

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

33
2013

*кардиология
и ангиология №2*

Актуальное интервью

Профессор О.Д. ОСТРОУМОВА
о том, как добиться целевого
уровня артериального давления
и высокой комплаентности

Клинические исследования

Эффективность антигипертензивной
терапии у больных с высоким и очень
высоким сердечно-сосудистым риском

Клиническая эффективность

Коррекция когнитивных функций
при артериальной гипертонии

Роль диуретиков в предупреждении
сердечно-сосудистых осложнений

Медицинский форум

Профилактика инсульта у больных
с фибрилляцией предсердий





Реклама



Сделано в Германии

- Магнерот – уникальный препарат: магний в сочетании с оротовой кислотой.
- Магнерот – мощное синергичное действие двух компонентов обеспечивает максимальную эффективность препарата.
- Магнерот применяется в комплексной терапии и для профилактики ИМ, ХСН, аритмий сердца, спастических состояний, атеросклероза, дислипидемий и ДСТ.
- Магнерот – важнейший помощник для укрепления здоровья сердца!





Эффективная
фармакотерапия. 33/2013
Кардиология и ангиология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Кардиология и ангиология»:

О.В. АВЕРКОВ, М.Г. БУБНОВА,

А.С. ГАЛЯВИЧ, С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ,

Д.В. ДУПЛЯКОВ, В.С. ЗОДИОНЧЕНКО,

Ж.Д. КОБАЛАВА, Г.В. МАТЮШКИН,

В.Б. МЫЧКА, Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,

С.В. НЕДОГОДА, Е.П. ПАНЧЕНКО,

В.И. ПОДЗОЛКОВ, Ж.М. СИЗОВА,

В.В. СКИБИТСКИЙ, Р.И. СТРЮК,

А.И. ЧЕСНИКОВА, И.И. ЧУКАЕВА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Менеджер направления

«Кардиология и ангиология»

О. АВДЕЕВА (med3@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ЛОЗОВСКАЯ,

С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «ВИВА-СТАР»

Тираж: 15 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их

фрагментов возможно только с письменного

разрешения редакции журнала. Мнение редакции

может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор О.Д. ОСТРОУМОВА:

«Современные фиксированные комбинации гипотензивных препаратов позволяют добиться целевого уровня артериального давления и высокой комплаентности»

4

Медицинские новости

7

Клинические исследования

Н.С. МАКСИМЧУК-КОЛОБОВА, Е.И. ТАРЛОВСКАЯ,
С.В. МАЛЬЧИКОВА, Ю.А. БАЛАНДИНА

Сравнительный анализ клинико-экономической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

8

Клиническая эффективность

О.Д. ОСТРОУМОВА, Н.Ю. ГАЛЕЕВА, Е.А. КАРАВАШКИНА,
И.А. ГАРЕЛИК, Е.И. ПЕРВИЧКО

Артериальная гипертония и когнитивные функции

16

Г.А. БАРЫШНИКОВА, Е.Е. АВЕРИН

Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида

24

Н.В. ОРЛОВА

Применение бета-адреноблокаторов

у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями

и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких

34

Т.Н. НОВИКОВА

Новая эра антикоагулянтной терапии при неклапанной

форме фибрилляции предсердий

42

Лекции для врачей

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, И.С. САРДАРЯН, А.Н. ГРОМОВ,
К.В. РУДАКОВ

Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

52

Медицинский форум

*Первый международный образовательный форум «Российские дни сердца»
Сателлитный симпозиум компании «Байер»*

Фибрилляция предсердий у коморбидных больных в клинической практике кардиолога

64

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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.

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

Editorial Council

O.V. AVERKOV, M.G. BUBNOVA,

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

D.V. DUPLYAKOV, V.S. ZODIONCHENKO,

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

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

S.V. NEDOGODA, Ye.P. PANCHENKO,

V.I. PODZOLKOV, Zh.M. SIZOVA,

V.V. SKIBITSKY, R.I. STRYUK,

A.I. CHESNIKOVA, I.I. CHUKAYEVA

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

O. AVDEYEVA

med3@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

People. The events. Date

Professor O.D. OSTROUMOVA: 'Modern fixed antihypertensive drugs combinations provide good blood pressure control and excellent compliance' 4

Medical news 7

Clinical studies

N.S. MAKSIMCHUK-KOLOBOVA, Ye.I. TARLOVSKAYA,
S.V. MALCHIKOVA, Yu.A. BALANDINA
Comparative analysis of clinical and economical efficacy
of combination antihypertensive treatment in high and very high risk patients 8

Clinical efficacy

O.D. OSTROUMOVA, N.Yu. GALEYEVA, Ye.A. KARAVASHKINA,
I.A. GARELIK, Ye.I. PERVICHKO
Arterial hypertension and cognitive function 16

G.A. BARYSHNIKOVA, Ye.Ye. AVERIN
Diuretics in arterial hypertension: benefits of torasemide 24

N.V. ORLOVA
Beta-adrenergic receptors blockers in patients with cardiovascular disorders
and chronic obstructive pulmonary disease 34

T.N. NOVIKOVA
A new era of anticoagulant therapy in patients with non-valvular arterial fibrillation 42

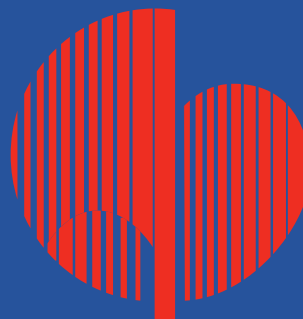
Clinical lectures

O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, I.S. SARDARYAN, A.N. GROMOV,
K.V. RUDAKOV
Magnesium orotate preparations in cardiovascular disorders: future directions 52

Medical forum

*The 1st International Educational Forum 'Russian Cardiovascular Days'
Bayer Satellite Symposium*
Atrial fibrillation in patients with comorbidities in cardiological practice 64

Министерство здравоохранения РФ
ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздрава РФ



ОРГКОМИТЕТ:

в г. Москве: Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Минздрава России

Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а.

Тел. для справок: (495) 414-62-70,
тел./факс: (495) 414-62-14, (499) 149-08-51

Вся информация на сайте:

WWW.CARDIOWEB.RU

E-MAIL: CONGRESS@CARDIOWEB.RU

Прием тезисов до 15 октября 2013 г.

«Неотложная кардиология – 2013»

VI Всероссийская конференция

28-29 ноября 2013 г.
г. Москва





Профессор О.Д. ОСТРОУМОВА: «Современные фиксированные комбинации гипотензивных препаратов позволяют добиться целевого уровня артериального давления и высокой комплаентности»



О наиболее эффективных и безопасных подходах к оптимизации лечения больных артериальной гипертонией мы беседуем с доктором медицинских наук, профессором кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, вице-президентом Российского медицинского общества по артериальной гипертонии Ольгой Дмитриевной ОСТРОУМОВОЙ.

– **Артериальная гипертония – один из основных факторов, определяющих прогноз и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Наблюдается ли тенденция к снижению ее частоты в России?**

– Популяционная частота артериальной гипертонии среди взрослого населения России составляет 40%, и этот высокий показатель уже на протяжении нескольких лет остается неизменным. С небольшой поправкой можно констатировать, что распространенность артериальной гипертонии не зависит от половой принадлежности, но варьирует в разных возрастных категориях. Ее частота среди лиц в возрасте 20–29 лет составляет 10–15%, а среди пожилых пациентов превышает 80%, что дает основание называть артериальную гипертонию классическим возраст-ассоциированным заболеванием. Уже долгое время не меняется и частота таких серьезных осложнений артериальной гипертонии, как инфаркт миокарда и инсульт. И это несмотря на огромные усилия, которые предпринимаются в данном направлении всем медицинским сообществом, в том числе РМОАГ, и государственными структурами. Подчеркну: смертность от этих осложнений снизить все-таки удалось, но саму частоту осложнений – нет. И самое обидное, что существующие современные схемы лечения делают это возможным.

– **Чем объясняется сложившаяся ситуация?**

– Прежде всего недостаточно адекватным контролем уровня артериального давления. В нашей стране доля пациентов с контролируемым артериальным давлением невелика и имеет тенденцию к уменьшению: если три года назад артериальное давление должным образом контролировалось у 21%, то сейчас – менее чем у 19% пациентов. Причина в недостаточном ле-

чении, что в свою очередь связано с неправильным выбором препарата или его дозы, а также с низкой приверженностью больных режиму терапии, поскольку не все пациенты готовы к длительному, порой пожизненному, приему гипотензивных препаратов. Почему это так важно? Между уровнем артериального давления и риском развития осложнений существует линейная зависимость: чем выше артериальное давление, тем больше риск развития инсульта, инфаркта миокарда, хронической почечной недостаточности и т.д. Более того, вклад артериальной гипертонии в развитие этих серьезных заболеваний весьма высок, например в случае инсульта 40%. Именно поэтому первостепенной задачей в лечении пациентов с артериальной гипертонией является снижение артериального давления до целевого уровня 140/90 мм рт. ст.

