clin. Drug Investig.* 2007. Vol. 27. № 12. P. 841–849.
24. Manrique C., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2009. Vol. 11. № 6. P. 309–315.
25. Çağlar N., Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. № 12. P. 1359–1368.
26. Kampus P., Serg M., Kals J. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness // *Hypertension*. 2011. Vol. 57. № 6. P. 1122–1128.
27. Tran Quang T., Rozec B., Audigane L., Gauthier C. Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 156. № 4. P. 601–608.
28. Hermans M.P., de Coster O., Seidel L. et al. Quality of life and efficacy of nebivolol in an open-label study in hypertensive patients. the QoLaN study // *Blood Press. Suppl.* 2009. Vol. 1. P. 5–14.
29. Signorovitch J.E., Samuelson T.M., Ramakrishnan K. et al. Persistence with nebivolol in the treatment of hypertension: a retrospective claims analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 591–599.
30. Weiss R.J., Saunders E., Greathouse M. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage I-II hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled monotherapy trials // *Clin. Ther.* 2011. Vol. 33. № 9. P. 1150–1161.

### High Efficacy of Nebivolol and Improvement of Quality of Life of Patients

A.S. Akselrod

*First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov*

Contact person: Anna Sergeyevna Akselrod, 7402898@mail.ru

*Here we analyzed the results of the studies assessing anti-hypertensive efficacy of nebivolol. It was demonstrated that systolic and diastolic pressure, level of cholesterol and low density lipoproteins were lowered during administration of the drug. In addition, it exhibited no negative effects on lipid and carbohydrate turnover that determines it as a drug of choice in patients with arterial hypertension accompanied with metabolic syndrome, obesity, and diabetes mellitus. A good anti-hypertensive effect induced by nebivolol was discussed in clinical case describing a patient with a marked injury of coronary arteries suffering from effort angina class II, hypertensive disease accompanied by rise of arterial pressure up to 190/100 mm Hg as well as ventricular cardiac arrhythmia. A switch from a previously ineffective anti-hypertensive, anti-arrhythmic and antianginal therapy towards nebivolol allowed to stabilize patient's condition prior to performing stenting. By extending motor mode after stenting, it resulted in necessity to increase a dose of the applied nebivolol and allowed to reach an optimal anti-hypertensive effect within the consequent five-year follow-up period.*

**Key words:** arterial hypertension, stroke, antihypertensive therapy, beta-adrenoblockers, nebivolol



# ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции и образовательного семинара «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» с международным участием

Конференция состоится 22–24 октября 2015 г.  
по адресу: г. Санкт-Петербург, Московский просп., 97А,  
отель «Холидей ИНН Московские Ворота» (ст. м. «Московские Ворота»)  
Начало заседаний: 22 октября 2015 г. в 10.00.

## Организаторы

- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Санкт-Петербургское кардиологическое научное общество им. Г.Ф. Ланга
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Правительства Ленинградской области

## Основные темы

- Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена
- Острые и хронические формы ИБС: выбор лечебной стратегии
- Некоронарогенные заболевания миокарда
- Современные подходы к лечению сердечной недостаточности
- Актуальные вопросы антитромботической терапии в кардиологии
- Неотложная кардиология
- Проблемы и вопросы, связанные с медикаментозным лечением нарушений сердечного ритма
- Внезапная сердечная смерть: первичная и вторичная профилактика
- Лечение неотложных состояний в кардиологии
- Оптимальная медикаментозная терапия ХСН
- Актуальные вопросы клинической фармакологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

## Научный комитет

Проф. А.В. Ардашев (Москва)  
Проф. Г.П. Арутюнов (Москва)  
Проф. А.М. Ахмеджанов (Москва)  
Проф. Л.Л. Берштейн (Санкт-Петербург)  
Проф. С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)  
Доц. Т.Д. Бутаев (Санкт-Петербург)  
Проф. Т.Н. Вавилова (Санкт-Петербург)  
Проф. Ю.Н. Гришкин (Санкт-Петербург)  
Проф. В.С. Гуревич (Санкт-Петербург)

Проф. Д.В. Дупляков (Самара)  
Проф. Н.В. Захарова (Санкт-Петербург)  
Проф. Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург)  
Проф. О.Ю. Кузнецова (Санкт-Петербург)  
Проф. Т.И. Макеева (Санкт-Петербург)  
Акад. РАН В.И. Мазуров (Санкт-Петербург)  
Проф. В.С. Никифоров (Санкт-Петербург)  
Проф. В.И. Новиков (Санкт-Петербург)  
Проф. Н.В. Новикова (Москва)  
Доц. Т.Н. Новикова (Санкт-Петербург)

Проф. А.В. Панов (Санкт-Петербург)  
Проф. В.В. Руксин (Санкт-Петербург)  
Проф. С.А. Сайганов (Санкт-Петербург)  
Проф. В.И. Симаненков (Санкт-Петербург)  
Доц. Г.Б. Смирнов (Санкт-Петербург)  
Проф. В.К. Сухов (Санкт-Петербург)  
Проф. В.В. Тыренко (Санкт-Петербург)  
Проф. О.Г. Хурцилава (Санкт-Петербург)  
Проф. N. Reifart (Франкфурт, Германия)

В работе конференции ожидается участие свыше 300 кардиологов, терапевтов, анестезиологов-реаниматологов  
Докладчики и лекторы – ведущие кардиологи Санкт-Петербурга, России и стран СНГ  
Во время конференции будет проведена выставка ведущих фармацевтических фирм,  
а также выставка образцов медицинского оборудования

Заявки на выступление с докладом в рамках научной программы направлять по адресу: [L\\_BERSTEIN@yahoo.com](mailto:L_BERSTEIN@yahoo.com)  
Обсуждаемые на конференции темы ориентированы на кардиологов, терапевтов, врачей общей практики,  
анестезиологов-реаниматологов и врачей скорой помощи  
По окончании конференции участникам будут выданы сертификаты

Подробную информацию о программе и порядке оформления на участие можно получить,  
позвонив по тел. +7 (812) 322 10 06, +7 921 948 40 93; факс: +7 (812) 710 75 10

# Базовая терапия блокатором рецепторов ангиотензина II и доказательная база валсартана в определении границ ее применения

С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина

Адрес для переписки: Сергей Руджерович Гиляревский, [sgilarevsky@rambler.ru](mailto:sgilarevsky@rambler.ru)

*Формирование потребности в использовании систематизированных доказательных данных при определении оптимальной тактики становится необходимым условием эффективного и безопасного лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.*

*По мере накопления доказательной информации отношение к полученным несколько лет назад данным об эффективности или неэффективности какого-либо препарата может меняться.*

*Появление новой доказательной информации позволяет иначе взглянуть на полученные ранее результаты клинических исследований – либо повысить их значимость, либо уменьшить.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ангиотензинпревращающий фермент, блокатор рецепторов ангиотензина II, валсартан

Место любого лекарственного средства, влияющего на ренин-ангиотензиновую систему, в профилактике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и лечении пациентов с артериальной гипертонией (АГ), а также хронической сердечной недостаточностью (ХСН) определяется его «доказательной историей». Следует отметить, что поиск места блокато-

ров рецепторов ангиотензина II (АТII) в лечении и профилактике ССЗ был не таким простым, как представлялось вначале. В любом случае имеющиеся на сегодняшний день данные о клинических эффектах блокаторов рецепторов АТII получены при проведении более или менее крупных хорошо организованных рандомизированных клинических исследований (РКИ) валсартана.

Валсартан является мощным не-пептидным производным тетразола и селективно подавляет активность рецепторов АТII [1]. Валсартан относится к липофильным лекарственным средствам, растворим в нейтральной среде, характеризуется низкой проницаемостью и высокой растворимостью. Препарат быстро абсорбируется при пероральном применении, имеет ограниченный объем распределения, интенсивно связывается с белками крови. Он существенно не метаболизируется и в основном выводится через почки.

В ходе РКИ валсартана предполагалось получить ответы на следующие вопросы:

- как влияет добавление блокатора рецепторов АТII валсартана к стандартной терапии на частоту развития неблагоприятных исходов в отдаленные сроки наблюдения (исследование ValHeFT, 2001 г. [2]);
- насколько эффективна монотерапия блокатором рецепторов АТII валсартаном по сравнению с монотерапией ингибитором ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ) каптоприлом, а также комбинированная терапия этими препаратами при остром инфаркте миокарда (ИМ), осложненном сердечной недостаточностью (СН) и/или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (исследование VALLIANT [3]);

- насколько применение блокатора рецепторов АП II валсартана эффективнее, чем использование дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина, в снижении риска развития ССЗ, а также смертности от этих заболеваний (исследование VALUE, 2004 г. [4]);
- способствует ли добавление блокатора рецепторов АП II валсартана к стандартной терапии снижению частоты развития рецидива фибрилляции предсердий (ФП) у больных с ФП в анамнезе (GISSI-AF, 2009 г. [5]);
- приводит ли прием блокатора рецепторов АП II валсартана в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни к снижению риска развития сахарного диабета (СД) и осложнений ССЗ у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТТ) и установленным диагнозом ССЗ или факторами риска (ФР) развития ССЗ (исследование NAVIGATOR, 2010 г. [6])?

Остановимся на этих этапах «доказательной истории» валсартана, свидетельствующей о его эффективности и определяющей его место в лечении и профилактике осложнений ССЗ.

### Исследования ValHeFT, VALLIANT, VALUE, GISSI-AF, NAVIGATOR

*Влияние добавления валсартана к стандартной терапии на частоту развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отдаленные сроки наблюдения.* Цель международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ValHeFT [2] состояла в проверке гипотезы о том, что прием блокатора рецепторов АП II валсартана в до-

полнение к стандартной терапии, оптимальной по мнению лечащего врача, приводит к дальнейшему снижению частоты развития осложнений и смертности пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (менее 40%). Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 23 месяца.

В исследовании участвовали 5010 пациентов обоего пола в возрасте 18 лет и старше с ХСН, у которых в течение не менее трех месяцев до включения в исследование в анамнезе были указания на СН и выявлялись клинические признаки СН. ХСН должна была относиться к II, III или IV функциональному классу (ФК) NYHA, а состояние больных – быть стабильным.

Участников исследования распределили на две группы – группу валсартана (n = 2511) и группу плацебо (n = 2499). Начальная доза валсартана или плацебо составляла 40 мг два раза в сутки. Впоследствии дозу удваивали каждые две недели до достижения дозы 160 мг два раза в сутки.

Эффективность терапии оценивали по основным показателям – общей смертности и комбинированному показателю общей смертности и частоты развития осложнений, которые включали остановку кровообращения с успешной реанимацией, госпитализацию по поводу утяжеления СН или внутривенное введение препаратов с положительным инотропным действием либо вазодилататоров в течение четырех часов в отсутствие госпитализации.

Согласно результатам исследования ValHeFT, средняя доза исследуемого препарата в группе валсартана составила 254 мг, в группе плацебо – 283 мг. Различия в общей смертности не достигли статистической значимости. Комбинированный показатель заболеваемости и смертности статистически значимо снизился на 13,2% в группе валсартана по сравнению с группой плацебо: неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель,

отмечались у 28,8 и 32,1% больных соответственно (относительный риск (ОР) 0,87; 97,5%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,97; снижение ОР 13,2%; снижение абсолютного риска 3,3%; ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) – 33; p = 0,009). Как правило, это было обусловлено снижением частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, которая в группе валсартана достигла 18,2%, а в группе плацебо – 13,8% (p < 0,001). Кроме того, применение валсартана по сравнению с использованием плацебо приводило к статистически значимому снижению ФК NYHA, увеличению ФВЛЖ, уменьшению выраженности симптомов СН и улучшению качества жизни (p < 0,01). Результаты вторичного анализа основного комбинированного показателя в подгруппах в зависимости от базовой терапии ингибитором АПФ и/или бета-блокатором свидетельствовали об эффективности валсартана у больных, не применявших препараты этих классов или использовавших препарат, относившийся лишь к одному из этих классов, но об ухудшении прогноза при использовании валсартана на фоне сочетанного приема ингибитора АПФ и бета-блокатора. Побочные эффекты, при которых требовалась отмена препарата, в группе валсартана и группе плацебо в целом отмечались у 9,9 и 7,2% больных соответственно (p < 0,001): головокружение – у 1,6 и 0,4% (p < 0,001), артериальная гипотония – у 1,3 и 0,8% (p = 0,124), нарушение функции почек – у 1,1 и 0,2% пациентов соответственно (p < 0,001).

Таким образом, результаты исследования ValHeFT продемонстрировали, что по сравнению с плацебо добавление валсартана к стандартной терапии у больных ХСН приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя общей смертности и частоты развития осложнений, а также к уменьшению выраженности клинических симптомов СН. Однако результаты ретроспективного анализа

свидетельствовали об увеличении смертности и частоты развития осложнений при добавлении валсартана к сочетанной базовой терапии ингибитором АПФ и бета-блокатором.

*Эффективность монотерапии валсартаном по сравнению с монотерапией каптоприлом, комбинированной терапией этими препаратами при остром инфаркте миокарда, осложнившимся сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка.* В ходе международного многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования VALLIANT [3] сравнивали эффективность монотерапии валсартаном, ингибитором АПФ каптоприлом, а также комбинированной терапии этими препаратами при остром ИМ, осложнившимся СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ.

В исследование были включены 14 808 пациентов в возрасте 18 лет и старше с острым ИМ, который возник в течение предшествующих 0,5–10 суток и сопровождался клиническими или рентгенологическими признаками СН, а также признаками дисфункции ЛЖ (ФВЛЖ 35% и более – по данным эхокардиографии или контрастной ангиографии и 40% и более – по данным радиоизотопной вентрикулографии). На момент рандомизации уровень систолического артериального давления (АД) должен был быть выше 100 мм рт. ст., а концентрация креатинина в крови – менее 221 мкмоль/л. Допускался прием большими ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов АТII в течение предшествующих 12 часов.

В ходе исследования больные получали валсартан (начальная доза 20 мг/сут; n = 4909), каптоприл (начальная доза 6,25 мг/сут; n = 4909) или оба препарата (в тех же начальных дозах; n = 4885). Дозы препаратов постепенно увеличивали в четыре этапа. За время начальной госпитализации стремились достичь целевых доз, предусмотренных третьим

этапом (валсартан 80 мг два раза в сутки; каптоприл 25 мг три раза в сутки; при комбинированной терапии валсартан 40 мг два раза в сутки и каптоприл 25 мг три раза в сутки). Во время посещения врача через три месяца после рандомизации по возможности осуществляли четвертый этап повышения доз (валсартан 160 мг два раза в сутки, каптоприл 50 мг три раза в сутки; при комбинированной терапии валсартан 80 мг два раза в сутки и каптоприл 50 мг три раза в сутки). В зависимости от клинического состояния больных исследователи могли по своему усмотрению увеличивать или уменьшать дозу исследуемых препаратов.

Эффективность терапии оценивали по основному показателю общей смертности, а также дополнительному комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ, частоты развития повторного ИМ и частоты госпитализаций по поводу СН. Кроме того, оценивали частоту развития побочных эффектов.

За время наблюдения в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла умерли 19,9, 19,3 и 19,5% больных соответственно (при сравнении групп валсартана и каптоприла отношение риска смерти составило 1 при 97,5% ДИ 0,90–1,11; p = 0,98, а при сравнении группы комбинированной терапии с группой каптоприла – 0,98 при 97,5% ДИ 0,89–1,09; p = 0,73). При анализе кривых Каплана – Мейера было установлено, что через год смертность в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла достигла 12,5, 12,3 и 13,3% соответственно.

Между группами не выявлено также различий по комбинированному показателю смертности от ССЗ, частоты развития повторного ИМ и частоты госпитализаций по поводу СН. При проведении заранее запланированного анализа в подгруппах существовали различия также отсутствовали (не выявлено повышения смертности от ССЗ или комбинированного показателя неблаго-

приятных клинических исходов при сочетанном использовании валсартана и каптоприла на фоне терапии бета-блокаторами).