– **Какие фармакотерапевтические подходы позволяют добиться контроля артериального давления и соблюдения большим режимом терапии?**

– Как говорил Ленин, важно найти основное звено, ухватившись за которое, можно вытащить всю цепь. Сегодня специалисты во всем мире считают, что таким звеном с точки зрения оптимизации лечения артериальной гипертонии является применение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов.

Современные фиксированные комбинации гипотензивных препаратов пролонгированного действия (в течение 24 часов и более) имеют очень удобный режим дозирования – один раз в день, что способствует повышению приверженности пациентов лечению. Еще одно преимущество фиксированных комбинаций – минимизация побочных эффектов препаратов, входящих в состав этих комбинаций. Такая лекарственная форма позволя-

ет усилить органопротективный эффект гипотензивных лекарственных средств и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

– **Означает ли это, что в реальной практике немедикаментозные методы лечения артериальной гипертонии не работают?**

– Все зависит от конкретного пациента и его состояния. Если у пациента можно добиться контроля заболевания при помощи изменения образа жизни, ему показана диетотерапия. В идеале необходимо употреблять больше пяти порций овощей и фруктов в день. Напомню: порция – это овощ или фрукт среднего размера, стакан свежевыжатого сока и примерно чашка свежих овощей или полчашки вареных, за исключением картофеля. Всем своим студентам я предлагаю попробовать питаться таким образом хотя бы неделю-другую. Уверена, что максимум на третий день начнутся проблемы с меню. Трудно соблюсти и рекомендации по ограничению потребления соли: менее 5 граммов в сутки означает, что пища должна быть практически несоленой. Одним словом, если пациенту приказать соблюдать все немедикаментозные меры буквально с завтрашнего дня, его энтузиазма хватит на сутки, и впоследствии он будет вспоминать этот день с ужасом. А эмоциональная память, по мнению психологов, самая стойкая. Следовательно, переход нужно делать постепенно, причем врач совместно с пациентом должен определить наиболее оптимальные немедикаментозные рекомендации исходя из реалий жизни пациента.

Есть пациенты, правда их меньшинство, которые могут стартовать с монотерапии одним из гипотензивных препаратов. Однако, как показывает клиническая практика, на первичный амбулаторный прием приходят пациенты с артериальной гипертонией высокого риска, которым



Актуальное интервью

в качестве стартового лечения необходимо сразу же назначать комбинированную терапию. Детально терапевтические подходы изложены в Рекомендациях РМОАГ по ведению больных с артериальной гипертензией, которые претерпели уже четвертое издание.

– У Вас как у вице-президента РМОАГ, под чьей эгидой проводятся различные конференции, школы и семинары, есть уникальная возможность профессионального общения с врачами-кардиологами из разных регионов России. Насколько их уровень подготовки соответствует современному представлению о ведении больных с артериальной гипертензией?

– Подготовка разная. Как и в любой специальности, есть профессионалы высочайшего уровня, а есть те, кому необходимо поднимать уровень знаний. Однако в целом кардиологи имеют представление о современных подходах к ведению больных артериальной гипертензией, обладают достаточно высокой квалификацией. Сложнее складывается ситуация с подготовкой терапевтов, на которых лежит огромная ответственность за грамотную диагностику и ведение больных с самыми разными заболеваниями.

– С какими трудностями они сталкиваются?

– Главная проблема – коморбидность состояний у пациентов с артериальной гипертензией, предполагающая тщательный и взвешенный выбор гипотензивного препарата с точки зрения соотношения эффективности и безопасности. Именно вопросы медикаментозного лечения больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, цереброваскулярной болезнью, почечной недостаточностью и другими заболеваниями наи-

более значимы в практической деятельности специалистов амбулаторно-поликлинического звена и стационарных учреждений. Учитывая большую заинтересованность врачей разных специальностей в обсуждении наиболее оптимальных схем лечения артериальной гипертензии у больных с сочетанной патологией, РМОАГ стало проводить специализированные междисциплинарные школы, в которых помимо кардиологов участвуют эндокринологи, неврологи, нефрологи и другие специалисты.

Кроме того, в России действуют отдельные рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, значительная часть которых посвящена лечению артериальной гипертензии у таких пациентов. Подготовлена третья редакция этого документа, ее выход в свет ожидается осенью этого года. А весной 2013 г. были приняты Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. В Рекомендациях РМОАГ по ведению больных с артериальной гипертензией лечению артериальной гипертензии у отдельных категорий – беременных, пожилых пациентов, больных сахарным диабетом, больных цереброваскулярной болезнью, хронической болезнью почек и др. – посвящены целые разделы. К слову, в разработке этих междисциплинарных глав, где представлена квинтэссенция наиболее оптимальных схем лечения, принимали участие ведущие врачи разных специальностей, входящие в экспертный совет нашего общества.

– По каким вопросам обычно возникают споры между экспертами?

– В последнее время предметом для дискуссии между кардиологами и эндокринологами, например, стал целевой уровень артериального давления. Мы

определили, что давление необходимо снижать ниже 140/90 мм рт. ст., а эндокринологи установили пороговое значение 130/80 мм рт. ст. В настоящее время у нас нет убедительных данных, которые свидетельствовали бы о том, что уровень артериального давления ниже 130/80 мм рт. ст. у больного без диабетической нефропатии имеет какие-либо преимущества по сравнению с уровнем ниже 140/90. Более того, согласно данным доказательной медицины, при снижении артериального давления ниже уровня 130/80 мм рт. ст. резко возрастает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

– Какие новые подходы к лечению артериальной гипертензии, с Вашей точки зрения, наиболее перспективны?

– Сейчас мы возвращаемся к индивидуализации лечения, но уже на совершенно другом уровне, чем в XIX и начале XX века. Именно генетические исследования позволят обеспечить индивидуальный подход к выбору лекарственного препарата для конкретного больного. Думаю, с этим связано будущее медицины. Что касается дня сегодняшнего, рационально подобранные фиксированные комбинации гипотензивных препаратов позволяют нам добиваться целевых уровней артериального давления, высокой приверженности пациента лечению при благоприятном профиле безопасности.

Кардиология развивается быстро. Недавно вышли новые европейские рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией. Вполне возможно, что в связи с этим потребуют пересмотра и российские рекомендации, особенно в отношении лечения артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Но это уже тема для следующей беседы. ☺

Беседовала С. Евстафьева

В Евросоюзе разрешено применение препарата Ксарелто® для вторичной профилактики после острого коронарного синдрома

Европейская комиссия 24 мая 2013 г. (Берлин, Германия) разрешила применение инновационного перорального антикоагулянта Ксарелто® (ривароксабан) для профилактики атеротромботических событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) у взрослых пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) с повышением уровня маркеров повреждения миокарда, в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной антиагрегантной терапией. Это означает, что ривароксабан является единственным инновационным пероральным антикоагулянтом, применение которого разрешено у пациентов, перенесших ОКС с повышением уровня маркеров повреждения миокарда.

Атериальные тромбы, которые могут стать причиной рецидива острого коронарного синдрома (ОКС), образуются за счет двух механизмов – активации тромбоцитов и образования тромбина. Стандартная антиагрегантная терапия воздействует только на механизм тромбоцитарной активации тромбообразования. Ривароксабан воздействует на фактор Ха – активатор образования тромбина.

«Нам известно, что содержание тромбина остается повышенным в течение долгого времени после ОКС, поэтому пациенты остаются в группе риска. В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 мы доказали, что лечение таких пациентов низкими дозами ривароксабана в сочетании со стандартной антиагрегантной терапией воздействует на оба механизма тромбообразования, благодаря чему достигается более полная длительная защита, в том числе значительно снижается риск смертности, – сообщил С. Майкл Гибсон, магистр наук, председатель исследовательской группы PERFUSE Гарвардской медицинской школы, главный исследователь в исследовании ATLAS ACS. – Получение разрешения на применение препарата Ксарелто® стало очень важным для нас и пациентов, подверженных риску развития вторичного атеротромботического явления».

«Уже сейчас Ксарелто® широко используется кардиологами для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Одобрение Ксарелто® способствует подтверждению уже оцененных интересных свойств препарата и повышению его клинической ценности за счет использования для профилактики артериального тромбообразования», – отметил доктор Кемаль Малик, член испол-

нительного комитета Bayer HealthCare, руководитель отдела глобальных разработок.

Разрешение ривароксабана к применению по данному показанию основывается на важнейших клинических данных, полученных в ключевом исследовании III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51, в котором участвовало более 15 500 пациентов. Доказано, что добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к стандартной антиагрегантной терапии (низкие дозы аспирина с тиапиридином (клопидогрел или тиклопидин) или без такового) достоверно снижало частоту комбинированной первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов, недавно перенесших ОКС, по сравнению с группой, получавшей только стандартную антиагрегантную терапию.

Частота эпизодов массивных кровотечений по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction – оценка коронарного кровотока), не связанных с коронарным шунтированием и внутричерепным кровоизлиянием, была в целом низкой, хотя и увеличивалась при добавлении ривароксабана. Тем не менее добавление ривароксабана не приводило к увеличению риска смертельных внутричерепных кровоизлияний или смертельных кровотечений в целом.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012), основанными на результатах клинического исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, рекомендуется применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день для лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которые имеют низкий риск кровотечений и получают антиагрегантную терапию аспирином и клопидогрелом.

Источник: пресс-релиз компании «Байер»



Сравнительный анализ клинико-экономической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Н.С. Максимчук-Колобова, Е.И. Тарловская, С.В. Мальчикова,
Ю.А. Баландина

Адрес для переписки: Надежда Сергеевна Максимчук-Колобова, n.maksimchuk@mail.ru

Целью проспективного открытого рандомизированного краткосрочного клинического исследования стал сравнительный анализ клинико-экономической эффективности двух вариантов комбинированной терапии артериальной гипертонии высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска – фиксированной комбинации валсартана и амлодипина и свободной комбинации лозартана и амлодипина. Как показали результаты исследования, терапия фиксированной комбинацией «валсартан + амлодипин» обладает лучшей антигипертензивной эффективностью и безопасностью, более выраженными органопротективными свойствами – вазопротективным, кардиопротективным и нефропротективным.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, высокий сердечно-сосудистый риск, валсартан, амлодипин

Введение

Применение в современной кардиологии экономических критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии вызывает особый интерес вследствие высокой распространенности артериальной гипертонии (АГ) (15–20% среди взрослого населения и 30–40% среди пожилых лиц). Сама по себе АГ существенно не влияет на качество жизни (КЖ) и рабо-

тоспособность, но является фактором риска возникновения заболеваний, терапия которых требует значительных затрат [1, 2]. Экономическая эффективность антигипертензивной терапии определяется способностью уменьшать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего инфаркта миокарда и мозгового инсульта, лечение которых достаточно дорогостоящее [3].

Проблема оптимизации терапевтической тактики в отношении пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска с анамнезом трудноконтролируемой гипертензии весьма актуальна, поскольку такой категории больных свойственны высокая частота осложнений и неопределенность лечебной тактики [4]. Сформулировать четкие рекомендации по антигипертензивной терапии таких пациентов можно только на основании убедительных клинических исследований. А таковых недостаточно [5]. Сегодня крайне важно из всех возможных стратегий лечения выбрать оптимальную по цене и клинической результативности [6]. Сделать правильный выбор без проведения клинико-экономических исследований невозможно [7]. Сейчас наиболее реальным подходом к улучшению антигипертензивной терапии пациентов высокого и очень высокого риска можно считать оптимизацию применения существующих комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) [8, 9, 10]. По данным результатов нескольких крупнейших международных клинических ис-



следований, таких как масштабное рандомизированное исследование под эгидой Министерства здравоохранения США ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial – Исследование роли антигипертензивной и гиполипидемической терапии в профилактике сердечных приступов), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Англо-Скандинавское исследование исходов заболеваний сердца), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation – Влияние длительной гипотензивной терапии валсартаном на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний), PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial – Проспективная рандомизированная оценка сосудистых эффектов Норваска), CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – Сравнение снижения частоты тромбозов под действием амлодипина и эналаприла), одной из приоритетных признана комбинация блокаторов рецепторов ангиотензина II и длительно действующих антагонистов кальция. Антигипертензивная терапия статистически значимо снижает риск развития ССЗ, а следовательно, экономически оправдана [11]. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2011) АГП различаются по качеству, эффективности, характеру и частоте развития побочных эффектов, стоимости.

Снизить расходы на лечение АГ позволяет тактика антигипертензивной терапии, основанная на доказательствах, полученных в ходе рандомизированных клинических испытаний [1] и сравнительных фармакоэкономических исследований [12, 13]. Актуальным представляется изучение клинико-экономических преимуществ различных видов комбинированной антигипертензивной терапии, поскольку именно она в настоящее время признана основной стратегией лечения АГ (ВНОК, 2010). Тем более что

экономическая эффективность комбинированной терапии АГ в отличие от таковой монотерапии недостаточно исследована [10].

Целью настоящего исследования стало проведение сравнительного анализа клинико-экономической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы исследования

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического комитета при Кировской государственной медицинской академии 18 ноября 2009 г. (протокол № 3). Все пациенты прошли общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

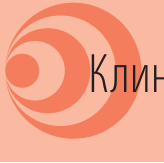
Исследование проводилось в два этапа: сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности применения двух вариантов комбинированной терапии АГ – фиксированной комбинации валсартана и амлодипина (Эксфорж, Novartis, Швейцария) и свободной комбинации лозартана и амлодипина (Лориста и Теннокс, KRKA, Словения). В данном проспективном открытом рандомизированном краткосрочном клиническом исследовании в качестве показателей эффективности фармакотерапии АГ были использованы косвенные критерии. Длительность терапии составила 12 недель, прием дополнительных АГП был исключен. В случае неэффективности терапии через 3 месяца к лечению добавляли тиазидоподобный диуретик Индапамид ретард. По комплексу достигнутых клинических эффектов среди оцениваемых двухкомпонентных комбинаций проводили сравнительный клинико-экономический анализ – «затраты – эффективность» и «затраты – полезность». Доминирующую альтернативу определяли на основании инкрементального анализа.

В исследование были включены 65 больных (19 мужчин и 46 женщин) АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте от 18 до 70 лет. Основным критерием включения стал анамнез неэффективной предшествующей гипотензивной терапии. Критерии исключения из исследования:

- вторичная или злокачественная АГ;
- ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром, постинфарктный кардиосклероз;
- тахикардии;
- иноатриальная или атриовентрикулярная (АВ)-блокада II–III степени;
- мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов (ФК) по NYHA (New-York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов);
- гипокалиемия < 3,4 ммоль/л;
- креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л;
- полная инсулинопотребность;
- диабетическая нефропатия III степени;
- печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз;
- онкологические заболевания;
- тяжелая депрессия;
- ретинопатия III–IV степени;
- беременность и лактация.

До включения в программу 18,5% больных получали монотерапию, 81,5% – 2 препарата и более. При этом фиксированные комбинации из 2 препаратов получали 15,4% пациентов. Средние дозы некоторых АГП были небольшими, что могло стать одной из причин неэффективности предшествующей терапии.

Больные были рандомизированы с использованием таблиц случайных чисел на 2 группы. В каждой назначалась антигипертензивная фармакотерапия одной из исследуемых комбинаций в амбулаторном режиме. Группа В/А (валсартан + амлодипин; Эксфорж)



получала фиксированную комбинацию, группа Л/А (лозартан + амлодипин; Лориста и Тенокс) – свободную комбинацию. Начальные терапевтические дозы были следующие: валсартан – 160 мг, лозартан – 100 мг. Доза амлодипина варьировала (5 или 10 мг) в зависимости от степени повышения артериального давления (АД).

У всех пациентов оценивали клинические и лабораторные показатели, включавшие стандартный опрос со сбором жалоб и анамнеза, физикальные данные. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле, полученной в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study – Исследование коррекции диеты при болезнях почек). Всем пациентам проводили амбулаторное мониторинговое АД. Неинвазивная оценка функции эндотелия (ФЭ) выполнялась ультразвуковым методом на аппарате Acuson 128 XP/10 (США) в В-режиме линейным датчиком 7,5 МГц по методике D. Celermajer и соавт. (1992) [14]. Измеряли диаметр и скорость кровотока на плечевой артерии (ПА), впоследствии оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД, %). Уровень экскреции альбуминов определяли в утренней порции мочи прямым иммунотурбидиметрическим методом на аппарате Интегра-700 (компания Roche). Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате Acuson 128XP/10c (США). По формуле R. Devereux (1983) [15] рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04[(\text{КДР} + 3\text{СЛЖ} + \text{МЖП})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6,$$

где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;

КДР – конечный диастолический размер;

ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу.

Индекс массы миокарда (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} (\text{г}) : \text{площадь поверхности тела} (\text{м}^2).$$

КЖ оценивали с использованием русской версии общего опросника MOS-SF-36.

Клинико-экономические методы, использованные в исследовании, включали методы «затраты – эффективность» (CEA, cost-effectiveness analysis) и «затраты – полезность» (CUA, cost-usefulness analysis). При проведении CEA для каждого варианта антигипертензивной терапии рассчитывали соотношение «затраты/эффективность» по следующей формуле:

$$\text{CER} = \text{DC} : \text{Ef},$$

где CER – соотношение затрат и эффективности (cost-efficacy ratio);

DC – прямые затраты (direct costs);

Ef – эффективность лечения.