При проведении дополнительного ретроспективного анализа частоты госпитализаций по поводу повторного ИМ или СН установлено, что в группе валсартана у 919 (18,7%) больных зафиксировано в общей сложности 1447 таких госпитализаций, в группе комбинированной терапии у 834 (17,1%) больных – 1297 госпитализаций, а в группе каптоприла у 945 (19,3%) – 1437 госпитализаций (p = 0,50 при сравнении доли больных и p = 0,51 при сравнении числа госпитализаций в группах валсартана и каптоприла; p = 0,005 при сравнении доли больных и p = 0,007 при сравнении числа госпитализаций в группе комбинированной терапии и группе каптоприла).

Поскольку эффективность валсартана (в виде монотерапии или в сочетании с каптоприлом) не превысила таковую монотерапии каптоприлом, был проведен заранее предусмотренный анализ данных, направленный на выявление равной эффективности исследуемых препаратов. Установлено, что применение валсартана снижало смертность не менее эффективно, чем использование каптоприла (p = 0,004 при анализе данных в зависимости от предписанного лечения и p = 0,002 при анализе данных в зависимости от реально полученного лечения).

Переносимость валсартана была очень хорошей. Доля больных, которые через год не принимали исследуемые препараты, в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла составила 13,3, 19 и 16,8% соответственно (p = 0,07 при сравнении групп валсартана и каптоприла, p = 0,007 при сравнении группы комбинированной терапии с группой каптоприла). У пациентов, которые спустя год продолжали принимать исследуемые препараты, их средние дозы оказались следующими: валсартан в виде монотерапии – 247 ± 105 мг/сут, валсартан

в сочетании с каптоприлом –  $116 \pm 53$  и  $107 \pm 53$  мг/сут соответственно, каптоприл в виде монотерапии –  $117 \pm 49$  мг/сут.

Хотя различия между группами по частоте развития побочных эффектов не достигли уровня статистической значимости, чаще побочные эффекты отмечались в группе комбинированной терапии, реже – в группе валсартана. Как показали результаты исследования VALLIANT, при остром ИМ, осложнившимся СН, систолической дисфункцией ЛЖ или их сочетанием, применение валсартана и каптоприла одинаково эффективно. Комбинированная терапия этими препаратами не увеличивала выживаемость и, как правило, сопровождалась развитием побочных эффектов.

*Сравнение эффективности валсартана с таковой дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина в снижении риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от этих заболеваний.* Целью международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования VALUE [4] стала проверка гипотезы о том, что при достижении одинакового уровня АД длительное применение валсартана по сравнению с амлодипином эффективнее снижает частоту развития заболеваний сердца и смертность от них. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,2 года.

В исследование были включены 15 313 больных в возрасте 50 лет и старше с леченой или нелеченой АГ, а также с заранее определенными ФР развития ССЗ или подтвержденными ССЗ. Критериями исключения стали стеноз почечных артерий, беременность, острый ИМ, выполнение чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) или коронарного шунтирования в течение предшествующих трех месяцев, клинически значимые клапанные пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих трех месяцев,

тяжелое заболевание печени, выраженная хроническая почечная недостаточность, застойная СН с необходимостью применения ингибиторов АПФ, применение бета-блокаторов по поводу сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ.

На первом этапе терапии больные принимали либо валсартан (80 мг один раз в сутки), либо амлодипин (5 мг один раз в сутки). Через четыре недели в зависимости от уровня АД доза валсартана повышалась до 160 мг один раз в сутки, амлодипина – до 10 мг один раз в сутки. На третьем и четвертом этапах терапии у всех больных был предусмотрен дополнительный прием гидрохлоротиазида (12,5 и 25 мг/сут соответственно). На пятом этапе по усмотрению врача допускалось дополнительное применение гипотензивных препаратов (кроме ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, блокаторов рецепторов АТII и диуретиков, за исключением гидрохлоротиазида). Единственным допустимым отклонением от этого протокола считалось применение петлевых диуретиков при нарушении функции почек или застойной СН. Цель гипотензивной терапии состояла в достижении АД менее 140/90 мм рт. ст.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития первого неблагоприятного клинического исхода (несмертельный ИМ, необходимость выполнения неотложных вмешательств для предотвращения развития ИМ, госпитализация по поводу СН, внезапная смерть от осложнений заболеваний сердца, смертельный ИМ, смерть во время выполнения ЧВКА или коронарного шунтирования либо после него, смерть от СН или смерть, связанная с подтвержденным при аутопсии ИМ), а также дополнительных показателей частоты развития смертельного и несмертельного ИМ, смертельной и несмертельной СН, смертельного и несмертельного инсульта, новых случаев СД. Кроме того, до конца исследо-

вания у всех больных регулярно определяли уровень АД в положении сидя.

В обеих группах средний период применения изучаемого препарата составил  $3,6 \pm 1,7$  года. Медиана суточной дозы валсартана – 151,7 мг (при межквартильном диапазоне (МКД) 83,2–158,5 мг), амлодипина – 8,5 мг (МКД 5–9,9 мг).

В конце исследования в группах валсартана и амлодипина систолическое АД снизилось на 15,2 и 17,3 мм рт. ст., диастолическое АД – на 8,2 и 9,9 мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,0001$ ). Целевой уровень систолического АД (менее 140 мм рт. ст.) в группах валсартана и амлодипина был достигнут у 58 и 64% больных, целевой уровень диастолического АД (менее 90 мм рт. ст.) – у 88 и 92%, целевой уровень систолического и диастолического АД (менее 140/90 мм рт. ст.) – у 56 и 62% пациентов соответственно. В группе валсартана по сравнению с группой амлодипина уровень как систолического, так и диастолического АД был выше на протяжении всего исследования. Разница в уровнях систолического/диастолического АД через один, два, три, четыре, шесть и 12 месяцев составила 4/2,1, 4,3/2,5, 3/2, 2,4/1,7, 2,1/1,6 и 2/1,5 мм рт. ст. соответственно, а затем до конца исследования стабилизировалась на уровне 1,5/1,3 мм рт. ст.

При анализе кривых Каплана – Мейера между группами валсартана и амлодипина не выявлено статистически значимых различий в основном комбинированном показателе неблагоприятных клинических исходов – 10,6 и 10,4% соответственно (ОР 1,04; 95% ДИ 0,94–1,15;  $p = 0,49$ ). Однако по сравнению с амлодипином на фоне применения валсартана отмечались более высокая частота развития смертельного и несмертельного ИМ (на 19%) – 4,8 и 4,1% больных соответственно (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02–1,38;  $p = 0,02$ ) и статистически значимое снижение частоты развития новых случаев СД – 13,1 и 16,4% соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86;  $p < 0,0001$ ). Кроме того,

в группе валсартана по сравнению с группой амлодипина отмечены статистически незначимое повышение частоты развития смертельного и несмертельного инсульта (ОР 1,15; 95% ДИ 0,98–1,35;  $p = 0,08$ ) и статистически незначимое снижение частоты развития СН (ОР 0,89; 95% ДИ 0,77–1,03;  $p = 0,12$ ). Статистически значимых различий в общей смертности и смертности от заболеваний сердца между группами не выявлено.

Следует отметить, что при анализе кривых Каплана – Мейера в течение первых шести месяцев терапии отмечалось преимущество амлодипина по сравнению с валсартаном по всем показателям. В этот период различие между группами по уровню АД было максимальным – 2,1 и 2 мм рт. ст. соответственно.

В целом оба препарата хорошо переносились больными. В группе амлодипина чаще, чем в группе валсартана, наблюдались такие побочные эффекты, как периферические отеки (32,9 и 14,9% соответственно;  $p < 0,0001$ ), гипокалиемия (6,2 и 3,5%;  $p < 0,0001$ ), отеки другой локализации (6,1 и 3,2% соответственно;  $p < 0,0001$ ). В группе валсартана по сравнению с группой амлодипина чаще отмечались головокружение (16,5 и 14,3% соответственно;  $p < 0,0001$ ), головная боль (14,4 и 12,5%;  $p < 0,0001$ ), повышенная утомляемость (9,7 и 8,9%;  $p = 0,075$ ), диарея (8,8 и 6,8%;  $p < 0,0001$ ), стенокардия (4,4 и 3,1%;  $p < 0,0001$ ), в том числе тяжелая (4,4 и 3,1% соответственно;  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, результаты исследования VALUE показали, что при сравнении эффективности длительного применения валсартана или амлодипина у больных с АГ и высоким риском развития ССЗ не выявлено статистически значимых различий в комбинированном показателе частоты развития неблагоприятных клинических исходов. Гипотензивный эффект, особенно начальный, оказался более выраженным на фоне приема амлодипина. Этим могут быть обусловлены некоторые различия в частоте

развития отдельных клинических исходов. Полученные данные еще раз подчеркнули важность быстрого достижения желаемого уровня АД при высоком риске развития ССЗ.

*Влияние добавления валсартана к стандартной терапии на частоту развития рецидива фибрилляции предсердий у больных с фибрилляцией предсердий в анамнезе.* В ходе проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GISSI-AF [5] проверяли гипотезу о том, что добавление валсартана к стандартной терапии приводит к снижению частоты развития рецидива ФП у больных с ФП в анамнезе. Продолжительность наблюдения за больными составила 12 месяцев.

В исследовании участвовали пациенты обоего пола в возрасте 40 лет и старше при наличии в анамнезе двух и более эпизодов ФП с клиническими проявлениями, которые были подтверждены с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) в течение предшествующих шести месяцев или при успешно выполненной по поводу ФП кардиоверсии (электрической или фармакологической) в период между 14-ми сутками и 48 часами до рандомизации. Для включения в исследование у больных в течение не менее двух суток до рандомизации должен был сохраняться синусовый ритм (СР). Кроме того, пациенты должны были удовлетворять хотя бы одному из следующих критериев: наличие СН или подтвержденной дисфункции ЛЖ в анамнезе (ФВЛЖ менее 40%), наличие в анамнезе АГ в течение не менее шести месяцев как при наличии гипертрофии ЛЖ, так и в ее отсутствие, СД 2-го типа, наличие в анамнезе перенесенного инсульта или заболевания периферических артерий, наличие в анамнезе ИБС, ФП в отсутствие осложненной ССЗ, но при дилатации левого предсердия. Критерии исключения: наличие других показаний к применению блокаторов рецепторов АП II, проти-

вопоказания к их применению, острый инфаркт миокарда, выполненная операция коронарного шунтирования и ЧВКА в течение предшествующих шести месяцев, клинически значимый клапанный порок сердца, нарушение функции щитовидной железы, планируемые катетерная абляция или имплантация электрокардиостимулятора или дефибриллятора. У всех больных должен был применяться стабильный режим терапии по поводу ФП и любого сопутствующего ССЗ в течение не менее одного месяца до включения в исследование. Допускалось продолжение использования ранее применявшихся по этому поводу лекарственных средств (включая ингибиторы АПФ, амиодарон и бета-блокаторы).

Пациентов распределили в группу валсартана и группу плацебо. Исследуемый препарат в начальной дозе 80 мг/сут принимали в течение двух недель, затем дозу увеличивали до 160 мг/сут. При посещении исследовательского центра через четыре недели после рандомизации дозу увеличивали до 320 мг/сут, после чего она уже не менялась до окончания исследования – спустя 52 недели после рандомизации. Доза исследуемого препарата должна была увеличиваться у всех больных, кроме тех, у которых уровень АД был менее 110/65 мм рт. ст. или развивались симптомы артериальной гипотонии. При непереносимости исследуемого препарата в дозе 160 мг/сут дозу уменьшали до 80 мг/сут, а затем пытались снова увеличить ее. Если в течение двух месяцев после включения в исследование больной не переносил исследуемый препарат в дозе не менее 160 мг/сут, прием препарата прекращали.

Эффективность терапии оценивали с помощью основных показателей – времени до развития первого рецидива ФП, доли больных, у которых в течение года развивалось более одного пароксизма ФП, а также дополнительных показателей, таких как общее число эпизодов ФП на одного больного, частота госпита-

лизаций по любой причине и по поводу осложнений ССЗ, комбинированный показатель общей смертности и частоты развития тромбоэмболических осложнений, число больных, у которых при каждом посещении исследовательского центра регистрировался СР, продолжительность первого рецидива ФП и частота ритма желудочков во время такого рецидива, показатели безопасности.

В исследовании участвовали 1442 пациента: 772 составили группу валсартана, 720 – группу плацебо. Группы статистически значимо не различались по исходным характеристикам, за исключением более высокой распространенности ИБС и заболевания периферических артерий в группе валсартана по сравнению с группой плацебо. В целом АГ, СД, СН и/или дисфункция ЛЖ в анамнезе отмечались у 85,4, 14,6 и 7,9% больных соответственно. В момент рандомизации амиодарон, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и антикоагулянты применяли 34,7, 5, 30,2 и 56,5% больных соответственно.

Через четыре недели после рандомизации целевая доза исследуемого препарата 320 мг/сут была достигнута у 83,1% пациентов из группы валсартана и у 85,2% больных из группы плацебо. До конца исследования частота применения такой дозы была сходной в обеих группах. Вследствие непереносимости препарата в дозе 160 мг прекратили его прием только по пять больных из каждой группы.

По данным оценки, проведенной с помощью метода наименьших квадратов, через восемь недель уровень систолического АД в группе валсартана снизился на  $3,91 \pm 0,60$  мм рт. ст., в группе плацебо – на  $1,07 \pm 0,60$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Снижение уровня систолического АД в конце исследования достигло  $4,13 \pm 0,63$  мм рт. ст. в группе валсартана и  $1,96 \pm 0,62$  мм рт. ст. в группе плацебо ( $p = 0,01$ ). Частота сердечных сокращений не изменилась как через восемь недель тера-

пии, так и в конце исследования. В целом медиана продолжительности наблюдения достигла 365 дней (МКД 359–372 дня). Анализ выживаемости включал данные обо всех больных, а анализ частоты развития первого рецидива ФП – о 95,5% пациентов. Более 80% записей ЭКГ были переданы по телефону.

Через год наблюдения рецидив ФП развился у 51,4% пациентов из группы валсартана и у 52,1% больных из группы плацебо (ОР 0,98; 96% ДИ 0,85–1,14;  $p = 0,83$ ). После учета всех исходных характеристик стандартизованное отношение риска существенно не изменилось – 0,97 (96% ДИ 0,83–1,14;  $p = 0,73$ ). В целом медиана продолжительности периода между рандомизацией и первым рецидивом ФП достигла 295 дней в группе валсартана и 271 день в группе плацебо. В группе валсартана и группе плацебо более одного эпизода ФП отмечалось у 26,9 и 27,9% больных соответственно (отношение шансов (ОШ) 0,95; 99% ДИ 0,70–1,29;  $p = 0,66$ ). После учета всех исходных характеристик различие между группами по этому показателю также не достигало статистической значимости (ОШ 0,89; 99% ДИ 0,64–1,23;  $p = 0,34$ ).

Результаты анализа данных о 1255 пациентах, у которых через 15 дней после включения в исследование сохранялся СР, также свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой валсартана и группой плацебо по частоте развития рецидива ФП – 47,7 и 48,4% больных соответственно (ОР 0,96; 96% ДИ 0,81–1,13;  $p = 0,59$ ). Аналогичные результаты были получены при проведении вторичного анализа данных о 1254 больных, у которых СР сохранялся через восемь недель после рандомизации, то есть к моменту предполагаемого достижения целевой дозы валсартана. Результаты свидетельствовали о развитии рецидива ФП у 42,7% пациентов из группы валсартана и у 44% больных из группы плацебо (ОР 0,96; 96% ДИ 0,80–1,14;  $p = 0,62$ ). Не отме-

чалось статистически значимых различий между группами ни по одному из дополнительных показателей, за исключением частоты развития тромбоэмболических осложнений, которые в группе валсартана и группе плацебо развивались у десяти и двух больных соответственно (ОР 5,06; 95% ДИ 1,11–23,11;  $p = 0,04$ ). Результаты анализа, выполненного с учетом всех развившихся эпизодов ФП, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами по показателю числа любых рецидивов ФП на одного больного.

В ходе запланированного анализа в подгруппах отношения рисков для показателя частоты развития ФП во всех случаях оказались сходными. Тенденция к снижению частоты развития рецидива ФП при использовании валсартана по сравнению с плацебо отмечалась лишь в подгруппе больных ( $n = 114$ ) с признаками СН или дисфункцией ЛЖ (ОР 0,81; 95% ДИ 0,48–1,35;  $p = 0,41$ ).