Прямые медицинские затраты рассчитывали как произведение средней стоимости 1 мг препарата, его среднесуточной дозы и длительности назначения. Во внимание принимались любые случаи возникновения дополнительных прямых затрат – необходимость использования дополнительных АГП при неэффективности назначенных, вызовы скорой медицинской помощи, госпитализации, обращения к врачу. В качестве критериев эффективности рассматривались как прямые клинические эффекты АГП (снижение уровня АД и число больных, достигших целевого уровня АД), так и органопротективные свойства. Влияние на ФЭ оценивали по показателю ЭЗВД (ее повышение и число больных с улучшением), нефропротективное действие – по степени снижения микроальбуминурии (МАУ), увеличения СКФ. Кардиопротективный эффект оценивали по способности АГП уменьшать ММЛЖ и ИММЛЖ. Одним из критериев эффективности являлась динамическая субъективная оценка пациентами получаемой ими антигипертензивной терапии, рассчитанная на основании опросника SF-36. Наименьшее значение соотношения «затраты/эффективность» с фармакоэкономической точки зрения определялось как наиболее предпочтительное и выявляло вмешательство, предполагавшее меньшие затраты на единицу эффективности. Если эффективный метод оказывался

более дорогим и выявить четко доминантный метод лечения не удавалось, проводили инкрементальный анализ, позволявший определять прибавленную стоимость, то есть стоимость дополнительных преимуществ более дорогого метода. Расчет в данном случае проводился по формуле: $\text{CER}_A = (\text{DC}_1 - \text{DC}_2) : (\text{Ef}_1 - \text{Ef}_2)$.

Метод CUA предполагал использование результатов расчета прямых медицинских затрат, описанных выше, и показатели полезности – QALY (Quality adjusted life year – год жизни с поправкой на ее качество), полученные с помощью регрессионной модели SF-6D [16]. Если явно определить доминантное вмешательство путем сравнения полученных результатов не представлялось возможным, расчеты проводили по формуле для сравнения двух альтернатив:

$$\text{CUR}_A = (\text{DC}_1 - \text{DC}_2) : (\text{Ut}_1 - \text{Ut}_2).$$

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Изучаемые параметры описывали путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. При сравнении долей (%) пользовались критерием χ^2 . Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Изучаемые параметры описывали путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. При сравнении долей (%) пользовались критерием χ^2 . Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видим, группы были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим и лабораторным данным.

Основной целью проводимого клинико-экономического анализа стала сравнительная экономическая оценка применения двух альтернатив антигипертензивной терапии, сопряженной с различ-



ными проявлениями ее эффективности и полезности. На первом этапе при экономической оценке эффективности двух комбинаций в качестве критерия эффективности использовали снижение уровня АД < 140/90 мм рт. ст., а также число больных с достигнутым целевым АД. В расчеты были включены прямые затраты. Расходы на дополнительные методы исследования по протоколу и затраты, связанные с визитом к врачу-исследователю, не учитывались, поскольку в каждой группе проводились одинаковые лечебно-диагностические мероприятия. На фоне проводимой терапии целевого АД через 12 недель лечения достигли 80,6% пациентов в группе В/А и 70,6% в группе Л/А. При этом уровень систолического АД снизился достоверно более значимо в группе В/А. Динамика АД в процессе лечения представлена в табл. 2. Полученные результаты согласуются с данными метаанализа Г.А. Барышниковой (2010) [17], также показавшего достоверно лучшее влияние валсартана на уровень систолического АД по сравнению с лозартаном (более выраженное снижение – на 3,31 мм рт. ст.), диастолическое АД соответственно было ниже на 1,95 мм рт. ст. [18]. К концу наблюдения из исследования выбыло всего 6 человек. По переносимости фиксированная комбинация В/А была лучше свободной комбинации Л/А, прекращение исследования в этой группе в большинстве случаев было связано с высокой стоимостью терапии. Все зарегистрированные нежелательные лекарственные реакции терапии были обусловлены фармакодинамическими свойствами амлодипина: периферические отеки возникли у 20,6% больных в группе Л/А и у 3,1% в группе В/А. Обе антигипертензивные комбинации показали удовлетворительную гипотензивную эффективность, а частота развития побочных эффектов была выше в группе генерической комбинации Л/А. Как следует из табл. 3, стоимость терапии Л/А меньше стоимости те-

рапии В/А. При расчетах наименьший показатель CER получен в группе Л/А. То есть, чтобы добиться целевого АД у 1 больного, необходимо потратить 5392,57 руб. за 3 месяца. В то же время комбинация В/А эффективнее и дороже. Если один из препаратов обладает преимуществом в отношении терапевтической эффективности, но характеризуется большим значением CER, именно он с позиции фармакоэкономического анализа затратно-эффективный [18]. Поскольку более эффективный метод оказался более дорогим, провели инкрементальный анализ, позволивший определить стоимость единицы дополнительной эффективности более дорогого

метода (в данном случае терапия В/А). Расчеты для сравнения альтернатив: $CUR_{\Delta} = (182747,00 \text{ руб.} - 129421,70 \text{ руб.}) : (25 \text{ чел.} - 24 \text{ чел.}) = 53325,3 \text{ руб./чел.}$ То есть, чтобы достигнуть целевого уровня АД еще у 1 больного, используя комбинацию В/А вместо Л/А, нужно дополнительно потратить 53325,30 руб. за 12 недель. Для оценки, готово ли государство платить за более рациональный метод, показатель CUR_{Δ} необходимо соотносить с порогом готовности платить, значение которого равно 3 ВВП. Метод считается выгодным, если CUR_{Δ} меньше 1 ВВП на душу населения (в 2011 г. в России этот показатель составлял 380 300 руб.) [19].

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	В/А (n = 31)	Л/А (n = 34)	P
Возраст, годы (от 18 до 70)	55,2 ± 7,8	56,5 ± 8,0	> 0,05
Пол, мужской/женский	9/22	10/24	> 0,05
Индекс массы тела, кг/см ²	32,9 ± 3,7	33,7 ± 3,6	> 0,05
Окружность талии, см	107,7 ± 9,6	104,3 ± 9,7	> 0,05
Сахарный диабет 2 типа	15	13	> 0,05
Продолжительность АГ, годы	9,7 ± 6,9	10,8 ± 7,2	> 0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	171,3 ± 14,2	170,8 ± 14,9	> 0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	100,2 ± 7,9	101,9 ± 8,9	> 0,05
Частота сердечных сокращений, мин	69,8 ± 7,7	72,0 ± 8,0	> 0,05
Креатинин, мкмоль/л	85,3 ± 16,2	85,3 ± 15,9	> 0,05
Калий, ммоль/л	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,8	> 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,0 ± 1,1	6,2 ± 1,3	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,8 ± 1,2	6,5 ± 1,4	> 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	115,5 ± 29,7	125,9 ± 30,8	> 0,05

Таблица 2. Динамика АД в процессе лечения

Комбинация препаратов	Исходно		Через 12 недель		Δ
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД/ДАД
В/А	171,3 ± 14,2	100,2 ± 7,9	127,8 ± 9,5 ¹	82,8 ± 8,7 ¹	-44,1 ± 13,3/-16,3 ± 9,3
Л/А	170,8 ± 14,9	101,9 ± 8,9	135,4 ± 7,4 ^{1,2}	85,7 ± 6,1 ^{1,2}	-35,5 ± 13,4 ² /-15,4 ± 10,1 ²

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

¹ Различия с исходным значением достоверны (p < 0,05).

² Различия с группой В/А достоверны (p < 0,05).

Таблица 3. Клинико-экономическая эффективность достижения целевого АД

Комбинация препаратов	В/А	Л/А
Затраты в течение 12 недель, руб.	182747,00	129421,70
Больные, достигшие целевого АД через 12 недель, количество человек	25	24
CER	7309,88	5392,57



Для анализа «затраты – эффективность», где в роли меры эффективности выступала величина снижения АД (Δ АД), рассчитывали среднюю стоимость терапии за 12 недель на 1 больного: в группе Л/А она была меньше, в то же время в группе В/А – эффективнее. Показатель CER меньше при комбинации Л/А. То есть для снижения систолического АД на 1 мм рт. ст. при комбинации Л/А потребовалось 107,23 руб., а диастолического АД – 247,18 руб.

Тем не менее затратно-эффективной вновь признана комбинация В/А.

Таким образом, оба варианта клинико-экономического анализа «затраты – эффективность» по степени снижения АД и по числу больных с целевым уровнем АД выявили, что наименьшее соотношение «затраты/эффективность» получено для комбинации Л/А. Однако получение большего эффекта от применения комбинации В/А при больших затратах может оказаться для плательщика выгодным вложением средств. Необходимо учитывать и значительно меньшую частоту побочных явлений для комбинации В/А, что важно для обеспечения приверженности пациента лечению.