В группе валсартана досрочно прекратили прием исследуемых препаратов 14,8% пациентов. В группе плацебо этот показатель составил 10,6% ( $p = 0,02$ ). Причем развитие побочных эффектов стало причиной прекращения приема исследуемого препарата в группе валсартана и группе плацебо у 26 и 12 больных соответственно. Тяжелые побочные эффекты развивались у двух пациентов из группы валсартана (у одного – тяжелая артериальная гипотония, у другого – нарушение функции почек в сочетании с гиперкалиемией). Таким образом, применение валсартана по сравнению с использованием плацебо не сопровождалось снижением частоты развития рецидива ФП.

*Эффективность применения валсартана в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни в снижении риска развития сахарного диабета и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и установленным диагнозом сердечно-сосудистых заболеваний или факторами*

риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Целью международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования NAVIGATOR [6], выполненного с использованием факторного протокола 2 × 2, была проверка гипотезы о том, что прием натеглинида – гипогликемического препарата, относящегося к классу меглитинида, или блокатора рецепторов АТII валсартана в дополнении к мероприятиям по изменению образа жизни приводит к снижению риска развития СД и осложнений ССЗ у лиц с НТГ и установленным диагнозом ССЗ или ФР развития ССЗ. Медиана продолжительности наблюдения составила пять лет для оценки частоты развития СД и шесть с половиной лет – для оценки выживаемости. Отметим, что в данной статье представлены результаты исследования, посвященные оценке эффективности применения валсартана.

В исследование были включены 9306 больных с НТГ и концентрацией глюкозы в крови натощак  $\geq 5,3$  ммоль/л, но менее 7 ммоль/л, а также имеющие хотя бы один ФР развития ССЗ (у лиц 55 лет и старше) или ранее установленный диагноз ССЗ (у лиц 50 лет и старше). В ходе предварительного обследования для решения вопроса о включении в исследование выполняли пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с оценкой концентрации глюкозы в крови через два часа после приема 75 г глюкозы. НТГ диагностировали при увеличении уровня глюкозы в крови через два часа после ПТТГ не менее чем до 7,8 ммоль/л, но менее 11,1 ммоль/л. В соответствии с факторным протоколом 2 × 2 больных распределили в группы валсартана или плацебо, а также натеглинида или плацебо. Валсартан применяли в начальной дозе 80 мг один раз в сутки, а через две недели дозу увеличивали до 160 мг один раз в сутки. Допускалось уменьшение дозы исследуемого препарата или временное прекращение приема из-за развития побочных эффек-

тов либо по другим клиническим показаниям.

У всех участников исследования должны были применяться вмешательства, перечисленные в специально разработанной для данного исследования программе по изменению образа жизни в целях снижения риска развития СД.

После завершения периода подбора доз больные посещали исследовательский центр один раз в шесть месяцев. Концентрацию глюкозы в крови натощак измеряли каждые шесть месяцев в течение первых трех лет наблюдения, а затем один раз в год. ПТТГ выполняли один раз в год. В день обследования пациенты принимали утреннюю дозу исследуемого препарата после выполнения анализа для оценки уровня глюкозы в крови. Вначале предполагалось оценивать эффективность терапии по двум главным показателям:

- 1) частота развития СД;
- 2) расширенный комбинированный показатель частоты развития таких осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт, госпитализация по поводу СН, выполнение реваскуляризации в области поражения артерий или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии.

В ходе исследования был добавлен еще один показатель – основной комбинированный показатель частоты развития таких осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт и госпитализация по поводу СН, который вначале был дополнительным комбинированным показателем.

СД диагностировали при увеличении уровня глюкозы в крови натощак до 7 ммоль/л или более или при увеличении уровня глюкозы в крови через два часа после ПТТГ до 11,1 ммоль/л или более, если полученные данные о повышении концентрации глюкозы в крови в течение 12 недель подтверждались результатами ПТТГ. Датой установления диагноза СД считали дату получения диагностического анализа уровня глюкозы в крови.

Из 43 502 больных, прошедших скрининговое обследование, в исследование были включены 9518. После рандомизации 212 больных исключили из анализа в связи с закрытием десяти центров из-за несоответствия критериям, включенным в рекомендации по качественной клинической практике. Таким образом, анализировали данные об оставшихся 9306 больных.

У пациентов, которые через шесть месяцев принимали исследуемые препараты, высокую дозу исследуемого препарата (160 мг/сут) в группе валсартана принимали 91,1% больных, в группе плацебо – 94,6% ( $p < 0,001$ ). Через год в группе валсартана исследуемый препарат продолжали принимать 77,6% больных, в группе плацебо – 79,2% ( $p = 0,06$ ), через три года – 72,3 и 73,3% соответственно ( $p = 0,29$ ), а через пять лет – 66,2 и 66,7% соответственно ( $p = 0,59$ ).

Уровень систолического АД в группе валсартана и группе плацебо в среднем снижался на  $6,3 \pm 14,2$  и  $3,8 \pm 13,8$  мм рт. ст. соответственно (различие между группами  $2,8$  мм рт. ст.; 95% ДИ  $2,4$ – $3,2$ ;  $p < 0,001$ ) по данным анализа, выполненного с учетом региона, наличия в анамнезе ССЗ и применения натеглинида. Уровень диастолического АД в группе валсартана в среднем снижался на  $4,4 \pm 8,4$  мм рт. ст., в группе плацебо – на  $3,0 \pm 8,1$  мм рт. ст. (различие между группами  $1,4$  мм рт. ст.; 95% ДИ  $1,2$ – $1,7$ ;  $p < 0,001$ ). В группе валсартана по сравнению с группой плацебо отмечалось несколько менее выраженное снижение массы тела – на  $0,31 \pm 3,9$  и  $0,6 \pm 4$  кг соответственно (различие между группами по снижению массы тела  $0,28$  кг; 95% ДИ  $0,12$ – $0,44$ ;  $p < 0,001$ ).

В ходе исследования в группе валсартана отмечалось небольшое увеличение окружности талии на  $0,08 \pm 6,5$  см и ее небольшое уменьшение в группе плацебо на  $0,16 \pm 6,50$  см (различие между группами  $0,20$  см; 95% ДИ  $-0,05$ – $0,45$ ;  $p = 0,12$ ).

Медиана продолжительности наблюдения для оценки выживаемости

мости, основного комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ и расширенного главного показателя частоты развития осложнений ССЗ и частоты развития СД достигла 6,5, 6,4, 6,3 и 5 лет соответственно. Ни для одного из оцениваемых неблагоприятных клинических исходов не отмечено взаимодействия между применением валсартана и натеглинида.

СД развился у 33,1% пациентов из группы валсартана и у 36,8% больных из группы плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,92;  $p < 0,001$  как для одностороннего, так и двустороннего критерия). Эффективность валсартана по сравнению с таковой плацебо сохранялась во всех заранее определенных подгруппах. Доля больных, которые при последнем посещении исследовательского центра принимали гипогликемические препараты, в группе валсартана была меньше, чем в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). В группе валсартана по сравнению с группой плацебо концентрация глюкозы в крови натощак снижалась в среднем на 0,03 ммоль/л (95% ДИ 0,01–0,06;  $p < 0,01$ ), а после ПТТГ – в среднем на 0,17 ммоль/л (95% ДИ 0,09–0,26;  $p < 0,01$ ).

Такие осложнения ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт, госпитализация по поводу СН, выполнение реваскуляризации в области поражения артерий или по поводу нестабильной стенокардии, в группе валсартана и группе плацебо развились у 14,5 и 14,8% больных соответственно (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07;  $p = 0,22$  и  $p = 0,43$  для одностороннего и двустороннего критерия соответственно). Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития таких осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт и госпитализация по поводу СН, в каждой группе имели место у 8,1% больных (ОР 0,99; 95% ДИ 0,86–1,14;  $p = 0,42$  и  $p = 0,85$  для одностороннего и двустороннего

критерия соответственно). Отсутствие влияния приема валсартана на оба показателя частоты развития осложнений ССЗ сохранялось во всех заранее определенных подгруппах больных. Отсутствовало также статистически значимое различие между группами по частоте развития любого из компонентов расширенного комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ или заранее определенных исходов, которые оценивали в ходе выполнения поискового анализа. В группе валсартана и группе плацебо умерли 6,4 и 7% больных соответственно ( $p = 0,17$ ).

Не отмечалось увеличения частоты нарушения функции почек или развития гиперкалиемии в группе валсартана, но побочные эффекты, связанные с артериальной гипотонией, в этой группе наблюдались чаще, чем в группе плацебо (у 42,4 и 35,9% участников соответственно;  $p < 0,001$ ). Из-за побочных эффектов в группе валсартана прекратили прием исследуемых препаратов 12% пациентов, в группе плацебо – 11,4% ( $p = 0,33$ ).

Таким образом, у больных с НТГ и ССЗ или ФР развития ССЗ прием валсартана в течение пяти лет в сочетании с вмешательством по изменению образа жизни приводит к статистически значимому снижению ОР развития СД на 14% в отсутствие влияния на частоту развития осложнений ССЗ.

#### **Другие исследования, подтверждающие эффективность применения валсартана в определенных клинических ситуациях**

Следует также отметить ряд исследований, в которых установлены преимущества применения валсартана. В частности, в ходе двойного слепого РКИ MARVAL [7], включавшего 332 больных с СД 2-го типа и микроальбуминурией, применение валсартана 80 мг/сут по сравнению с использованием амлодипина 5 мг в сутки в течение 24 недель приводило к статистически значимому снижению экскреции альбумина

с мочой. Причем антипротеинурическое действие валсартана не зависело от его гипотензивного эффекта.

Появление на фармацевтическом рынке доступных по цене дженериков валсартана, в частности Вальсакора, расширяет возможности его использования в реальной клинической практике. Речь идет о дозе Вальсакора 320 мг. Применение максимальной дозы препарата в виде одной таблетки очень важно, поскольку позволяет уменьшить число принимаемых таблеток и тем самым повысить степень соблюдения предписанного режима терапии. Следует отметить, что при проведении метаанализа РКИ, включавших больных с АГ 1-й и 2-й степени [8], были получены данные о том, что применение более высокой дозы валсартана (включая дозу 320 мг, как в виде монотерапии, так и в сочетании с гидрохлоротиазидом) позволяло чаще и в более короткие сроки достигать целевого уровня АД.

Нельзя не отметить и результаты исследования PARADIGM-HF [9], посвященного сравнительной оценке эффективности применения комбинированного препарата LCZ696, содержащего в одной молекуле (в виде надмолекулярного комплекса) ингибитор неприлизина сакубитрил и блокатор рецепторов АП II валсартан, и применения эналаприла у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. Как показали результаты, в отличие от эналаприла препарат LCZ696 более эффективно снижал риск смерти или госпитализации по поводу утяжеления СН у больных с застойной СН и низкой ФВЛЖ. Использование такого препарата в лечении пациентов с ХСН и низкой ФВЛЖ, а в последующем, возможно, и пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ и/или АГ станет новой страницей современной кардиологии.

#### **Заключение**

Имеются убедительные доказательства того, что добавление валсартана к стандартной терапии

пациентов с ХСН (в отсутствие применения бета-блокаторов) в целом приводит к улучшению прогноза больных. Использование валсартана по крайней мере не менее эффективно, чем применение амлодипина, в целом в отношении влияния на частоту развития осложнений ССЗ. Прием валсартана у лиц с НТГ способствует профилактике развития СД. Кроме того, имеются данные о том, что валсартан оказывает антипротеинурическое действие у больных с диабетической нефропатией. Еще раз подчеркнем, что валсартан остается наиболее изученным в крупных и хорошо организованных РКИ блокатором рецепторов АП II. Это во многом

определяет обоснованность его широкого применения.

Среди валсартанов, представленных в Российской Федерации, внимания заслуживает препарат компании КРКА Вальсакор, который выпускается в разных дозах – 80, 160 и 320 мг. Это позволяет дифференцированно подбирать требуемую дозу препарата. Вальсакор выпускается также в виде комбинированных препаратов, содержащих разные постоянные дозы валсартана и гидрохлоротиазида, – Вальсакор Н80, Вальсакор Н160 и Вальсакор НД160. Это особенно важно, поскольку без использования в составе комбинированной терапии тиазидных диуретиков у многих больных АГ

невозможно добиться целевого уровня АД.

Эффективность и безопасность Вальсакора и его фиксированных комбинаций подтверждена как в международных обсервационных исследованиях, так и в исследованиях с участием российских пациентов. Так, в ходе недавно завершившегося обсервационного проспективного исследования VICTORY целевой уровень АД был достигнут у 91% больных АГ 1–2-й степени. Применение Вальсакора как в виде монотерапии, так и в сочетании с гидрохлоротиазидом сопровождалось тенденцией к снижению частоты сердечных сокращений и не влияло на индекс аугментации аорты. ☺

### Литература

1. Flesch G., Müller P., Lloyd P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. № 2. P. 115–120.
2. Cohn J.N., Tognoni G., Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 23. P. 1667–1675.
3. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 20. P. 1893–1906.
4. 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. 2022–2031.
5. GISSI-AF Investigators, Disertori M., Latini R., Barlera S. et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 16. P. 1606–1617.
6. NAVIGATOR Study Group, McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 16. P. 1477–1490.
7. Viberti G., Wheeldon N.M., MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 6. P. 672–678.
8. Weir M.R., Levy D., Crikelair N. et al. Time to achieve blood-pressure goal: influence of dose of valsartan monotherapy and valsartan and hydrochlorothiazide combination therapy // *Am. J. Hypertens.* 2007. Vol. 20. № 7. P. 807–815.
9. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 11. P. 993–1004.

### Basal Therapy with Angiotensin II Receptor Blocker and Determining Limits for Using Evidence Base for Valsartan

S.R. Gilyarevsky, M.V. Golshmid, I.M. Kuzmina

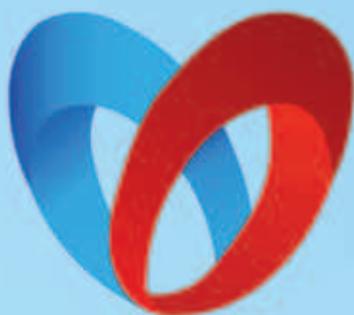
*Russian Medical Academy of Postgraduate Education  
N.V. Sklifosovsky First Aid Research Institute*

Contact person: Sergey Rudzherovich Gilyarevskiy, sgilarevsky@rambler.ru

*A prerequisite for efficacious and safe treatment of patients with cardiovascular diseases is a requirement to use systematized evidentiary data upon determining optimal therapeutic strategy.*

*While accumulating evidence-based information, the data obtained few years earlier regarding efficacy of failure for any drug may become interpreted in a different way. Emergence of new evidence-based information allows to look differently at results of previous clinical studies, i.e. either increase or decrease their significance.*

**Key words:** arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme, angiotensin II receptor blocker, valsartan

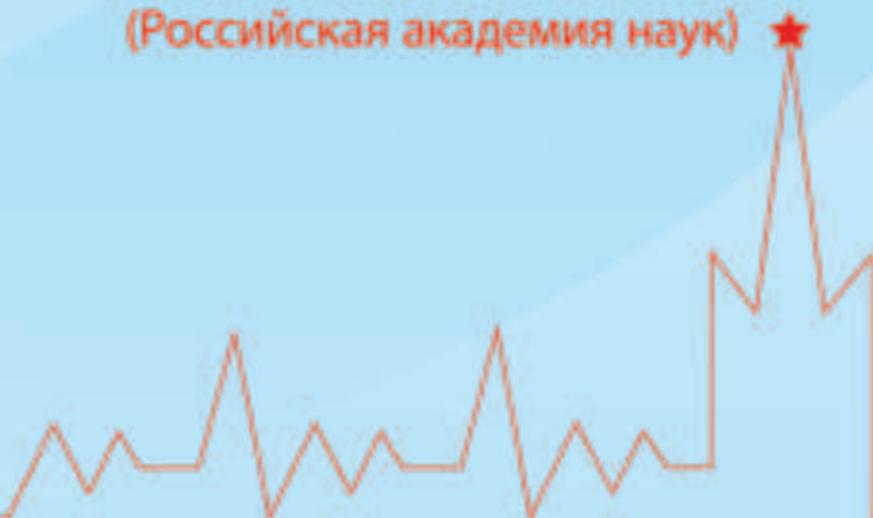


РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

22-25 сентября 2015 года  
Москва

Ленинский пр., д.32А  
(Российская академия наук) ★



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



# Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы

Д.А. Напалков, А.А. Соколова

Адрес для переписки: Дмитрий Александрович Напалков, dminap@mail.ru

*В данной статье подводится базис под стратегию персонифицированного выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе ключевых исследований RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE, в которых дабигатран, ривароксабан и апиксабан соответственно сравнивали с варфарином. Авторы предлагают «портретные» характеристики пациентов в качестве ключевого детерминирующего фактора.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, варфарин, новые пероральные антикоагулянты

В последнее время вокруг класса новых (или, как чаще упоминается в англоязычной литературе, прямых) пероральных антикоагулянтов часто разворачиваются ожесточенные дискуссии. Какой из препаратов лучше для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП)? Дело в том, что исследования с прямыми срав-

нениями отсутствуют. В то же время логика ряда авторов вполне ясна: поскольку в качестве препарата сравнения применяли варфарин с хорошим контролем международного нормализованного отношения (55–67% времени пребывания в целевом диапазоне), с определенными допущениями подобные сравнения возможны.