С позиций современной медицины уровень АД и степень его коррекции не могут служить достоверным и окончательным критерием полноты терапевтического воздействия. Поэтому при оценке клинической и экономической эффективности современных АГП также следует учитывать имеющиеся различия в выраженности плейотропных эффектов [19, 20]. С целью экономической оценки получения дополнительных, не связанных с АД эффектов мы рассчитали коэффициенты «затраты – эффективность» для показателей эндотелиальной функции и степени альбуминурии, динами-

ки СКФ и степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

У включенных в исследование пациентов показатель прироста диаметра ПА в пробе с реактивной гиперемией (РГ) был снижен и составлял $1,4 \pm 6,8\%$. При изучении частоты различных вариантов ответа ПА на РГ было установлено, что у больных сахарным диабетом возрастала не только частота эндотелиальной дисфункции в виде снижения средней величины вазодилатационного ответа (Δ ЗВД = $0,2 \pm 6,9\%$), но и выраженность этих нарушений, выявленных у 89,3% больных. При сравнении влияния комбинаций АГП на параметры ФЭ получено достоверное увеличение Δ ЗВД в обеих группах: прирост Δ ЗВД в группе В/А – с $1,4 \pm 7,7$ до $7,1 \pm 8,5\%$, $p < 0,05$, в группе Л/А – с $1,5 \pm 6,1$ до $6,4 \pm 6,7\%$, $p < 0,05$. Прирост Δ ЗВД в ответ на определенное воздействие, например лечение, более чем на 4,5% рассматривается как достоверный критерий улучшения функции эндотелия у конкретного больного [21]. Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия В/А и Л/А в течение 12 недель позволяет добиться достоверного улучшения Δ ЗВД. Наиболее эффективным средством терапии эндотелиальной дисфункции и МАУ являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Клинические исследования у больных с эссенциальной АГ показали, что на фоне терапии лозартаном улучшается ФЭ резистивных артерий за счет увеличения синтеза NO. Назначение валсартана приводило к улучшению ФЭ, нормализации активности почечной ксантиноксидазы и увеличению брадикинин-опосредованной продукции NO (эндотелийзависимого расслабляющего фактора) в почках [22].

Через 24 недели наблюдения в группе В/А было зарегистрировано

значимое уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ, что привело к сокращению больных с признаками ГЛЖ с 51,6 до 22,2%. В группе Л/А влияния на исследуемые параметры выявлено не было. Использование комбинации В/А способствовало достоверной регрессии ГЛЖ и уменьшению степени концентрического ремоделирования ЛЖ, что свидетельствовало о более выраженном кардиопротективном эффекте данной комбинации по сравнению с комбинацией Л/А. Так, частота ГЛЖ у больных, включенных в исследование, составила 57%. Полученные результаты согласуются с данными В.И. Вигдорчика и соавт. (2004) [23], которые выявили ГЛЖ в 59% случаев у больных АГ с ожирением и в 67% случаев у больных с полным набором основных составляющих метаболического синдрома [24]. В 8-месячном исследовании у 58 больных с АГ на фоне лечения валсартаном в дозе 80–160 мг отмечалось уменьшение ИММЛЖ с 127 до 106 г/м² [25]. По степени регресса ГЛЖ валсартан в дозах 80–160 мг/сут превосходил лозартан в дозе 50–100 мг/сут в небольшом исследовании у 32 пациентов с АГ [26].

Частота МАУ в группе В/А составила 25,8%, в группе Л/А – 20,6%. Было получено достоверное снижение выраженности МАУ в группе В/А на $44,8 \pm 44,4\%$ и на $20,5 \pm 31,6\%$ в группе Л/А. Прием АГП в течение 12 недель позволил получить достоверное уменьшение экскреции альбумина с мочой в обеих группах. При этом были получены достоверные межгрупповые различия в пользу более выраженного снижения МАУ под влиянием препаратов В/А по сравнению с Л/А. Степени нарушения СКФ распределились так: незначительное снижение СКФ выявлено у 18 пациентов в группе В/А и 20 больных в группе Л/А. СКФ менее 60 мл/мин, соответствующая III стадии хронической болезни почек [27], – в 9 и 10 случаях соответственно. Достоверные изменения СКФ (увеличение на $7,9 \pm 13,4\%$, $p < 0,05$) в процессе лечения были получены в группе В/А, в группе Л/А не отмечалось

Таблица 4. Клинико-экономическая эффективность снижения АД

Комбинация препаратов	Средние курсовые затраты за 12 недель, руб.	Δ САД, мм рт. ст.	Δ ДАД, мм рт. ст.
В/А (n = 31)	5895,05	44,1	16,3
Л/А (n = 34)	3806,52	35,5	15,4



динамики показателей СКФ. Комбинированная антигипертензивная терапия на основе блокатора рецепторов ангиотензина (В/А, Л/А) в течение 12 недель позволила добиться достоверного улучшения ЭЗВД, что свидетельствовало в пользу возможностей данных комбинаций в предупреждении поражения органов-мишеней при АГ. Нормализация функции клубочковых эндотелиоцитов под действием данных комбинаций, сопровождавшаяся частичным устранением расстройств внутрисердечной гемодинамики, проявлялась не только в уменьшении мочевой экскреции альбумина, но и в улучшении фильтрационной функции почек, в частности для В/А [28, 29]. Весомые доказательства выраженного нефропротективного эффекта независимо от снижения АД демонстрируют многочисленные исследования и для валсартана [30], и для лозартана [31, 32].

В целом было установлено, что комбинация В/А по сравнению с терапией Л/А обладает более выраженными органопротективными свойствами, что подтверждается полученными достоверными различиями по кардиопротективному и нефропротективному эффектам.

Хорошие результаты в повышении КЖ были получены при терапии в обеих группах. Практически по всем показателям психологического здоровья достоверно повысилось КЖ пациентов, в том числе по суммарному показателю психического здоровья MHS (с $40,9 \pm 9,8$ до $45,6 \pm 9,3$ балла в группе В/А и с $38,2 \pm 9,5$ до $44,0 \pm 8,7$ в группе Л/А, $p < 0,05$). На показатели физического здоровья лечение также оказывало положительное влияние. Было получено изменение суммарного показателя PHS с $47,3 \pm 5,8$ до $48,9 \pm 5,9$ балла в группе В/А и с $47,3 \pm 6,4$ до $48,5 \pm 5,7$ балла в группе Л/А. По шкале НТР (оценка состояния здоровья по сравнению с тем, что было год назад) КЖ также улучшилось. В обеих группах уменьшилось количество пациентов, отмечавших значительное ухудшение здоровья. Комбинированная терапия,

по данным литературы, в основном положительно влияет на КЖ [33]. Ранее уже сравнивалось воздействие различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на субсферы КЖ [5].

Основной целью клинико-экономического анализа являлась сравнительная экономическая оценка клинического применения двух альтернатив антигипертензивной терапии, сопряженной с различными проявлениями эффективности и полезности.

Установлено, что для улучшения ФЭ на 1% необходимо 761,30 руб. при комбинации Л/А и 1071,83 руб. – при комбинации В/А. При расчете клинико-экономической эффективности лечения, когда в роли меры эффективности выступает динамика уменьшения ГЛЖ, было выявлено, что для регресса ИММЛЖ на 1% необходимо 1215,47 руб. при комбинации В/А и 4478,26 руб. – при комбинации Л/А. Динамику показателей ЭхоКГ (эхокардиография) оценивали через 24 недели, в качестве затрат использовали расходы на 1 человека за 6 месяцев лечения. Препарат, обладающий преимуществом в терапевтическом значении соотношения «затраты – эффективность», называют доминантным, то есть строго предпочтительным в отношении лекарственного средства сравнения. Наилучшее соотношение CER в случае с МАУ в группе В/А (для уменьшения альбуминурии на 1% было затрачено 131,59 руб. вместо 185,68 руб. в группе Л/А). Комбинация В/А обеспечивает меньшую стоимость увеличения СКФ (для увеличения СКФ на 1% надо затратить 746,21 руб. вместо 12688,4 руб. в группе Л/А за 12 недель терапии на 1 больного).

При расчете соотношения «затраты – эффективность» в роли меры эффективности в данном случае выступала величина динамики КЖ в баллах. Для улучшения суммарного показателя PHS, характеризующего физическое здоровье, на 1 балл потребуется 3460,47 руб. при комбинации Л/А и

4210,75 руб. – при комбинации В/А. Для улучшения суммарного показателя MHS на 1 балл необходимо затратить 604,21 руб. при комбинации Л/А и 1091,68 руб. – при комбинации В/А. То есть для улучшения КЖ наиболее экономичной является комбинация Л/А (из-за более низкой стоимости лечения).

Анализ «затраты – полезность»

Для экономической оценки динамики КЖ в группах проводили анализ «затраты – полезность». При расчете показателя полезности необходимо определить количество лет качественной жизни, при этом показатель КЖ выражается от 0 до 1. Группы исходно были сопоставимы по показателям полезности Ut $0,679 \pm 0,09$ в группе В/А и $0,692 \pm 0,06$ – в группе Л/А, приращение Ut через 12 недель составило 0,037 и 0,007 соответственно. В процессе терапии показатель полезности возрос достоверно в группе В/А и оказался более выгодным для данной комбинации. Основным критерием эффективности в анализе CUR считается показатель количества лет качественной жизни QALY. Нами было принято допущение, что ближайший год жизни больные проживут с достигнутым качеством. При расчетах было получено, что прямые затраты на лечение 1 больного в год в группе В/А составят 23580,26 руб., в группе Л/А – 15226,09 руб. Лечение комбинацией Л/А наиболее дешевое. При вычислении соотношений оказалось, что наиболее затратно-полезным является использование комбинации Л/А – 21782,66 руб. за 1 QALY против 32933,32 руб. в группе В/А. Стоимость единицы дополнительной эффективности при использовании более дорогого лечения В/А составила 491421,75 руб. Следовательно, наименьшей стоимости 1 года качественной жизни можно добиться при использовании комбинации Л/А. Применение В/А вместо Л/А для сохранения 1 года качественной жизни, нужно дополнительно потратить 491421,75 руб. в год. Это эффективно.



Таким образом, обе антигипертензивные комбинации показали удовлетворительную гипотензивную эффективность. Использование комбинации В/А в течение 12 недель позволяет добиться достоверного улучшения не только ЭЗВД, но и фильтрационной функции почек, уменьшения мочевой экскреции альбумина и геометрии ЛЖ, что свидетельствует в пользу возможностей данной комбинации в предупреждении поражения органов-мишеней при АГ. По влиянию на КЖ в результате обеих комбинаций удалось улучшить показатели психологического здоровья.

Комплексный клинико-экономический анализ выявил, что в плане снижения АД наибольшей затратной эффективностью обладает комбинация В/А, а для реализации органопротективных свойств – даже доминантной. При изменении критериев эффективности анги-

гипертензивной терапии было установлено, что для улучшения качества жизни при сопоставимой эффективности и значимой разности в стоимости наиболее экономична терапия Л/А. Поэтому комбинацию В/А целесообразно использовать у больных АГ с выраженными органными поражениями, в частности нефропатией, а комбинацию Л/А – у больных без значимого поражения органов-мишеней. Для улучшения КЖ более экономичной оказалась комбинация Л/А. Это нашло отражение и при расчете стоимости лет качественной жизни.

Заключение

Терапия фиксированной комбинацией В/А обладает лучшей антигипертензивной эффективностью и безопасностью, более выраженными органопротективными свойствами – вазопротективным, кардиопротективным и не-

фропротективным. По влиянию на КЖ и психологический статус оба варианта комбинированной терапии – В/А и Л/А – одинаково улучшают показатели физического и психологического здоровья. Согласно данным клинико-экономического анализа, комбинация В/А является затратно-эффективной, то есть более экономичной в снижении АД, и доминантной, то есть строго предпочтительной, в снижении альбуминурии и регрессе ремоделирования миокарда ЛЖ. Комбинация Л/А считается менее затратной в улучшении эндотелиальной функции, КЖ, обеспечивает наименьшую стоимость 1 года качественной жизни. Следовательно, для оптимизации антигипертензивной терапии целесообразно применять комбинацию В/А у больных АГ с выраженными поражениями органов-мишеней и высоким сердечно-сосудистым риском. ☺

Литература

1. *Остроумова О.Д., Недогода С.В., Мамаев В.И. и др.* Фармакоэкономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии и сердечной недостаточности // *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. 11. № 5. С. 262–266.
2. *Fischer M.A., Avorn J.* Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? // *JAMA*. 2004. Vol. 291. № 15. P. 1850–1856.
3. *Пахомова Ю.С., Глембоцкая Г.Т.* Фармакоэкономический анализ лечения метаболического синдрома // *Менеджмент в России и за рубежом*. 2008. № 2. С. 56–60.
4. *Маркова Л.И., Радзевич А.Э., Лазарев А.В. и др.* Оптимизация комбинированной терапии при трудно контролируемой артериальной гипертонии // *Лечащий врач*. 2012. № 7. С. 89–93.
5. *Тарловская Е.И., Мальчикова С.В.* Влияние комбинированной терапии на качество жизни больных артериальной гипертонией // *Материалы международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук»*. Тюмень, 2010. С. 254–255.
6. *Аринина Е.Е., Рашид М.А., Куликов А.Ю.* Лечение сахарного диабета II типа аналогами инсулина длительного действия: фармакоэкономические аспекты // *Казанский медицинский журнал*. 2011. Т. 92. № 6. С. 914–917.
7. *Проценко М.В., Королева Н.И.* Фармакоэкономика как новый инструмент фармацевтического маркетинга // *Фармакоэкономика*. 2012. № 1. С. 10–12.
8. *Николаев Н.А.* Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершенных научных исследований // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009. № 2. С. 89–97.
9. *Остроумова О.Д., Максимов М.Л.* Комбинированная антигипертензивная терапия: первая тройная фиксированная комбинация // *Consilium Medicum*. 2011. Т. 13. № 10. С. 6–10.
10. *Картов Ю.А., Деев А.Д.* Неконтролируемая АГ – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения // *Кардиология*. 2012. № 2. С. 29–35.
11. *Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В. и др.* Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций // *Кардиология*. 2008. № 1. С. 43–50.
12. *Куликов А.Ю., Литвиненко М.М.* Теоретические основы нового метода фармакоэкономического анализа: «совместный анализ» // *Фармакоэкономика*. 2009. № 2. С. 15–19.
13. *Марцевич С.Ю., Дмитриева Н.А., Деев А.Д. и др.* Выбор препарата амлодипина при лечении артериальной ги-

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

144602/Exf/A4/07.2013/15000



- пертензии с точки зрения экономической целесообразности // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 1. С. 37–41.
14. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. 1992. Vol. 340. № 8828. P. 1111–1115.
 15. *Devereux R.B., Phillips M.C., Casale P.N. et al.* Geometric determinants of electrocardiographic left ventricular hypertrophy // *Circulation*. 1983. Vol. 67. № 4. P. 907–911.
 16. *Brazier J.E., Kolotkin R.L., Crosby R.D. et al.* Estimating a preference-based single index for the Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) instrument from the SF-6D // *Value Health*. 2004. Vol. 7. № 4. P. 490–498.
 17. *Барышникова Г.А.* Сравнительный метаанализ эффективности сартанов при лечении артериальной гипертензии // *Русский медицинский журнал. Кардиология*. 2010. Т. 18. № 22.
 18. *Nixon R.M., Müller E., Lowy A. et al.* Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 5. P. 766–775.
 19. *Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H.* ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005. № 170. P. 407–442.
 20. *Muiesan M.L., Salvetti M., Rizzoni D. et al.* Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment // *J. Hypertens.* 1995. Vol. 13. № 10. P. 1091–1095.
 21. *Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др.* Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией // *Кардиология*. 1998. № 3. С. 37–42.
 22. *Гямджан К.А., Максимов М.Л., Кукес В.Г.* Блокатор рецепторов ангиотензина II валсартан и функция эндотелия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Вопросы практической педиатрии*. 2012. № 1. С. 51–54.
 23. *Вигдорчик В.И., Прокопенко В.Д., Симонов Д.В.* Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом // *Вестник новых медицинских технологий*. 2004. № 1. С. 57–59. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Archive/2004/n4/p57.htm/>
 24. *Карнов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В.* Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2 // *Системные гипертензии*. 2010. № 4. С. 14–21.
 25. *Thürmann P.A.* Valsartan: a novel angiotensin type 1 receptor antagonist // *Expert Opin. Pharmacother.* 2000. Vol. 1. № 2. P. 337–350.
 26. *Picca M., Agozzino F., Pelosi G.* Effects of losartan and valsartan on left ventricular hypertrophy and function in essential hypertension // *Adv. Ther.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 76–86.
 27. *Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации комитета экспертов ВНОК. М., 2008.*
 28. *Münzel T., Sinning C., Post F. et al.* Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // *Ann. Med.* 2008. Vol. 40. № 3. P. 180–1896.
 29. *Ochodnický P., Henning R.H., van Dokkum R.P. et al.* Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 47. Suppl. 2. P. 151–162.
 30. *Viberti G., Wheeldon N.M.* Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation*. 2002. Vol. 106. № 6. P. 672–678.
 31. *Lacourcière Y., Bélanger A., Godin C. et al.* Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. № 2. P. 762–769.
 32. *Perico N., Ruggenti P., Remuzzi G.* Losartan in diabetic nephropathy // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004. Vol. 2. № 4. P. 473–483.
 33. *Конради А.О., Соболева А.В., Максимова Т.А. и др.* Обучение больных гипертонической болезнью – бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? // *Артериальная гипертензия*. 2002. Т. 8. № 6. С. 217–220.

Comparative analysis of clinical and economical efficacy of combination antihypertensive treatment in high and very high risk patients

N.S. Maksimchuk-Kolobova, Ye.I. Tarlovskaya, S.V. Malchikova, Yu.A. Balandina

Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Nadezhda Sergeevna Maksimchuk-Kolobova, n.maksimchuk@mail.ru

This was a prospective open-label short-term clinical study to compare clinical and economical efficacy of the two antihypertensive regimens (valsartan/amlodipine fixed combination and free combination of losartan and amlodipine) in patients with high and very high cardiovascular risk. Compared with the free combination, valsartan/amlodipine fixed combination demonstrated better antihypertensive efficacy and superior organoprotection (vasoprotective, cardioprotective and nephroprotective effects).