Если сегодня анализировать популяцию пациентов с ФП

в целом, можно сделать лишь несколько очевидных выводов. Все новые оральные антикоагулянты (НОАК) превосходят варфарин по снижению риска геморрагических инсультов – общее и значимое преимущество класса. Дабигатран и апиксабан достоверно снижают риск инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином, и только дабигатран снижает риск ишемических и неуточненных инсультов (табл. 1). В максимальной дозе 150 мг два раза в сутки (снижение риска на 25%; отношение рисков (ОР) 0,75; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,97) дабигатран – единственный НОАК, снижающий риск ишемических (в подавляющем большинстве кардиоэмболических) инсультов [1]. Таким образом, по всем трем оцениваемым позициям единственным препаратом с достоверным преимуществом перед варфарином по эффективности оказывается дабигатран [2].



На этом можно было бы поставить точку в дискуссии о предпочтении в выборе, но антикоагулянтная терапия представляет собой баланс эффективности и безопасности. И здесь возникают сложности.

Только в исследовании ARISTOTLE число крупных кровотечений на фоне применения апиксабана оказалось достоверно ниже, чем при использовании варфарина. В отличие от варфарина на фоне применения дабигатрана (относится преимущественно к максимальной дозе 150 мг) и ривароксабана существенно чаще регистрировались желудочно-кишечные кровотечения (табл. 2). Это не вполне понятно, поскольку ни один НОАК не обладает ulcerогенным действием в отношении слизистой оболочки желудка и кишечника. Данные подлежат тщательному анализу, необходима оценка приема сопутствующих препаратов, поскольку и в ряде крупных наблюдательных исследований в меньшей степени (на 25–27%), но частота данного геморрагического осложнения была выше

при использовании дабигатрана и ривароксабана. Однако это не перечеркивает другие преимущества НОАК. Например, такой класс-эффект, как снижение риска внутримозгового кровоизлияния, присущ всем НОАК [2].

Вероятно, анализ «портретных» характеристик пациентов – ключ к подбору персонализированной терапии. Тем не менее надо с осторожностью оценивать имеющиеся данные, поскольку в литературе уже встречаются спекуляции на эту тему. Долгое время, особенно после публикации метаанализа S. Chatterjee и соавт. [3], антикоагулянт выбора у пациентов с ФП и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) считался ривароксабан. В метаанализ были включены данные исследований ATLAS ACS 2-TIMI 51, ATLAS ACS TIMI 46, Einstein-DVT, Einstein-PE, RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3, RECORD 4 и ROCKET AF. Если рассматривать исследования в отдельности, только в ATLAS ACS 2-TIMI 51 продемонстрировано достоверное снижение числа инфарктов

на 17%. Те, кто пытается экстраполировать эти данные на популяцию с ФП (в отличие от авторов данного метаанализа, которые констатируют только факт и воздерживаются от подобных суждений), забывают, что в данное исследование пациенты с ФП не включались (это был критерий исключения). Кроме того, в исследовании ROCKET AF (единственное из приведенных выше, в котором участвовали пациенты с ФП и ИБС) не продемонстрировано достоверных различий между группами ривароксабана и варфарина. К сожалению, до сих пор практикующие врачи, основываясь на подобных интерпретациях, считают ривароксабан препаратом выбора при ФП и ИБС, что абсолютно безосновательно. В ключевых рекомендациях все три препарата – дабигатран, ривароксабан и апиксабан могут применяться у пациентов с повышенным коронарным риском, а также после перенесенного острого коронарного синдрома и/или имплантации стентов, когда возможно назначение НОАК в качестве монотерапии.

Таблица 1. Снижение риска различных видов инсульта в ключевых исследованиях НОАК в сравнении с варфарином (только достоверные различия)

Вид инсульта	RE-LY (дабигатран 150 мг), ОР	ROCKET AF (ривароксабан), ОР	ARISTOTLE (апиксабан), ОР
Инсульты и системные эмболии	Меньше на 35% 0,65 (0,52–0,81)	=	Меньше на 21% 0,79 (0,66–0,95)
Ишемические и неуточненные инсульты	Меньше на 24% 0,76 (0,60–0,98)	=	=
Геморрагические инсульты	Меньше на 74% 0,26 (0,14–0,49)	Меньше на 41% 0,59 (0,37–0,93)	Меньше на 49% 0,51 (0,35–0,75)

Таблица 2. Снижение риска крупных геморрагических событий в ключевых исследованиях НОАК в сравнении с варфарином (только достоверные различия)

Крупные геморрагические события	RE-LY (дабигатран 150 мг), ОР	ROCKET AF (ривароксабан), ОР	ARISTOTLE (апиксабан), ОР
Крупные кровотечения	=	=	Меньше на 21% (0,66–0,95)
Желудочно-кишечные кровотечения	Больше на 50% 1,50 (1,19–1,89)	Больше на 47% 1,47 (1,20–1,81)	=
Внутричерепные кровоизлияния	Меньше на 60% 0,40 (0,27–0,60)	Меньше на 33% 0,67 (0,47–0,93)	Меньше на 58% (0,30–0,58)



Согласно ключевым рекомендациям все три препарата – дабигатран, ривароксабан и апиксабан могут применяться у пациентов с повышенным коронарным риском, а также после перенесенного острого коронарного синдрома и/или имплантации стентов, когда возможно назначение НОАК в качестве монотерапии

Остановимся на «портретных» характеристиках пациентов с ФП и подгрупп, отвечающих этим признакам, взятых только из ключевых исследований НОАК: ARISTOTLE (апиксабан), RE-LY (дабигатран) и ROCKET AF (ривароксабан).

### Фибрилляция предсердий и нарушение функции почек (СКФ < 50 мл/мин)

Как видно из табл. 3, в данной подгруппе пациентов достоверными преимуществами перед варфарином характеризуются дабигатран и апиксабан. Дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки достоверно эффективнее, а апиксабан достоверно безопаснее варфарина. Однако не стоит забывать, что согласно инструкции у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений (3 балла и выше по шкале HAS-BLED) исходно должна быть назначена снижен-

ная доза дабигатрана 110 мг, которая этим преимуществом уже не обладает (табл. 3).

Преимущество дабигатрана перед варфарином у пациентов с нарушенной функцией почек с позиции ее прогрессирующего ухудшения посвящен субанализ М. Böhm и соавт., проведенный на основании данных исследования RE-LY [4]. Оказалось, что в данной когорте пациентов (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 50 мл/мин) за 2,5 года наблюдения прогрессирующее ухудшение функции почек отмечалось достоверно в меньшей степени в группе дабигатрана 150 мг (-2,46 ± 0,23 мл/мин; p = 0,0002) и в группе дабигатрана 110 мг (-2,57 ± 0,24 мл/мин; p = 0,0009) по сравнению с группой варфарина (-3,68 ± 0,24 мл/мин). При этом особенно выраженный нефропротективный эффект дабигатрана проявился у пациентов с сахарным диабетом (СД): на фоне приема обеих доз дабигатрана снижение СКФ происходило достоверно медленнее, чем на фоне применения варфарина (p < 0,005). Авторы статьи объясняют это тем, что антагонисты витамина К неизбирательно блокируют такой белок, как матриксная гамма-карбоксиглутамиловая кислота. В результате нивелируется ее ингибирующее действие в отношении атеросклеротического поражения стенок сосудов, в частности почечных. Как следствие – у пациентов со сниженной СКФ, особенно с СД, терапия варфарином способна усугублять по-

чечную функцию. Между тем дабигатран, прицельно ингибируя тромбин, этим свойством не обладает. В настоящее время нет информации об аналогичных находках в исследованиях ривароксабана (ROCKET AF) и апиксабана (ARISTOTLE). Поэтому у пациентов с ФП, сниженной СКФ и СД дабигатран (причем и в максимальной дозе 150 мг, и в сниженной дозе 110 мг) может рассматриваться как препарат с доказательной базой применения.

### Фибрилляция предсердий и перенесенное цереброваскулярное событие (транзиторная ишемическая атака или инсульт)

Ведущие неврологи, такие как профессор Ханс-Кристоф Динер (Hans-Christoph Diener) из Германии, считают назначение НОАК приоритетным по сравнению с назначением варфарина на основании общей тенденции «эффективность/безопасность» в исследованиях НОАК [5]. У пациентов с ФП, имеющих в анамнезе цереброваскулярные события, апиксабан и дабигатран в обеих дозах снижали риск развития геморрагического инсульта. И только дабигатран в дозе 110 мг среди всех НОАК по сравнению с варфарином уменьшал сердечно-сосудистую и общую смертность в данной когорте пациентов (табл. 4 и 5) [6]. Необходимо также отметить, что в рекомендациях Российского кардиологического общества, Всесоюзного научного общества аритмологов и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов высказано следующее экспертное мнение. Поскольку дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки приводит к достоверному снижению частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта, при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана (ни один из этих препаратов в соответствующих исследованиях не обеспечивал достоверного снижения частоты ишемическо-

Таблица 3. Преимущества в эффективности и безопасности НОАК перед варфарином у пациентов со сниженной СКФ в ключевых исследованиях (только достоверные различия)

Препарат (исследование)	Риск инсультов и системных эмболий, ОР	Риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений, ОР
Апиксабан (ARISTOTLE)	=	Меньше на 50% 0,50 (0,38–0,66)
Дабигатран 150 мг (RE-LY)	Меньше на 50% 0,50 (0,25–0,80)	Н/д
Дабигатран 110 мг (RE-LY)	=	Н/д
Ривароксабан (ROCKET AF)	=	=



го инсульта в сравнении с варфарином) врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатран этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки [7].

### Пациенты с фибрилляцией предсердий старше 75 лет

Достаточно уязвимая, но очень обширная группа пациентов, которым только в силу возраста при наличии ФП обязательно показаны антикоагулянты. Ситуация двойственная. В ключевых исследованиях НОАК эффективнее дабигатрана в максимальной дозе 150 мг два раза в сутки достовер-

но превзошла таковую варфарина, но в данной возрастной группе безопасность дабигатрана сопоставима с безопасностью варфарина.

Не стоит забывать, что согласно инструкции пациентам в возрасте 80 лет и старше дабигатран должен назначаться в сниженной (110 мг) дозе, при которой его указанное преимущество утрачивается. Поэтому у пациентов старше 80 лет препаратом выбора можно считать аписабан, который имеет преимущества перед варфарином как по эффективности, так и по безопасности (табл. 6).

### Пациенты с фибрилляцией предсердий, имеющие в анамнезе кровотечение из ЖКТ или его повышенный риск

Как известно, сами антикоагулянты не вызывают эрозивно-язвенных изменений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Различия в частоте кровотечений из ЖКТ четко показаны в ключевых исследованиях, но далеко не все можно объяснить. Некоторые факты пока приходится принимать как данность. У пациентов этой уязвимой когорты препаратом выбора среди НОАК можно считать аписабан

Таблица 4. Преимущества в эффективности НОАК перед варфарином у пациентов, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, в ключевых исследованиях (только достоверные различия)

Препарат (исследование)	Геморрагические инсульты	Сердечно-сосудистая смертность	Общая смертность
Аписабан (ARISTOTLE)	Меньше на 58% 0,42 (0,23–0,77)	=	=
Дабигатран 150 мг (RE-LY)	Меньше на 69% 0,31 (0,14–0,70)	=	=
Дабигатран 110 мг (RE-LY)	Меньше на 80% 0,20 (0,08–0,48)	Меньше на 37% 0,63 (0,44–0,92)	Меньше на 30% 0,70 (0,52–0,95)
Ривароксабан (ROCKET AF)	=	=	=

Таблица 5. Преимущества в безопасности НОАК перед варфарином у пациентов, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, в ключевых исследованиях (только достоверные различия)

Препарат (исследование)	Риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений, ОР
Аписабан (ARISTOTLE)	=
Дабигатран 150 мг (RE-LY)	=
Дабигатран 110 мг (RE-LY)	Меньше на 34% 0,66 (0,48–0,90)
Ривароксабан (ROCKET AF)	=

Таблица 6. Преимущества в эффективности и безопасности НОАК перед варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет в ключевых исследованиях (только достоверные различия)

Препарат (исследование)	Риск инсультов и системных эмболий, ОР	Риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений, ОР
Аписабан (ARISTOTLE)	Меньше на 29% 0,71 (0,53–0,95)	Меньше на 36% 0,64 (0,52–0,79)
Дабигатран 150 мг (RE-LY)	Меньше на 33% 0,67 (0,49–0,90)	=
Дабигатран 110 мг (RE-LY)	=	=
Ривароксабан (ROCKET AF)	=	=



Таблица 7. Сравнительная желудочно-кишечная безопасность новых пероральных антикоагулянтов и варфарина

Препарат (исследование)	Общее число крупных кровотечений из ЖКТ, ОП	Кровотечения из верхних отделов ЖКТ, ОП	Кровотечения из нижних отделов ЖКТ, ОП
Апиксабан (ARISTOTLE)	=	=	=
Дабигатран (RE-LY)	Больше на 29% 1,29 (1,07–1,55)	=	Больше на 152% 2,52 (1,52–4,17)
Ривароксабан (ROCKET AF)	Больше на 45% 1,45 (1,19–1,78)	Больше на 45% 1,45 (1,13–1,86)	=

бан, на фоне применения которого кровотечения происходят с такой же частотой, как и при использовании варфарина. Что касается дабигатрана и ривароксабана, эти препараты повышают риск геморрагических осложнений со стороны ЖКТ, но по-разному (табл. 7). При использовании дабигатрана достоверно чаще, чем на фоне приема варфарина, возникают кровотечения из нижних отделов ЖКТ, то есть в основном геморроидальные. Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении дабигатрана и варфарина в исследовании RE-LY была сопоставимой. На фоне примене-

ния ривароксабана наблюдалась обратная картина: одинаковое число кровотечений по сравнению с варфарином из нижних отделов ЖКТ и достоверно большее из верхних отделов.

С точки зрения клинициста, геморроидальное кровотечение (к тому же обычно типичное для пациента) распознать можно быстрее, и правильно ориентированный пациент, самостоятельно отменяющий дабигатран в такой ситуации, сам способен справиться с проблемой. Кровотечения же из желудка и двенадцатиперстной кишки могут долгое время протекать латентно на фоне продолжающегося приема ривароксабана.

Поэтому с позиции безопасности со стороны ЖКТ препараты следует расположить так: варфарин = апиксабан, далее – дабигатран, на последнем месте ривароксабан. В практике работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии, созданного на базе УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, на основе всего изложенного мы предложили алгоритм персонализированного подбора НОАК в зависимости от конкретных характеристик пациентов (см. рисунок). Отсутствие у ривароксабана преимуществ перед варфарином, за исключением более низкой частоты геморрагических инсультов, в исследовании

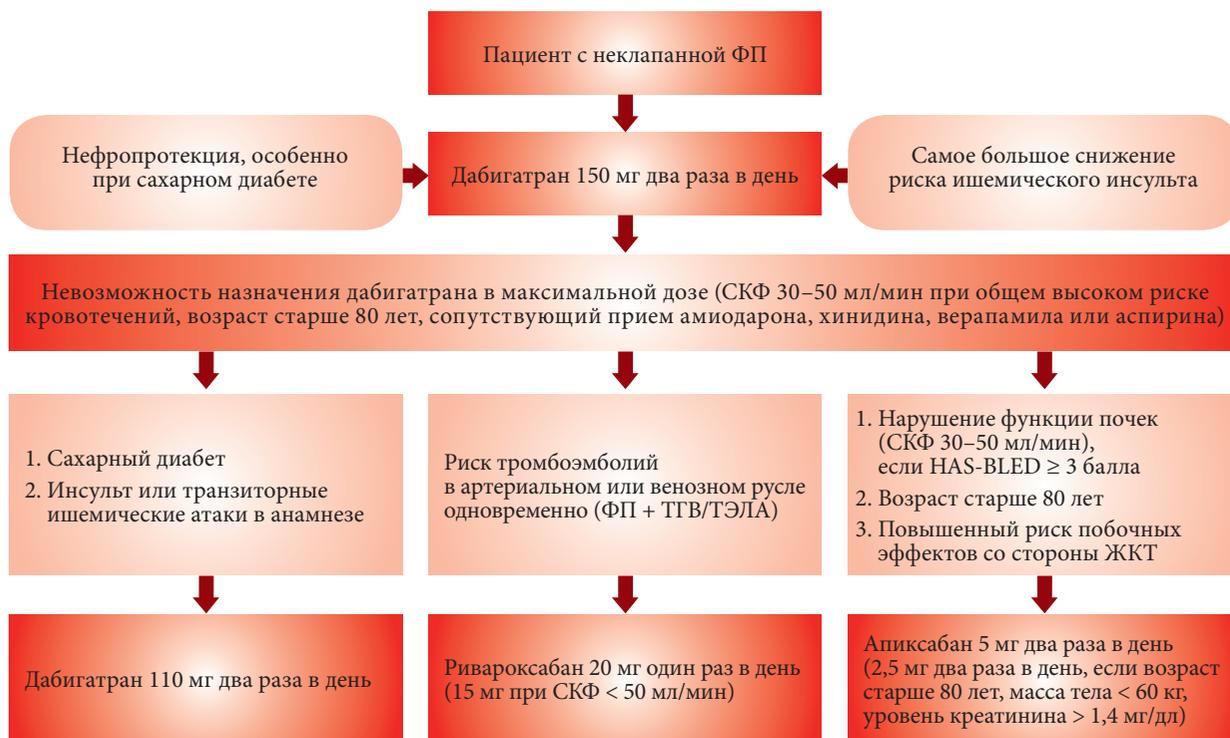


Рисунок. Алгоритм индивидуального подбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (Напалков Д.А., 2015)

# Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять<sup>1-6</sup>

Только Прадакса® 150 мг снижает  
риск ишемического инсульта лучше,  
чем варфарин<sup>1</sup>

Высокий уровень безопасности  
Прадакса® подтвержден в реальной  
клинической практике (более 200 000  
пациентов)<sup>2-6</sup>

«Я хочу быть активной  
и не нуждаться в помощи других людей»

#### Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekowitz M. et al. Presentaion # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=ddce9ce-016b-467b-8a5f-f368a928f645&Key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82e8f8310>

#### Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)<sup>4</sup>

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и/или глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артерио-венозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе

нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания капсулы в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при приеме капсул из блистера:** выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу; удалите фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. **Побочные эффекты.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия.

**Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания.** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

**Прадакса®**  
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой<sup>2-6</sup>

 **Boehringer  
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»  
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,  
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20



Доказано, что дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки достоверно снижает частоту как ишемического, так и геморрагического инсульта. Поэтому при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки

ROCKET AF не позволило ему занять более широкую нишу. Тем не менее в одной из регистровых публикаций – анализе данных крупнейшей базы врачебных назначений США Sym-

phony Health Solutions' (SHS) Patient Transactional Datasets (май 2011 г. – июль 2012 г.) сказано, что при назначении пациентам с ФП ривароксабана в дозе 20 мг в сутки отмечались аналогичные варфарину эффективность (ОР 0,77; 95%-ный ДИ 0,55–1,09) и безопасность (ОР 1,08; 95%-ный ДИ 0,71–1,64). Однако число венозных тромбоемболий (тромбоз глубоких вен (ТГВ) + тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА)) оказалось на 64% ниже, чем при использовании варфарина (ОР 0,36; 95%-ный ДИ 0,24–0,54;  $p < 0,001$ ) [8]. Это позволяет рассматривать ривароксабан как препарат выбора при риске ТЭО как в артериальном (ФП), так и венозном (ТГВ + ТЭЛА) русле. В результате применения данной схемы за

2,5 года наблюдения более чем 100 пациентов, принимавших НОАК, не зафиксировано ни одного тромбоемболического события. Наблюдалось лишь одно крупное кровотечение.

В настоящее время мы, как и большинство экспертов, склоняемся к двукратному режиму дозирования пероральных антикоагулянтов. Кажущееся удобство однократного приема может быть существенным недостатком из-за того, что в реальной жизни пропуски дозы при однократном приеме дают гораздо большие «окна» без антикоагулянтной терапии [9]. Тем не менее необходимо продолжать анализ данных по применению НОАК в рутинной клинической практике, чтобы не упустить потенциальные сигналы безопасности. ☺

## Литература

1. 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.
2. Rao M.P., Pokorney S.D., Granger C.B. Atrial fibrillation: a review of recent studies with a focus on those from the duke clinical research institute // Scientifica (Cairo). 2014. [Epub 2014. Aug. 19].
3. Chatterjee S., Sharma A., Uchino K. et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials // Coron. Artery Dis. 2013. Vol. 24. № 8. P. 628–635.
4. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65. № 23. P. 2481–2493.
5. Diener H.C. Pro: 'The novel oral anticoagulants should be used as 1st choice for secondary prevention in patients with atrial fibrillation' // Thromb. Haemost. 2013. Vol. 110. № 3. P. 493–495.
6. Ntaios G., Papavasileiou V., Diener H.C. et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Stroke. 2012. Vol. 43. № 12. P. 3298–3304.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // Российский кардиологический журнал. 2013. № 4 (102). Приложение 3.
8. Laliberté F., Cloutier M., Nelson W.W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients // Curr. Med. Res. Opin. 2014. Vol. 30. № 7. P. 1317–1325.
9. Vrijens B., Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence // Europace. 2015. Vol. 17. № 4. P. 514–523.

## An Algorithm of Individualized Selection of Novel Oral Anticoagulant in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation According to Available Evidence-Based Medicine

D.A. Napalkov, A.A. Sokolova

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Dmitry Aleksandrovich Napalkov, dminap@mail.ru

Here we provide a background for a strategy on individualized selection of a novel oral anticoagulant in patients with non-valvular atrial fibrillation according to the crucial studies RE-LY, ROCKET AF and ARISTOTLE comparing dabigatran, rivaroxaban and apixaban with warfarin. 'Signature' characteristics of patients to be used as a key determination factor are proposed.

**Key words:** atrial fibrillation, warfarin, novel oral anticoagulants

Научно-практическая конференция

# Сложные вопросы первичной и вторичной профилактики в кардиологии

11 ноября, Москва

## **Председатели**

**Б. А. Сидоренко** - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ.

В программе конференции доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАН, ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ, МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы.

Конференция предназначена для врачей кардиологов, терапевтов, врачей общей практики Москвы, Московской области и других регионов РФ.

**Начало регистрации и работа выставки с 09.00.**

**Начало научной программы конференции в 10.00.**

## **Регистрация и подробная информация**

на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), по эл. почте: [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru),  
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



<sup>1</sup> Ивановская государственная медицинская академия

<sup>2</sup> Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО

<sup>3</sup> Московский физико-технический институт

# О циркадианном ритме и хронофармакологии оротата магния

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>2,3</sup>, А.Г. Калачева<sup>1,2</sup>, Т.Р. Гришина<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Егорова<sup>1,2</sup>

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

*В статье представлены результаты анализа фактического материала по циркадианным ритмам и хронофармакологии магния, учет концентрации которого важен для проведения эффективной магниезальной терапии.*

*Проанализированы результаты клинических исследований циркадианных ритмов магния, соответствующие молекулярные механизмы, связь между уровнями магния, мелатонина и циклом «сон – бодрствование», а также между циркадианными ритмами магния и состоянием сердечно-сосудистой системы.*

*У здоровых добровольцев концентрация магния в крови снижается в ночное время (02.00–05.00) на фоне повышения экскреции магния с мочой.*

*У пациентов с рядом патологий падение уровня магния в ночное время усиливается, что служит патогенетическим фактором обострения клинической картины заболевания в это время суток. У таких пациентов обосновано назначение препарата Магнерот в вечернее и ночное время.*

**Ключевые слова:** циркадианный ритм, концентрация магния в крови/слюне/моче, ишемическая болезнь сердца, судороги, аритмии, мелатонин, Магнерот

## Введение

Выбор времени суток для приема препарата – важный хронофармакологический фактор, определяющий эффективность терапии. Например, снотворные препараты традиционно принимают перед сном, в вечерние часы [1]. У пациентов с утренней гипертензией эффективность ряда антигипертензивных средств, используемых в утренние часы, существенно

снижена [2, 3]. Бронходилататоры пролонгированного действия, предназначенные для лечения астмы, наиболее эффективны при приеме вечером для поддержания легочной функции утром [4]. Указанные хронофармакологические эффекты лекарственных средств обусловлены тем, что каждая из 12 систем организма человека характеризуется уникальным циркадианным (суточным) ритмом,

обычно тесно связанным с ритмом сна и бодрствования. Примером ярко выраженного циркадианного ритма служит температурный ритм: во время ночного сна температура тела опускается в среднем на 0,3–0,5 °С (вследствие замедления энергетических процессов организма). Кроме того, в эти часы замедляется ритм дыхания, уменьшается частота сердечных сокращений (ЧСС) и др. Состояние циркадианных «молекулярных часов» кардиомиоцитов является важным фактором сердечно-сосудистого здоровья [5]. С точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики особенно важны циркадианные ритмы:

- 1) абсорбции лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте;
- 2) изменений уровней белков-рецепторов препаратов (так называемых таргетных белков);
- 3) уровней белков, связывающих лекарственные средства при переносе в крови;
- 4) уровней печеночных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств (в частности, уровней различных цитохромов P450);
- 5) клиренса препаратов и их метаболитов [6].

Циркадианные ритмы активности систем органов определяют



не только эффективность воздействия фармакологических препаратов, но и интенсивность проявления патологических состояний. Так, гипертонические кризы чаще отмечаются утром – после пробуждения [2, 7]. Как правило, пик кожного зуда приходится на период с 18.00 до 21.00. Суточная статистика родов также указывает на циркадианные эффекты: число родов значительно выше в ночное время, число патологических родов (например, дискоординация и задержка родовой деятельности) несколько выше в дневные часы [8].

Приступы бронхиальной астмы чаще возникают в ночное время, с пиком в 04.00 [4]. Снижение запаса магния в депо организма наряду с нарушениями ритма циркадианных часов стимулирует обострение астмы. Приступы астмы ночью, когда уровень магния в крови снижается вследствие циркадианных колебаний, имеют место более чем у 60% больных астмой [9].

Воспалительные процессы и болевой синдром при системном заболевании суставов (ревматоидный артрит) заметно усиливаются в вечерние часы и достигают пика ночью [10], что приводит к утренней скованности. Частота развития инфаркта миокарда в ночные часы в три-четыре раза превышает частоту возникновения инфаркта в дневное время [11]. Судороги икроножных мышц и аритмия по типу «пируэт» также возникают преимущественно в ночное время [12].

При изучении циркадианных ритмов одним из наиболее перспективных направлений является исследование циркадианных вариаций уровней макро- и микроэлементов в крови [13]. В частности, уровень магния в крови является одним из фундаментальных факторов электролитного баланса, определяющих развитие хронических заболеваний [14].

Как показали результаты клинических исследований, существует циркадианный ритм концентраций магния в крови с достоверным минимумом ночью – 02.00–05.00 [13, 15]. На этот же период времени приходится большая час-

тота и тяжесть приступов бронхиальной астмы, развития инфаркта миокарда, судорог икроножных мышц, аритмий, сочетающихся с ночным дефицитом магния.

### Клинические исследования циркадианных ритмов магния у здоровых добровольцев

Клинические исследования позволили установить наличие циркадианных ритмов магния в плазме крови, моче, слюне и других биосубстратах. Анализ изменчивости концентраций магния в плазме крови индивидуальных пациентов показал достаточно резкие изменения концентраций между 07.00 и 10.00, а также между 10.00 и 22.00 ( $p < 0,001$ ) [16].

Циркадианные изменения уровня магния в сыворотке крови ассоциированы с циркадианными колебаниями уровней кальция и ряда микроэлементов в сыворотке крови и моче. Образцы крови и мочи собирались каждые три часа в течение суток у здоровых мужчин ( $n = 11$ ) в возрасте 41–60 лет. Достоверный циркадианный ритм установлен для концентраций Mg, Ca и микроэлементов Cu, Zn, Fe, Cr в сыворотке крови и для концентраций Mg, Ca, Cu, Zn и Cr в моче. Наибольшая экскреция магния и других элементов приходилась на ночной период [13].

Установлены возрастные особенности циркадианных ритмов магния в сыворотке крови. Пациенты разных возрастных групп (от 20 до 90 лет) были синхронизированы по времени дневной деятельности (07.00–21.00) и ночного отдыха. Венозная кровь отбиралась с четырехчасовым интервалом в определенные часы (07.45, 11.45, 15.45, 19.45, 23.45, 03.45) в течение 24 часов. Амплитуда циркадианного ритма уровней магния у пожилых мужчин (60–90 лет) была выше, чем у более молодых. Пик концентрации магния в сыворотке приходился на 11.40 у пожилых лиц и на 16.40 у молодых [17]. С учетом того, что магний необходим для поддержания синтеза аденозинтрифосфата, активности нейромедиаторов, сохранение высоких уровней магния в крови у более молодых

пациентов в течение всего рабочего дня (почти до 17.00) соответствует более высокой работоспособности. Циркадианный ритм концентрации магния в сыворотке и плазме крови может существенно отличаться от такового у здоровых мужчин и женщин молодого и среднего возраста. Результаты измерения суточных колебаний уровня магния в сыворотке крови у здоровых лиц ( $n = 20$ ) показали, что концентрации магния у мужчин изменялись от более низких значений ( $0,81 \pm 0,04$  ммоль/л) утром (08.00) к более высоким ( $1,03 \pm 0,08$  ммоль/л) вечером (18.00). У женщин наблюдались два пика концентрации магния сыворотки: первый пик ( $0,99 \pm 0,10$  ммоль/л) – около 20.00, второй ( $0,98 \pm 0,09$  ммоль/л) – рано утром (04.00). Самые низкие уровни магния ( $0,79 \pm 0,04$  ммоль/л) отмечались в полдень [18].

Суточные вариации уровней магния и других электролитов в моче существенно превосходят таковые в сыворотке или плазме крови [19]. Именно циркадианный ритм обуславливает низкую степень корреляции между уровнями магния в суточной моче и образцах мочи, собранных в утреннее время [20]. У здоровых детей в возрасте от четырех до 15 лет ( $n = 220$ ) пик экскреции магния и кальция приходится на ночное время [21]. Анализ суточной экскреции кальция, магния и фосфора у здоровых детей ( $n = 9$ , мальчики 10–11 лет) указал на достоверные различия между дневными (07.00–21.00) и ночными (21.00–07.00) уровнями экскреции магния ( $p < 0,001$ ), кальция ( $p < 0,05$ ), фосфора ( $p < 0,01$ ), а также на более высокую экскрецию ночью [22]. Среднесуточное значение отношения «магний/креатинин» составило  $0,069 \pm 0,008$  мг/мг, а вариации амплитуды отношения –  $0,042 \pm 0,006$ . Пик экскреции магния отмечался в 01.55 (01.24–02.15), пик экскреции кальция – в 23.40 (22.15–00.00) (рис. 1).