Key words: antihypertensive therapy, high cardiovascular risk, valsartan, amlodipine



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ ГКБ № 70
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

⁴ Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова

Артериальная гипертония и когнитивные функции

О.Д. Остроумова^{1,2}, Н.Ю. Галеева³, Е.А. Каравашкина¹, И.А. Гарелик¹,
Е.И. Первичко⁴

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при артериальной гипертонии. Рассмотрены возможности антигипертензивных препаратов разных классов в коррекции когнитивных нарушений и некоторые аспекты применения метаболических препаратов для коррекции когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертонией, в том числе при наличии сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертония, когнитивные функции, антигипертензивная терапия, антагонисты рецепторов ангиотензина II, лозартан, Милдронат

Когнитивные (высшие мозговые, высшие психические, высшие корковые, познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1]. Выделяют пять основных когнитивных функций:

- **гнозис** – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает;
- **праксис** – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тя-

желыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить действие вследствие утраты навыка (например, больной «разучился» ходить), несмотря на отсутствие пареза;

- **память** – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Отметим, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют ее истинным нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования;
 - **интеллект** – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного; способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений;
 - **речь** – способность понимать обращенную речь и выражать собственные мысли вербальным способом (словами) [1].
- Согласно классификации академика Н.Н. Яхно (2005 г.) выделяют



легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства. Легкие когнитивные расстройства выражаются в снижении одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (индивидуальной нормой), не влияющем на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на более сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях. Тяжелые когнитивные нарушения представляют собой расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, то есть вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относится и деменция, в том числе сосудистая [1].

Подчеркнем, что когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами разовьется деменция (для сравнения: в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года таких пациентов будет уже 70%, соответственно через 5 лет деменции будут подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями [2, 3].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение артериальной гипертонии (АГ) [4].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) при условии, что эти нарушения затрудняют профессиональную деятельность

или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 месяцев. Принципиальным отличием деменции от легких и умеренных когнитивных расстройств являются инвалидизация, то есть неспособность вести профессиональную или социальную деятельность, в том числе бытовую, дезадаптация [5]. Особенно высокая распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, среди лиц пожилого возраста ее частота колеблется от 5 до 20% [6].

Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при АГ играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения). Хроническая неконтролируемая АГ приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки, липоглиалинозу, отмечаемому преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Развивающийся вследствие этого артериолосклероз способствует изменению физиологической реактивности сосудов. В таких условиях снижение артериального давления (АД) в результате, например, циркадных изменений приводит к гипоперфузии в зонах терминального кровообращения, к которым относятся указанные выше глубинные церебральные структуры [7–9].

Острые ишемические эпизоды в бассейне глубоких пенетрирующих (перфорантных) артерий приводят к возникновению небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубинных отделах головного мозга. При неблагоприятном течении АГ или при неадекватном ее лечении (слишком сильное и/или слишком быстрое снижение АД) повторные острые эпизоды провоцируют возникновение так называемого лакунарного состояния – одного из вариантов мультиинфарктной сосудистой деменции [10, 11]. Помимо повторных острых на-

рушений предполагается и наличие хронической ишемии в зонах терминального кровообращения. Маркером последней является разрежение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества (лейкоареоз), которое патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоза и расширения периваскулярных пространств [7–9].

Ведущую роль в формировании когнитивных нарушений при сосудистой мозговой недостаточности, прежде всего при АГ, играет разобщение лобных долей головного мозга и подкорковых образований. Следствием этого является возникновение вторичной дисфункции лобных долей головного мозга [12]. Лобные доли имеют огромное значение в когнитивной деятельности. Согласно теории А.Р. Лурия, которую в настоящее время поддерживают подавляющее большинство нейропсихологов, лобные доли отвечают за регуляцию произвольной деятельности: формирование мотивации, выбор цели деятельности, построение программы и контроль ее выполнения [13–15].

Терапию, направленную на профилактику деменции и коррекцию когнитивных нарушений, подразделяют на этиотропную (антигипертензивная; дезагреганты и антикоагулянты и др.), патогенетическую (оптимизация микроциркуляции, нейрометаболическая терапия) и симптоматическую (например, противодementные препараты) [1].

На данный момент только антигипертензивная терапия доказала способность достоверно снижать риск новых случаев развития деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, таких как SCOPE (Study on cognition and prognosis in the elderly – Исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов) [16] и PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study – Исследование протективного эффекта периндоприла в отношении повторного инсульта) [17]. В рекомендациях Российского медицинского обще-



ства по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов [4] отмечено, что в популяционных исследованиях доказана связь между уровнем АД и риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также что антигипертензивная терапия может отсрочить ее появление.

В этом году был опубликован метаанализ по влиянию антигипертензивной терапии на когнитивные функции [18]. В него включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных (средний возраст 64 ± 13 лет). Период наблюдения колебался от 1 до 54 месяцев (медиана – 6 месяцев). По данным метаанализа, на фоне антигипертензивной терапии (все 5 основных классов антигипертензивных препаратов – диуретики, бета-блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)) отмечено достоверное улучшение когнитивных функций. При этом антигипертензивная терапия обуславливала достоверное по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативную и эпизодическую память, скорость когнитивных процессов, внимание и речь. Интересен тот факт, что взаимо-

связи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось достоверных различий в снижении как систолического ($-20,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. и $-14,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,22$), так и диастолического ($-7,3 \pm 10$ и $-3,2 \pm 11$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,52$) АД. Это позволило авторам метаанализа предположить, что антигипертензивные препараты не только снижают АД, но и обладают дополнительными механизмами, улучшающими когнитивные функции.

Вторая часть указанного метаанализа, включавшая 17 исследований с участием 13 734 пациентов, была посвящена сравнению влияния 5 основных классов антигипертензивных препаратов на когнитивные функции с плацебо и между собой. Оказалось, что только АРА достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ($p = 0,02$), тогда как у других классов антигипертензивных средств достоверного по сравнению с плацебо влияния на когнитивные функции не обнаружено. Кроме того, АРА достоверно лучше влияли на когнитивные функции по сравнению с диуретиками ($p = 0,04$), ББ ($p = 0,01$) и иАПФ ($p = 0,04$); сравнение АРА с АК выявило сходную тенденцию ($p = 0,06$). В то же время при сравнении влияния на когнитивные

функции других классов антигипертензивных препаратов (АК – иАПФ, АК – ББ, АК – диуретики, иАПФ – ББ, иАПФ – диуретики, ББ – диуретики) достоверных различий не отмечено [18].

В свете сказанного показательны результаты сравнительного двойного слепого исследования влияния одного из наиболее широко используемых в клинической практике препарата лозартана (50 мг 1 р/сут) на когнитивные функции больных АГ [19]. Препаратом сравнения выступал гидрохлоротиазид в дозе 25 мг 1 р/сут. В данном исследовании применяли две шкалы: MMSE (Mini-Mental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса) и SCAG (Sandoz Clinical Assessment Geriatric – Шкала клинической оценки компании «Сандоз» для гериатрических пациентов). В группе лозартана отмечено достоверное улучшение когнитивных функций как по шкале MMSE ($+4,0$ балла по сравнению с исходными данными, $p < 0,001$), так и по шкале SCAG ($-8,0$ балла по сравнению с исходными данными, $p < 0,001$). Данная закономерность установлена как у больных моложе 60 лет, так и у пациентов в возрасте 60 лет и старше. В группе гидрохлоротиазида достоверных изменений когнитивных функций не выявлено.

В настоящее время в России выпускается отечественный препарат лозартана Блоктран (ОАО «Фармстандарт»), высокая эффективность и безопасность которого доказана в собственных клинических исследованиях [20, 21]. Безусловно, это делает применение АРА доступным для широкого круга российских пациентов с АГ.

Таким образом, антигипертензивная терапия является базисом для улучшения когнитивных функций у больных с АГ. Вопрос о влиянии различных классов антигипертензивных препаратов на когнитивные функции требует дальнейшего изучения, однако на настоящий момент имеющиеся данные свидетельствуют о преимуществах класса АРА, причем их положительное

NB

Милдронат: показания к применению

- Комплексная терапия ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда)
- Хроническая сердечная недостаточность и дисгормональная кардиомиопатия, а также комплексная терапия острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и цереброваскулярная недостаточность)
- Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма)
- Пониженная работоспособность, физическое перенапряжение, в том числе у спортсменов



вливание на когнитивные функции не связано с антигипертензивным эффектом.

В качестве патогенетической терапии, направленной на улучшение когнитивных функций у больных с АГ, могут быть использованы различные лекарственные средства, в том числе ноотропные, аминокислотные и пептидергические, стандартизованный экстракт гинкго билоба и др. [1]. Известно, что головной мозг – крайне энергопотребный орган и для нормального функционирования нейронов необходимо много энергии. Энергия находится в форме аденозинтрифосфата (АТФ), основным субстратом для продукции которого является глюкоза. Центральным биохимическим механизмом развития энергетического дефицита клетки – переход с аэробного пути окисления глюкозы с выгодным количеством энергии на анаэробный с дефицитом энергии – сопровождается не только снижением синтеза АТФ, в клетках накапливаются недоокисленные формы жирных кислот, высокотоксичный продукт – молочная кислота, снижается рН, изменяется активность ферментов клеточных мембран. При хронической гипоперфузии головного мозга наблюдаются уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполаризация клеток и клеточных мембран, активация микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины [22–24].