Суточная экскреция магния у здоровых детей в возрасте от трех до десяти лет ( $n = 10$ ) составила  $2,82 \pm 0,79$  мг/кг/сут. Минимальный разброс значений наблюдал-



ся во вторых образцах утренней мочи, взятых между 07.00 и 10.00. Зафиксирована достоверная корреляция между циркадианными ритмами соотношений «кальций/креатинин» и «магний/креатинин» (коэффициент корреляции 0,71). Пик экскреции магния приходился на ночные часы (20.00–04.00) [23]. Циркадианный ритм магния также изучали посредством анализа его концентраций в слюне как при естественной, так и вынужденной

секреции (с использованием капель лимонного сока). Статистическую значимость существования циркадианного ритма оценивали с помощью статистического теста Рэлея, показывающего, насколько случайно пики концентраций распределены в течение суток. Установлены циркадианные ритмы концентраций магния, натрия, калия, хлорида и фосфата в слюне [24]. На рис. 2 и 3 приведены синусоидальные аппроксимации циркадианных ритмов исследуемых электролитов в слюне, которые были достоверны по тесту Рэлея для группы в целом.

Установлено существование циркадианных ритмов магния и в других биосубстратах. В частности, концентрации магния и цинка в материнском молоке (первый – шестой месяца лактации) проявляют значительные циркадианные колебания. Амплитуда суточных колебаний составляет 17% среднесуточного значения концентрации магния и 48% среднесуточного значения концентрации цинка. Независимо от изменчивости концентраций магния его содержание в образце молока, полученном с 10.00 до 14.00, коррелирует со среднесуточным значением концентрации [25].

циркадианные ритмы концентраций пролактина, паратгормона, кортикостерона, альдостерона, кальция, магния в сыворотке крови [28], повышают уровни  $Mg^{2+}$  в плазме крови на фоне инактивации норадреналина [29].

В то же время результаты фундаментальных исследований показывают, что магний имеет принципиальное значение для функционирования циркадианных часов, расположенных в супрахиазматическом ядре (СХЯ) переднего отдела гипоталамуса. Циркадианные часы в СХЯ синхронизируют суточные ритмы с циклом «свет – темнота». Этот процесс синхронизации опосредован, в частности, глутаматергическими синапсами между ганглиями сетчатки и нейронами СХЯ. Блокировка ионом  $Mg^{2+}$  всех типов субъединиц NMDA-рецептора – NR2A, NR2B, NR2C и NR2D, расположенных на нейронах СХЯ, стимулирует сдвиг акрофазы циркадианного цикла организма при синхронизации со световым циклом [30].

При синхронизации циркадианного и светового цикла NMDA-рецепторы в ответ на воздействие света стимулируют увеличение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  в нейронах. Циркадианные изменения в уровнях  $Ca^{2+}$  в СХЯ опосредуются ГАМК-рецепторами (гамма-аминомасляная кислота) и Mg-зависимыми NMDA-рецепторами нейронов ядра [31].

В эксперименте увеличение уровня  $Ca^{2+}$ , обусловленное NMDA (агонист NMDA-рецепторов), было значительно снижено в среде с 1 ммоль/л  $Mg^{2+}$  как в течение дня (-59%,  $p < 0,05$ ), так и в течение ночи (-79%,  $p < 0,01$ ). Важный момент: при Mg-дефицитных условиях интенсивность реакции нейронов (секреция  $Ca^{2+}$ ) на стимуляцию NMDA или AMPA не зависела от времени суток. Однако при концентрации 1 ммоль/л  $Mg^{2+}$  в среде уровни секретируемого  $Ca^{2+}$  днем достоверно выше (в 1,9 раза), чем ночью ( $p < 0,05$ ) (рис. 4) [31].

Mg-зависимые NMDA-рецепторы необходимы для поддержания ритма циркадианных часов,

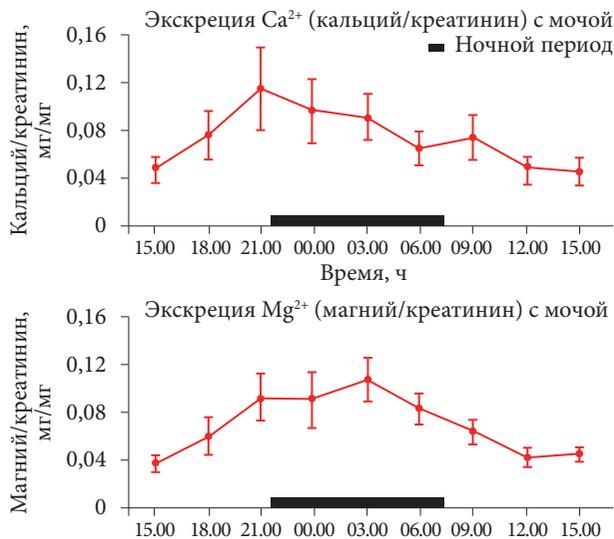


Рис. 1. Циркадианные изменения уровней магния и кальция, нормализованных на уровни креатинина, в группе здоровых мальчиков 10–11 лет (образцы собирались каждые три часа в течение суток)

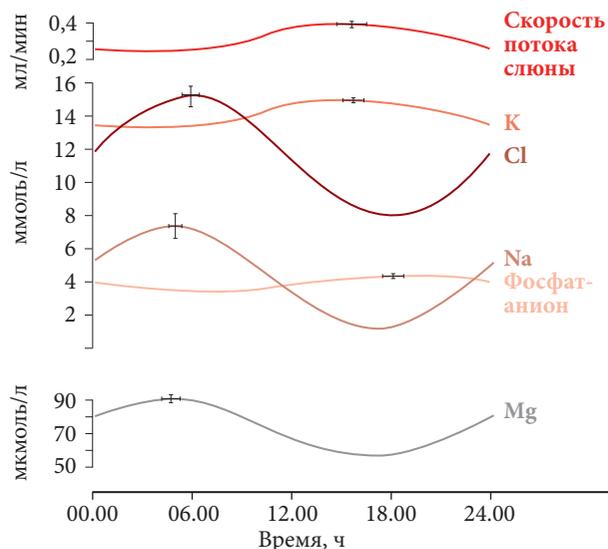


Рис. 2. Синусоидальные аппроксимации циркадианных ритмов концентраций электролитов в естественно секретируемой слюне в подъязычной впадине

## Молекулярно-физиологические механизмы, относящиеся к циркадианным эффектам магния

Вопрос, каким образом формируется циркадианный ритм магния, остается открытым. С одной стороны, известно, что в организме здорового человека циркадианный паттерн внеклеточного магния не модулируется гормональными механизмами, регулируемыми концентрацией глюкозы [26]. С другой стороны, многочисленные биохимические и гормональные факторы способны оказывать существенное влияние на уровни магния в биосубстратах. Например, предсердный натрийуретический фактор вызывает увеличение экскреции натрия, хлорида, магния и кальция и воздействует на суточные ритмы этих электролитов [27]. Дотации лития тормозят биохимические

формируемых, в частности, дофаминергическими нейронами гипоталамуса. Дофаминергические нейроны проявляют два функционально различных режима электрофизиологической активности: низкочастотный (стимулируется активацией AMPA-рецепторов) и высокочастотный (стимулируется активацией NMDA-рецепторов). Механизм действия NMDA-рецепторов на дофаминергические нейроны основан на уменьшении амплитуды колебаний концентрации ионов  $Ca^{2+}$  за счет частичного блокирования ионами  $Mg^{2+}$  канала NMDA-рецептора, что определяет свойство последнего включать высокочастотный режим работы дофаминергического нейрона [32]. Ионы  $Mg^{2+}$  являются естественным антагонистом NMDA-рецепторов и агонистом ГАМК-рецепторов и необходимы для поддержания циркадианного цикла «сон – бодрствование». ГАМК считается важным тормозящим нейромедиатором. ГАМКергические синапсы СХЯ проявляют циркадианный ритм изменений синаптической пластичности [33].

Во время ночного сна (22.00–07.00) ионы  $Mg^{2+}$  снижают секрецию адреноректорикотропного гормона, повышают мощность сигнала ЭЭГ в диапазоне частот (11,0–12,9 Гц), который соответствует сигма-ритму – одному из основных и наиболее четко выраженных элементов спонтанной ЭЭГ, регистрируемой в состоянии естественного физиологического сна, без изменений в интенсивности дельта-волн. Полученные данные согласуются с данными о том, что  $Mg^{2+}$  проявляет ГАМК-агонистические и NMDA-антагонистические эффекты [34].

Особое значение имеют взаимодействия магния и гормона сна – мелатонина. Рецепторы мелатонина в СХЯ характеризуются различной чувствительностью к катионам:  $Ca^{2+}$  способствует связыванию мелатонина рецептором,  $Na^+$  вызывает дозозависимое снижение связывания мелатонина, а  $Mg^{2+}$  противодействует эффектам  $Na^+$  и частично восстанавливает

связывание мелатонина рецепторами [35]. Таким образом, обеспеченность ионами магния – одно из условий физиологического сна.

### Магний, мелатонин и циркадианый ритм «сон – бодрствование»

Между мелатонином и магнием существуют двунаправленные взаимодействия. Мелатонин секретируется шишковидной железой, магний играет важную роль в росте и развитии этого органа. И наоборот, уровни магния снижаются при нарушении функции эпифиза [36].

Магний стимулирует повышение активности серотонин-N-ацетилтрансферазы, фермента биосинтеза мелатонина, который катализирует ацетилирование N-серотонина в N-ацетилсеротонин. Следовательно, дефицит магния в диете приводит к снижению биосинтеза мелатонина.

В эксперименте Mg-дефицитная диета (150 ppm магния, четыре недели) приводила к значительному снижению уровней мелатонина плазмы животных ( $50 \pm 6,4$  пг/мл) по сравнению с Mg-адекватной диетой (1000 ppm,  $75 \pm 6,6$  пг/мл,  $p = 0,01$ ) (рис. 5) [37].

Заметим, что индуцированное светом подавление синтеза мелатонина за счет ингибирования серотонин-N-ацетилтрансферазы опосредуется Mg-зависимыми NMDA-рецепторами [38].

Ответ синтеза/секреции мелатонина в шишковидной железе на уровни магния зависит от стадии циркадианного цикла. В эксперименте перфузия шишковидных желез с физиологическими концентрациями кальция (5,2 ммоль/л) и магния (1,34 ммоль/л) в состоянии, соответствовавшем середине темного периода, приводила к стимуляции синтеза мелатонина. Между тем в течение светового периода эффектов воздействия магния на синтез мелатонина не наблюдалось [39].

И магний, и мелатонин характеризуются цитопротекторными свойствами. И тот и другой проявляют нейропротекторные эффекты на модели неонатальной

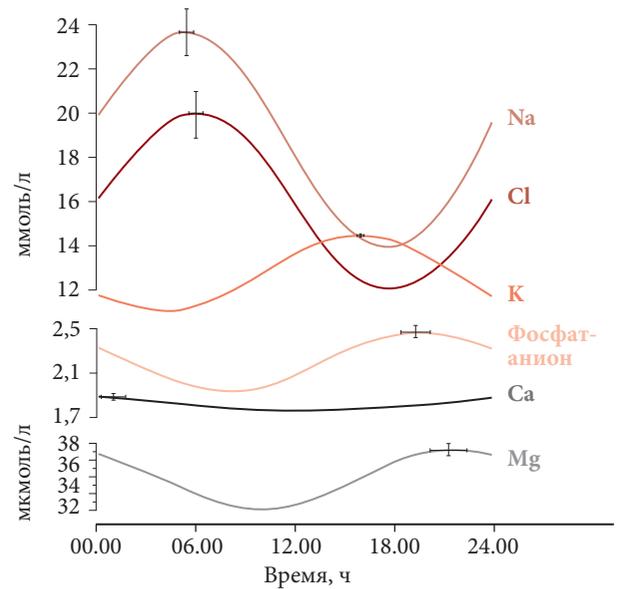


Рис. 3. Синусоидальные аппроксимации циркадианых ритмов концентраций электролитов в вынужденно секретируемой слюне

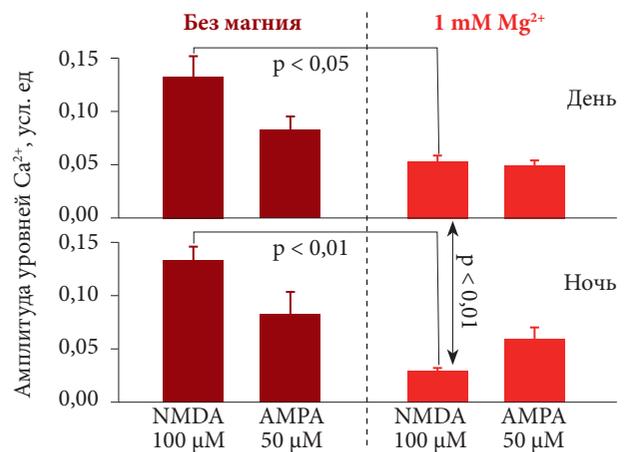


Рис. 4. Различия днем и ночью при активации секреции  $Ca^{2+}$  агонистами глутаматных рецепторов (NMDA и AMPA) в присутствии или в отсутствие внеклеточного  $Mg^{2+}$

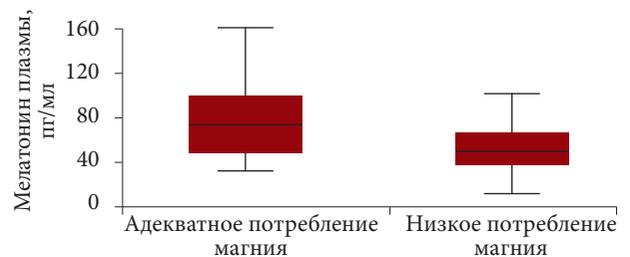


Рис. 5. Уровень мелатонина в плазме при дефиците магния и достаточных уровнях магния в диете (прямоугольники обозначают 25%-ый и 75%-ый процентиля, горизонтальная линия – среднее значение)



ишемии головного мозга. По сравнению с плацебо объем инфаркта мозга значительно снижается на фоне применения магния, мелатонина или их комбинации (рис. 6). Кроме того, анализ иммуногистохимических маркеров апоптоза (окрашивание TUNEL и окрашивание на проапоптотический фермент каспазу-3) (рис. 7) показал заметное снижение числа апоптозирующих нейронов на единицу площади в коре, зонах СА1, СА3 и зубчатой извилины гиппокампа (рис. 8) [40].

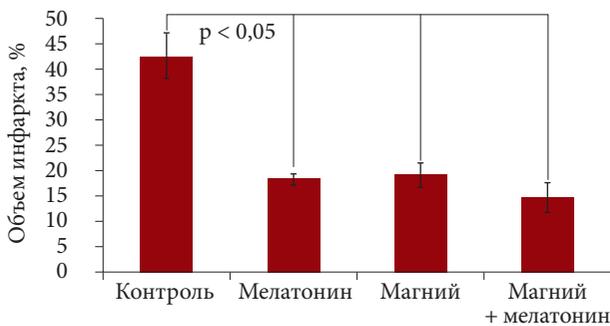


Рис. 6. Объем инфаркта мозга снижается при приеме магния и мелатонина

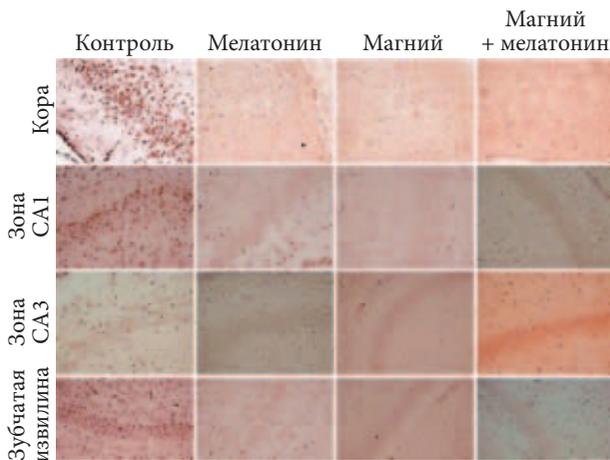
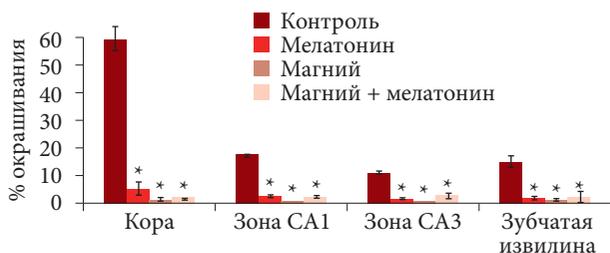


Рис. 7. Иммуногистохимическое окрашивание на каспазу-3 в различных регионах гиппокампа



\*  $p < 0,05$ .

Рис. 8. Количественная оценка данных окрашивания на каспазу-3 на единицу площади различных зон гиппокампа

На фоне дефицита магния повышенная концентрация мелатонина в дневное время оказывает парадоксальное epileptogenic действие на гиппокамп. Так, при низком уровне  $Mg^{2+}$  мелатонин в физиологической концентрации 10 нМ/л не влияет на эпилептическую активность. Однако при концентрации 1000 нМ/л мелатонин увеличивает эпилептическую активность на 140% в течение дня, но не ночью [41]. Мелатонин также снижает эпилептиформную активность в лобных долях, провоцируемую глубоким дефицитом магния. Частота возникновения эпилептиформных сигналов уменьшается в два раза при использовании мелатонина (10–100 нмоль/л) [42]. Цитопротекторные и другие эффекты мелатонина и магния не являются полностью эквивалентными. Например, мелатонин не защищает гранулярные нейроны мозжечка в культуре от глутаматной эксайтотоксичности. Магний, наоборот, ингибирует чрезмерную активность NMDA-рецепторов, обеспечивая защиту от глутаматной нейротоксичности [43].

Клинические результаты подтверждают данные фундаментальных исследований о взаимосвязи между магнием и мелатонином. Ежедневный прием препарата магния (500 мг/сут) в течение восьми недель приводит к статистически значимому увеличению общей продолжительности сна ( $p = 0,002$ ), улучшению его качества ( $p = 0,03$ ), возрастанию концентрации мелатонина ( $p = 0,007$ ) и кортизола ( $p = 0,008$ ) в сыворотке крови [44].

Пероральный прием смеси магния и мелатонина улучшает состояние пожилых пациентов, страдающих бессонницей ( $n = 43$ , возраст  $78,3 \pm 3,9$  года). Эффективность смеси 5 мг мелатонина, 225 мг магния и 11 мг цинка в 100 г грушевого сока, применявшейся в течение восьми недель за час перед сном, сравнивали с эффектом плацебо (100 г сока). Качество сна оценивали по шкале Pittsburgh (PSQI), Leeds (LSEQ), качество жизни – по шкале SF-36. Эффективность

смеси магния и мелатонина превысила таковую плацебо согласно оценке пациентов по шкале PSQI (+6,8; 95%-ный доверительный интервал 5,4–8,3;  $p < 0,001$ ), легкости засыпания ( $p < 0,001$ ), качества сна ( $p < 0,001$ ), сниженной трудности при пробуждении ( $p = 0,005$ ), общего времени сна ( $p < 0,001$ ) и баллу по шкале SF-36 ( $p = 0,006$ ) [45].

Обратите внимание: средняя точка сна (точка времени в середине между засыпанием и пробуждением, соответствующая, как правило, максимальной секреции мелатонина) зависит от обеспеченности организма магнием. В клинико-эпидемиологическом исследовании с участием 3304 студентов (будущих диетологов) в возрасте 18–20 лет из 53 учебных заведений Японии потребление магния оценивали по дневнику диеты. Риск сдвига средней точки сна в более поздний период времени снижался при более высоком потреблении белка, магния, калия, кальция, а также ряда витаминов (А, D,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_9$ ). Более высокий риск «запоздалой» средней точки сна ассоциировался с повышенным потреблением алкоголя, жиров, кондитерских изделий и мяса в течение дня [46].

Двунаправленность взаимодействия между циркадианным ритмом, уровнями мелатонина и магния в плазме крови указывает на важные аспекты компенсации дефицита магния. Так, уровни магния в крови непосредственно влияют на циркадианный ритм, регулируемый СХЯ гипоталамуса и шишковидной железой. В то же время нарушения циркадианных часов усиливают потери магния организмом. Поэтому коррекция циркадианных часов (например, с помощью фототерапии или, наоборот, посредством максимально возможного снижения освещенности ночью) [47] может быть важным компонентом для компенсации недостаточности магния [9].

### Циркадианные ритмы магния и сердечно-сосудистая система

Как в дневное, так и в ночное время сниженные уровни магния в плазме крови и эритроцитах ассоции-

рованы с повышенным артериальным давлением (АД), воспалением эндотелия и эндотелиальной дисфункцией, инсулинорезистентностью, воспалением и атеросклерозом сосудов, повышенным общим периферическим сопротивлением сосудов, снижением сердечного выброса [48], а также с более высокой инцидентностью аритмии, тахикардии и инфаркта миокарда [14, 49].

Влияние факторов риска смертности от ишемической болезни сердца (АД, свертываемость крови, аритмия и др.) усиливается в ночное время. Результаты клинических исследований с участием взрослых здоровых добровольцев продемонстрировали снижение ЧСС и АД в ночные часы. Минимальные значения гематокрита и вязкости крови наблюдаются между 24.00 и 04.00, уровня общего белка – в 04.00, магния и кальция – с 02.00 до 04.00. Уровни кортикостероидов в плазме крови достигают пикового значения незадолго до пробуждения пациентов [50]. Увеличение внезапной сердечной смерти у пациентов с утренней гипертонией связано с увеличением частоты желудочковых аритмий, обусловленных в свою очередь циркадианными колебаниями уровня магния в крови [51]. Отметим, что аритмия беременных и внезапная смерть новорожденных возникают преимущественно в ночное время [52].

Патофизиологические факторы формирования острого инфаркта миокарда также включают циркадианные эффекты. В частности, лишение сна (очевидное нарушение циркадианного ритма, приводящее к сильному стрессу и формированию глубокого дефицита магния) достаточно частая причина инфаркта миокарда. Так, хроническое недосыпание отмечается у 27% пациентов с острым инфарктом миокарда. Данные клинических исследований показали, что частота случаев острого инфаркта миокарда выше в первой четверти суток (когда активность парасимпатической ветви нейрогуморальной регуляции быстро снижается, активность симпатической нерв-

ной системы возрастает, уровни магния в крови достигают низких значений) [53].

При спонтанной стенокардии (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия) отмечается переходный подъем сегмента ST на ЭКГ во время приступа боли. Ишемические эпизоды спонтанной стенокардии проявляют циркадианную изменчивость и часто наблюдаются с полуночи до раннего утра (рис. 9). Спазм коронарных артерий – основной механизм формирования ишемических эпизодов при вариантной стенокардии. Патогенетическими факторами формирования спазма коронарных артерий являются недостаточная секреция оксида азота (NO) при дисфункции эндотелия сосудов, повышение окислительного стресса и хроническое воспаление эндотелия, усиленная сократимость гладкой мускулатуры сосудов при дефиците магния [54].

Колебания концентрации внутриклеточного  $Mg^{2+}$  ассоциированы со спонтанными ритмическими сокращениями кардиомиоцитов [55]. Это обусловлено тем, что магний участвует в циркадианной регуляции плотности бета-адренорецепторов и активности аденилатциклаза (ферментов биосинтеза циклического аденозинмонофосфата, цАМФ) в кардиомиоцитах. Плотность бета-1-адренорецепторов в желудочках сердца претерпевает существенные циркадианные изменения с пиками в середине светлого и темного периода. Плотность бета-адренорецепторов 2-го подтипа не проявляет циркадианной ритмичности. Стимуляция активности аденилатциклаза, что указывает на передачу сигнала от бета-1-адренорецепторов, происходит в начале светлого и темного периода, за шесть часов до формирования пика плотности бета-1-рецепторов. Инициация синтеза цАМФ посредством аденилатциклаза невозможна без взаимодействия между адренорецепторами и G-белками. Подобное взаимодействие опосредуется ионами  $Mg^{2+}$ . Кроме того, ионы  $Mg^{2+}$  необходимы для реализации ката-

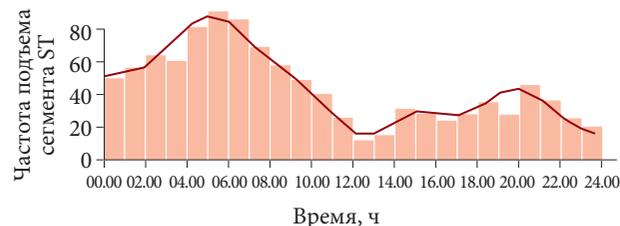


Рис. 9. Циркадианные изменения частоты эпизодов подъема сегмента ST у пациентов со спонтанной стенокардией (n = 1062)

литической активности аденилатциклаза. Таким образом, циркадианные изменения концентрации  $Mg^{2+}$  в крови могут регулировать активность аденилатциклаза, активируемых бета-1-адренорецепторами [56].

### Заключение

Как показывает клиническая практика, назначение препаратов с учетом циркадианного ритма (асимметричное дозирование) позволяет достичь более высокой эффективности лечения, снизить побочные эффекты и дозу препаратов (например, снотворных, противовоспалительных, бронходилататоров) [3].

При назначении препаратов магния (например, препарат Магнерот, магния оротат) целесообразно учитывать циркадианный ритм индивидуального пациента. В терапии и акушерстве для перорального приема используются органические соли магния, характеризующиеся высокой биодоступностью и минимумом побочных эффектов. Как правило, препараты магния принимают три-четыре раза в день (например, первая таблетка – в 08.00, вторая – в 12.00, третья – в 16.00, четвертая – в 20.00). Очевидно, что такой прием не учитывает циркадианный ритм с акрофазой в дневное время и батифазой – в ночное.

Вместе с тем асимметричное дозирование препарата Магнерот может существенно оптимизировать магниевую терапию у пациентов с обострением симптомов заболелания в ночное время. Например, согласно инструкции по применению, Магнерот рекомендуется применять по две-три таблетки вечером при ночных судорогах кро-



ножных мышц. Скорее всего такой режим приема будет способствовать сглаживанию падающей циркадианной кривой концентрации магния в ночное время, когда клинические проявления магниевых дефицита и гипомагниемии наиболее ярки.

Действующее вещество препарата Магнерот – магния оротат. В фармакологии соли оротовой кислоты используются в качестве переносчика минералов, поскольку оротовая кислота повышает клеточную биодоступность катионов и имеет ряд дополнительных преимуществ по сравнению с неорганическими солями.

Во-первых, оротовая кислота – эндогенный метаболит человека. В организме человека она синтезируется в печени из аспартата и карбамоилфосфата и является важным продуктом метаболизма пиримидиновых нуклеотидов.

Во-вторых, оротовая кислота поддерживает функцию миокарда. Пероральный прием оротовой кислоты часто рекомендуется после хирургических операций на сердце. Наиболее вероятным механизмом кардиотропного действия оротовой кислоты/оротата является увеличение синтеза уридинмонофосфата и других уридинфосфатов. Уридинфосфаты – сигнальные молекулы, взаимодействующие с пуринергическими рецепторами. Активация этих рецепторов приводит к вазодилатации, позитивным

изменениям липидного профиля и улучшению энергообеспечения кардиомиоцитов [57].

Циркадианные колебания оротовой кислоты детально не изучены. Тем не менее данные о метаболизме пиримидинов указывают на возможные циркадианные эффекты оротата. Так, доказано наличие внутрисуточных вариаций содержания различных пиримидинов в моче [58]. Существует циркадианный ритм уровней и активности ключевых ферментов метаболизма пиримидина и оротовой кислоты – оротат-фосфорибозилтрансферазы (EC 2.4.2.10), уридинфосфорилазы (2.4.2.3) и дигидроурацил-дегидрогеназы (1.3.1.2) [59]. Кроме того, установлены циркадианные ритмы колебаний интенсивности синтеза и деградации пиримидинов в печени [60]. Все эти данные фундаментальных исследований позволяют предположить существование циркадианных колебаний концентрации оротовой кислоты. Назначение препарата Магнерот вечером или на ночь в количестве двух-трех таблеток позволит достичь более высокой эффективности при использовании стандартных препаратов для поддержания сердечно-сосудистой системы (сердечные гликозиды, антиаритмические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II и т.д.). Как следствие – имеет место более

отчетливое купирование ночных обострений приступов стенокардии, подъема АД, приступов желудочковой аритмии, в том числе аритмии беременных, улучшение качества сна.

Магния оротат (препарат Магнерот) выравнивает циркадианный ритм сна и бодрствования, предупреждает удлинение сегмента QT в ночное время, гармонизирует взаимовлияния симпатическо-парасимпатической вегетативной нервной системы.

Многолетний практический опыт ночных дежурств кардиологов, акушеров-гинекологов, реаниматологов позволяет утверждать, что ночь – период обострений. Советский писатель-фантаст Иван Ефремов в романе «Час Быка» четко обозначил три-четыре часа предраусветного безвременья как временной порог, преодолеть который без энергии сложно. Любые назначения врачей и применение самых современных лекарственных средств без нормализации электролитного баланса магния, калия, кальция и микроэлементов будут либо недостаточны, либо безуспешны. Деформированный минеральный обмен не только вносит свой вклад в патогенез заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на воздействие лекарственных средств. Магний относится к ключевым энергетическим биоэлементам, необходимым для синтеза аденозинтрифосфата. ☺

## Литература

1. Golombek D.A., Pandi-Perumal S.R., Brown G.M., Cardinali D.P. Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia // Eur. J. Pharmacol. 2015. Vol. 762. P. 42–48.
2. Maurya K.K., Semwal B.C., Neelam S. et al. Chronopharmacology: a tool for therapy of diseases // Int. Res. J. Pharm. 2012. Vol. 3. № 5. P. 128–132.
3. Арушанян Э.Б. Хронофармакология. Ставрополь, 2000.
4. Федосеев Г.В., Дегтярева З.Я. Хронобиологические аспекты физиологии и патологии легких // Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 1989. С. 236–248.
5. Martino T.A., Young M.E. Influence of the cardiomyocyte circadian clock on cardiac physiology and pathophysiology // J. Biol. Rhythms. 2015. Vol. 30. № 3. P. 183–205.
6. Reinberg A.E. Concepts in chronopharmacology // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1992. Vol. 32. P. 51–66.
7. Валиев О.М., Исмаилов Ш.И. Циркадный ритм артериального давления у гипертонзивных больных и хронофармакотерапия бета-адреноблокаторами // III Всесоюзная конференция по хронобиологии и хрономедицине (тезисы). Москва – Ташкент, 1990. С. 74.
8. Valenzuela F.J., Vera J., Venegas C. et al. Circadian system and melatonin hormone: risk factors for complications during pregnancy // Obstet. Gynecol. Int. 2015 [Epub 2015. Mar. 2].
9. Durlach J., Pagès N., Vac P. et al. Magnesium depletion with hypo- or hyper- function of the biological clock may be involved in chronopathological forms of asthma // Magnes. Res. 2005. Vol. 18. № 1. P. 19–34.
10. Королев А.А., Богданов М.В., Королев Ал.А. и др. Медицинская экология: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. М.: Академия, 2003.

# МАГНЕРОТ®



Реклама

рег. №: П N012966/01  
Сделано в Германии



- 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>



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)

1. Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова «Препараты магния в кардиологической практике», Лечащий врач, № 4, 2014.  
2. И. А. Мочкин, М. Л. Максимов «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.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



11. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хроноterapia заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина, 1991.
12. Torshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science, 2009.
13. Kanabrocki E.L., Sothorn R.B., Ryan M.D. et al. Circadian characteristics of serum calcium, magnesium and eight trace elements and of their metallo-moieties in urine of healthy middle-aged men // Clin. Ter. 2008. Vol. 159. № 5. P. 329–346.
14. 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 (259). С. 115–129.
15. Агаджанян Н.А., Воложин А.И., Евстафьева Е.В. Экология человека и концепция выживания. Учебное пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.
16. Newhouse I.J., Johnson K.P., Montepare W.J., McAuliffe J.E. Variability within individuals of plasma ionic magnesium concentrations // BMC Physiol. 2002. Vol. 2. ID 6.
17. Touitou Y., Touitou C., Bogdan A. et al. Serum magnesium circadian rhythm in human adults with respect to age, sex and mental status // Clin. Chim. Acta. 1978. Vol. 87. № 1. P. 35–41.
18. Szyszka A., Brocki Z., Mrozikiewicz A., Paradowski S. Circadian changes in levels of magnesium in serum of healthy individuals // Pol. Tyg. Lek. 1992. Vol. 47. № 46–48. P. 1078–1079.
19. Nicoll G.W., Struthers A.D., Fraser C.G. Biological variation of urinary magnesium // Clin. Chem. 1991. Vol. 37. № 10. Pt. 1. P. 1794–1795.
20. Hong Y.H., Dublin N., Razack A.H. et al. Twenty-four hour and spot urine metabolic evaluations: correlations versus agreements // Urology. 2010. Vol. 75. № 6. P. 1294–1298.
21. DeSanto N.G., DiIorio B., Capasso G. et al. Circadian rhythm with acrophase at night for urinary excretion of calcium and magnesium in childhood: population-based data of the cimitile study in southern Italy // Miner. Electrolyte Metab. 1988. Vol. 14. № 4. P. 235–239.
22. Touitou Y., Auzéby A., Camus F., Djeridane Y. Twenty-four-hour profiles of urinary excretion of calcium, magnesium, phosphorus, urea, and creatinine in healthy prepubertal boys // Clin. Biochem. 2010. Vol. 43. № 1–2. P. 102–105.
23. Ghazali S., Barratt T.M. Urinary excretion of calcium and magnesium in children // Arch. Dis. Child. 1974. Vol. 49. № 2. P. 97–101.
24. Dawes C. Circadian rhythms in the flow rate and composition of unstimulated and stimulated human submandibular saliva // J. Physiol. 1975. Vol. 244. № 2. P. 535–548.
25. Karra M.V., Kirksey A. Variation in zinc, calcium, and magnesium concentrations of human milk within a 24-hour period from 1 to 6 months of lactation // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1988. Vol. 7. № 1. P. 100–106.
26. Jacomella V., Sauser A., Truttman A.C. Free plasma magnesium following glucose loading in healthy humans // Acta Diabetol. 1997. Vol. 34. № 3. P. 235–237.
27. Janssen W.M., de Zeeuw D., van der Hem G.K., de Jong P.E. Atrial natriuretic factor influences renal diurnal rhythm in essential hypertension // Hypertension. 1992. Vol. 20. № 1. P. 80–84.
28. McEachron D.L., Kripke D.F., Hawkins R. et al. Lithium delays biochemical circadian rhythms in rats // Neurophysiobiology. 1982. Vol. 8. № 1. P. 12–29.
29. Sastre E., Nicolay A., Bruguerolle B., Portugal H. Effect of lithium on norepinephrine metabolic pathways // Life Sci. 2005. Vol. 77. № 7. P. 758–767.
30. Clark J.P., Kofuji P. Stoichiometry of N-methyl-D-aspartate receptors within the suprachiasmatic nucleus // J. Neurophysiol. 2010. Vol. 103. № 6. P. 3448–3464.
31. Ikeda M., Yoshioka T., Allen C.N. Developmental and circadian changes in Ca<sup>2+</sup> mobilization mediated by GABA<sub>A</sub> and NMDA receptors in the suprachiasmatic nucleus // Eur. J. Neurosci. 2003. Vol. 17. № 1. P. 58–70.
32. Ha J., Kuznetsov A. Interaction of NMDA receptor and pacemaking mechanisms in the midbrain dopaminergic neuron // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. P. e69984.
33. Gompf H.S., Allen C.N. GABAergic synapses of the suprachiasmatic nucleus exhibit a diurnal rhythm of short-term synaptic plasticity // Eur. J. Neurosci. 2004. Vol. 19. № 10. P. 2791–2798.
34. Murck H., Steiger A. Mg<sup>2+</sup> reduces ACTH secretion and enhances spindle power without changing delta power during sleep in men – possible therapeutic implications // Psychopharmacology (Berl.). 1998. Vol. 137. № 3. P. 247–252.
35. Laitinen J.T., Saavedra J.M. Differential sensitivity to cations of the melatonin receptors in the rat area postrema and suprachiasmatic nuclei // J. Neurochem. 1990. Vol. 55. № 4. P. 1450–1453.
36. Turgut M., Yenisey C., Bozkurt M. et al. Analysis of zinc and magnesium levels in pinealectomized chicks: roles on development of spinal deformity? // Biol. Trace Elem. Res. 2006. Vol. 113. № 1. P. 67–75.
37. Billyard A.J., Eggett D.L., Franz K.B. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats // Magnes. Res. 2006. Vol. 19. № 3. P. 157–161.
38. Poeggeler B.H., Barlow-Walden L.R., Reiter R.J. et al. Red-light-induced suppression of melatonin synthesis is mediated by N-methyl-D-aspartate receptor activation in retinally normal and retinally degenerate rats // J. Neurobiol. 1995. Vol. 28. № 1. P. 1–8.
39. Zhao Z.Y., Touitou Y. Response of rat pineal melatonin to calcium, magnesium, and lithium is circadian stage dependent // J. Pineal. Res. 1993. Vol. 14. № 2. P. 73–77.
40. Cetinkaya M., Alkan T., Ozyener F. et al. Possible neuroprotective effects of magnesium sulfate and melatonin as both pre- and post-treatment in a neonatal hypoxic-ischemic rat model // Neonatology. 2011. Vol. 99. № 4. P. 302–310.
41. Musshoff U., Speckmann E.J. Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats // Life Sci. 2003. Vol. 73. № 20. P. 2603–2610.
42. Fauteck J.D., Bockmann J., Böckers T.M. et al. Melatonin reduces low-Mg<sup>2+</sup> epileptiform activity in human temporal slices // Exp. Brain Res. 1995. Vol. 107. № 2. P. 321–325.
43. Giusti P., Gusella M., Lipartiti M. et al. Melatonin protects primary cultures of cerebellar granule neurons from kainate



- but not from N-methyl-D-aspartate excitotoxicity // *Exp. Neurol.* 1995. Vol. 131. № 1. P. 39–46.
44. *Abbasi B., Kimiagar M., Sadeghniaat K. et al.* The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: a double-blind placebo-controlled clinical trial // *J. Res. Med. Sci.* 2012. Vol. 17. № 12. P. 1161–1169.
  45. *Rondanelli M., Opizzi A., Monteferrario F. et al.* The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011. Vol. 59. № 1. P. 82–90.
  46. *Sato-Mito N., Sasaki S., Murakami K. et al.* The midpoint of sleep is associated with dietary intake and dietary behavior among young Japanese women // *Sleep Med.* 2011. Vol. 12. № 3. P. 289–294.
  47. *Durlach J., Pagès N., Bac P. et al.* Magnesium deficit and sudden infant death syndrome (SIDS): SIDS due to magnesium deficiency and SIDS due to various forms of magnesium depletion: possible importance of the chronopathological form // *Magnesium Res.* 2002. Vol. 15. № 3–4. P. 269–278.
  48. *Afsar B., Elsurer R.* The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014. Vol. 8. № 1. P. 28–35.
  49. *Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и др.* Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 23. Акушерство и гинекология. № 2. С. 10–23.
  50. *Paul O.* Factors in mortality from coronary disease // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1973. Vol. 84. P. 132–143.
  51. *Siegel D., Black D.M., Seeley D.G., Hulley S.B.* Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men // *Am. J. Cardiol.* 1992. Vol. 69. № 4. P. 344–347.
  52. *Warland J., O'Brien L.M., Heazell A.E. et al.* An international internet survey of the experiences of 1,714 mothers with a late stillbirth: the STARS cohort study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. Vol. 15. ID 172.
  53. *Singh R.B., Pella D., Neki N.S. et al.* Mechanisms of acute myocardial infarction study (MAMIS) // *Biomed. Pharmacother.* 2004. Vol. 58. Suppl. 1. P. S111–115.
  54. *Kusama Y., Kodani E., Nakagomi A. et al.* Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management // *J. Nippon Med. Sch.* 2011. Vol. 78. № 1. P. 4–12.
  55. *Kawahara K., Sato R., Iwabuchi S., Matsuyama D.* Rhythmic fluctuations in the concentration of intracellular  $Mg^{2+}$  in association with spontaneous rhythmic contraction in cultured cardiac myocytes // *Chronobiol. Int.* 2008. Vol. 25. № 6. P. 868–881.
  56. *Witte K., Parsa-Parsi R., Vobig M., Lemmer B.* Mechanisms of the circadian regulation of beta-adrenoceptor density and adenylyl cyclase activity in cardiac tissue from normotensive and spontaneously hypertensive rats // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995. Vol. 27. № 5. P. 1195–1202.
  57. *Торшин И.Ю., Громова О.А.* Молекулярные механизмы воздействия оротаата магния на сердечно-сосудистую систему // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2008. Т. 4. № 5. С. 63–66.
  58. *Ueta A., Sumi S., Ito T. et al.* Intra-day variations in urinary pyrimidines in ornithine carbamoyltransferase deficiency and healthy individuals // *Clin. Chim. Acta.* 2001. Vol. 308. № 1–2. P. 187–189.
  59. *Naguib F.N., Soong S.J., el Kouni M.H.* Circadian rhythm of orotate phosphoribosyltransferase, pyrimidine nucleoside phosphorylases and dihydrouracil dehydrogenase in mouse liver. Possible relevance to chemotherapy with 5-fluoropyrimidines // *Biochem. Pharmacol.* 1993. Vol. 45. № 3. P. 667–673.
  60. *Fustin J.M., Doi M., Yamada H. et al.* Rhythmic nucleotide synthesis in the liver: temporal segregation of metabolites // *Cell Rep.* 2012. Vol. 1. № 4. P. 341–349.

## Regarding a Circadian Rhythm and Chronopharmacology of Magnesium Orotate

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, I.Yu. Torshin<sup>2,3</sup>, A.G. Kalachyova<sup>1,2</sup>, T.R. Grishina<sup>1,2</sup>, Ye.Yu. Yegorova<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Russian Joint Institute for Microelements, UNESCO

<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology

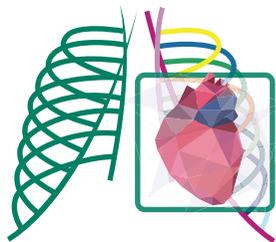
Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

*Here we present the results of analysis based of empirical data on circadian rhythm and chronopharmacology of magnesium, which is important to measure for conducting effective magnesium-based therapy. The results of clinical studies on circadian rhythm of magnesium concentration and corresponding molecular mechanisms, a link between levels of magnesium, melatonin and „sleep – wake“ cycle as well as between magnesium circadian rhythm and state of cardiovascular system.*

*In healthy volunteers concentration of magnesium in the blood declines at night time (02.00–05.00 am) accompanied by excretion of magnesium into urine. Patients with some pathologies were shown to have upregulated nocturnal decline in magnesium level which is a pathogenetic factor for exacerbations in clinical picture at this time of day. Such patients were justified to take drug Magnerot in the evening and at night.*

**Key words:** circadian rhythm, concentration of magnesium in blood/saliva/urine, ischemic heart disease, convulsions, arrhythmia, melatonin, Magnerot

кардиология и ангиология



# IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС И ШКОЛА ДЛЯ ВРАЧЕЙ КАРДИОТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ

19-20 февраля 2016, Санкт-Петербург,  
Corinthia St. Petersburg «Невский Палас» (Невский пр., 57, ст. м. «Маяковская»)

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская ассоциация радиологов
- Общество торакальных радиологов
- Общество специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российская медицинская академия последипломного образования
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- СПбОО «Человек и его здоровье»

## ПРИ УЧАСТИИ

- European Society of Thoracic Imaging (ESTI)
- European Society of Cardiac Radiology (ESCR)

**ПРЕЗИДЕНТ КОНГРЕССА:** проф. Амосов В.И.

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Сопредседатели: проф. Синицын В.Е.  
проф. Тюрин И.Е.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Современные технологии визуализации в торакальной радиологии
- Кардиоваскулярная радиология
- Визуализация в торакальной онкологии и онкогематологии
- Визуализация в пульмонологии
- Торакальная радиология во фтизиатрии
- Визуализация в торакальной хирургии
- Торакальная радиология в педиатрии
- Визуализация торакальной и сочетанной травмы
- Ядерная медицина при заболеваниях сердца и легких
- Интервенционные процедуры в торакальной радиологии
- Эндоскопический ультразвук при патологии органов дыхания

*В рамках конгресса запланированы лекции ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области диагностики и лечения органов дыхания и кровообращения.*

## ВАЖНЫЕ ДАТЫ

**До 1 декабря 2015** - Оплата раннего регистрационного взноса  
**До 5 декабря 2015** - Прием тезисов и заявок на доклады  
**До 15 января 2016** - Гарантированное бронирование проживания в отеле

## ФОРМЫ УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ

- ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ
- УСТНЫЙ ДОКЛАД
- ЛЕКЦИЯ
- АККРЕДИТОВАННЫЙ УЧАСТНИК

Для участия в конгрессе необходимо заполнить регистрационную форму и направить ее в технический комитет по адресу: [welcome@congress-ph.ru](mailto:welcome@congress-ph.ru) с пометкой «Кардиоторакальная радиология».

Обращаем Ваше внимание на то, что прием материалов (заявка на устное сообщение, тезисы и лекцию в рамках школы для врачей) осуществляется только от зарегистрированных участников.

## ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

- Объем – до 2 страниц
- Поля: верхнее и нижнее – 3 см, левое и правое – 2 см
- Тезисы принимаются только в электронном виде в текстовом редакторе Word (версия Word 97 и выше) Каждые тезисы отправляются отдельным вложенным файлом по электронной почте
- Тезисы начинаются с названия заглавными буквами жирным шрифтом, Times New Roman, № 14
- На следующих строках указываются фамилия и инициалы авторов, должность, ученая степень, звание, место работы
- Авторский коллектив – буквы прописные, название учреждения – прописные
- Для текста тезисов: шрифт – Times New Roman, № 12, интервал – 1,5
- На последней странице указываются полные контактные данные одного из авторов, ответственного за публикацию
- ФИО, ученое звание и ученая степень, должность и место работы, полный почтовый адрес с индексом, адрес электронной почты, номера контактных телефонов и факса
- Если авторы хотели бы представить доклад, то это указывается на той же странице

- Обращаем Ваше внимание на то, что таблицы, формулы и графические рисунки к публикации не принимаются.

С условиями участия в конгрессе Вы можете ознакомиться на сайте [www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)

## ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

(812) 380-3155, 380-3156

[www.ics.spb.ru](http://www.ics.spb.ru)



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

(812)380-31-52 (53, 54)

[welcome@congress-ph.ru](mailto:welcome@congress-ph.ru)

[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)



Координатор проекта Волошкина Евгения

ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА БУДЕТ РАБОТАТЬ ВЫСТАВКА  
С УЧАСТИЕМ ВЕДУЩИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ И ПОСТАВЩИКОВ ОБОРУДОВАНИЯ, КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ.  
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!

# Небилет®

Небиволол 5 мг № 14, 28



## Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

-  **НЕБИЛЕТ® –  $\beta_1$ -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ<sup>2</sup>**
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа \*<sup>3</sup>**
-  **Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ, сравним с плацебо<sup>2</sup>**



**Краткая инструкция по применению препарата Небилет®.** МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор бета-1-адренорецепторов. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин); кардиогенный шок; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** (частые; более подробно информацию см. в инструкции препарата): головная боль; головокружение; повышенная утомляемость; слабость; парестезии; тошнота; запор; диарея.

\* По данным постмаркетингового наблюдательного исследования YESTONO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> инструкция по применению препарата (04.06.2012)

<sup>2</sup> ESH/ESC Guideline for management of arterial hypertension, 2013, doi:10.1093/eurheartj/ehf151

<sup>3</sup> Schmidt A.C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 841-849.

000 «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru> Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению от 04.06.2012. Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. Nebilet\_mod. утв. в печать 30.10.2013.

Реклама

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

# ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ  
ДЛЯ КОНТРОЛЯ  
УРОВНЯ АД И ХОЛЕСТЕРИНА



Реклама ЛП-003094



- 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