Такие теоретические предпосылки позволили сформулировать требование к идеальному нейропротектору как средству, ослабляющему действие гипоксии путем поддержания энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, способствующего активации аэробного пути окисления глюкозы. Наиболее близок к этому требованию р-FOX-ингибитор (partial fatty acid oxidation inhibitor – частичный ингибитор

окисления жирных кислот) мелдоний – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат (Милдронат, ОАО «Фармстандарт», Россия; АО «Гриндекс», Латвия), который, являясь обратимым ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, уменьшает интенсивность бета-окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения их в митохондрии [24]. Ограничение транспорта через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот сопровождается относительным ростом роли гликолиза с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов [24, 25].

Особый интерес вызывают результаты исследования С.В. Недогоды и соавт. [24], целью которого была оценка влияния «прерывистой» (3 месяца терапии – 3 месяца перерыв) и постоянной (на протяжении 52 недель) терапии Милдронатом в дозе 1000 мг/сут у пациентов пожилого возраста с АГ и когнитивными нарушениями. Всего в исследовании участвовали 180 пациентов пожилого возраста с АГ и легкими и умеренными когнитивными нарушениями; пациенты были рандомизированы на три группы, по 60 человек в каждой. Больные первой группы (28 мужчин и 32 женщины, средний возраст $69,13 \pm 1,09$ года) получали Милдронат по схеме «прерывистого» приема: 1000 мг однократно утром в течение 3 месяцев, затем 3 месяца перерыв и снова 3 месяца приема, 3 месяца перерыв. Пациенты второй группы (20 мужчин и 40 женщин, средний возраст $73,25 \pm 2,19$ года) получали Милдронат по схеме непрерывного приема: 1000 мг однократно утром в течение 12 месяцев. Больные третьей группы (16 мужчин и 44 женщины, средний возраст $67,75 \pm 2,05$ года) – контроли – принимали только антигипертензивные препараты. Для оценки

когнитивных функций на 4, 12, 26 и 52-й неделе все больные проходили нейропсихологическое тестирование с использованием тестов MMSE, Шульте, Рейтена, Векслера. Также проводили пробы на речевую активность, память (запоминание 10 слов) и серийный счет.

В результате проведенного исследования было установлено, что оба режима приема Милдроната у пожилых пациентов с АГ достоверно способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени. Однако непрерывный прием препарата предпочтителен по сравнению с «прерывистым» в отношении влияния на когнитивно-мнестические функции. Об этом свидетельствуют достоверное улучшение показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижение времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшение отсроченного запоминания, увеличение среднего балла по тесту Векслера. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что дополнительное назначение Милдроната как в «прерывистом», так и в непрерывном режиме в дозе 1000 мг/сут способствует сохранению когнитивно-мнестических функций у пожилых больных с АГ. Применение Милдроната в комплексной терапии представляет особый интерес и в связи с тем, что практически все пожилые больные с АГ имеют какие-либо сопутствующие заболевания. Поэтому дополнительные положительные свойства данного препарата очень важны. Так, при сочетании АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) Милдронат способен оказывать липидкорректирующее и противовоспалительное действие.

И.В. Сергиенко и соавт. [26] представили результаты исследования, целью которого было изучение влияния Милдроната на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных с ИБС. В данное исследова-



ние было включено 60 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–IV функционального класса), которых разделили на две группы. Пациентам основной группы ($n = 30$) на фоне стандартной терапии назначали Милдронат в дозе 1000 мг/сут на протяжении 3 месяцев. Больные группы сравнения ($n = 30$) продолжали получать подобранную стандартную терапию. У больных определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, интерлейкина 6, альфа-липопротеидов, оксида азота NO_3 , исследовали потокзависимую вазодилатацию плечевой артерии. Как показало исследование, у пациентов основной группы через 3 месяца терапии Милдронатом отмечено снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (исходно $3,06 \pm 1,32$ ммоль/л, на фоне терапии $2,7 \pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,05$). Кроме того, у них выявлено достоверное снижение уровня С-реактивного белка – $1,5 \pm 1,8$ до $1,0 \pm 1,1$ мг/л ($p < 0,01$) и повышение содержания NO_3 в сыворотке крови (исходно $33,5 \pm 10,0$ мкмоль/л, на фоне терапии $44,1 \pm 32,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$)). Данная работа продемонстрировала, что использование корректоров метаболизма (Милдронат) положительно влияет на липидный спектр и факторы воспаления у больных ИБС.

Еще одно распространенное явление в клинической практике – сочетание АГ и/или ИБС с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В ряде экспериментальных и клинических исследований по изучению влияния Милдроната на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при ХСН ишемического генеза выявлено улучшение сократительной функции миокарда и гемодинамических показателей, положительное влияние на процессы ремоделирования ишемизированного миокарда. Также обнаружено, что Милдронат уменьшает клинические проявления ХСН, улучшает качество жизни пациентов, толерантность к физической нагрузке, систолическую функцию левого желудочка [27–29].

Показательны в этой связи результаты контролируемого параллельного двойного слепого рандомизированного клинического исследования IV фазы, проведенного В. Дзерве и соавт. [30]. Целью исследования стал сравнительный анализ влияния комбинированной терапии иАПФ лизиноприлом и Милдронатом и монотерапии лизиноприлом на систолическую и диастолическую функции миокарда, а также влияния Милдроната на сократимость миокарда у больных с ХСН. Всего в исследовании приняли участие 117 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет с ХСН I–III функционального класса по классификации NYHA (New-York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов), которых рандомизировали на три группы. Больные первой

группы ($n = 41$) получали Милдронат в дозе 1000 мг/сут и лизиноприл в дозе 20 мг/сут; второй группы ($n = 39$) – Милдронат в дозе 1000 мг/сут и лизиноприл в дозе 5 мг/сут; третьей, контрольной, группы ($n = 37$) – только лизиноприл в дозе 20 мг/сут. Срок наблюдения составил 3 месяца [30]. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что применение Милдроната в комбинации с лизиноприлом способствует уменьшению систолической дисфункции миокарда, а комбинированная терапия лизиноприлом в дозе 20 мг/сут и Милдронатом в дозе 1000 мг/сут, а также лизиноприлом в дозе 5 мг/сут и Милдронатом в дозе 1000 мг/сут по сравнению с монотерапией лизиноприлом в дозе 20 мг/сут более эффективно влияет на сократимость миокарда у больных с ХСН [30].

Таким образом, для коррекции нарушенных когнитивных функций у больных АГ следует применять базисную антигипертензивную терапию, при этом в настоящее время обнаружены преимущества блокаторов рецепторов ангиотензина II. Кроме того, необходимо назначение препаратов – корректоров метаболизма, например Милдроната. С учетом высокой распространенности сочетанной патологии преимущества имеют те лекарственные средства, которые обладают комплексным механизмом действия и оказывают множественные положительные эффекты при заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной системы. ☺

Литература

1. Локшина А.Б., Захаров В.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике // Врач. 2009. № 4. С. 21–24.
2. Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // Neurology. 2002. Vol. 59. № 10. P. 1594–1599.
3. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 248 с.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации Российского медицинского общества по артериальной

- гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
5. Henderson A.S. Dementia. Geneva: WHO, 1994. 70 p.
6. Amaducci L., Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe / New concepts in vascular dementia. Ed. by A. Culebras, J. Matias Cuiu, G. Roman. Barcelona: Prous Science Publishers, 1993. P. 19–27.
7. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции // Достижения в нейрорегистратии: сб. науч. тр.: в 2 ч. / под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. Ч. 2. М., 1995. С. 189–231.
8. Awad I.A., Masaryk T., Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hyperintense lesions on MRI of the brain. Observa-

МИЛДРОНАТ®

мельдоний

Обладает мультифакторным действием:

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫМ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ
АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ



- ★ Доказанная эффективность и безопасность
- ★ Регресс функционального класса стенокардии^{1,2}
- ★ Уменьшение неврологического дефицита³
- ★ Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

Молекулярная программа защиты СЕРДЦА, МОЗГА, СОСУДОВ

www.mildronat.ru

Grindex

phs Фармстандарт

¹ Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Эффективность Милдроната при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 6. С. 138–139.

² Кутишенко Р.П., Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В. и др. Влияние Милдроната на эффективность антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005. Т. 1. № 2. С. 37–42.

³ Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистнев Б.А. и др. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната // Фарматека. 2005. № 13. С. 99–104.

Р-р д/инъекций 500 мг/5 мл: амп. 10 – Рег. Уд. №П
N016028/02
Капс. 250 мг: 40 – Рег. Уд. №П N016028/01
Капс. 500 мг: 20 или 60 – Рег. Уд. №ЛС-001115

ОАО «Фармстандарт»
Московская обл., г. Долгопрудный,
Лихачевский проезд, д. 5Б
Тел./факс: (495) 970-00-30,32



- tions in patients undergoing controlled ICA occlusion // Stroke. 1993. Vol. 24. P. 1339–1346.
9. *Inzitari D., Marinoni M., Ginanneschi A.* Pathophysiology of leucoaraiosis / New concepts in vascular dementia. Ed. by A. Culebras, J. Matias Guiu, G. Roman. Barcelona: Prous Science Publishers, 1993. P. 103–113.
 10. *Fisher C.M.* Lacunar strokes and infarcts: a review // Neurology. 1982. Vol. 32. № 8. P. 871–876.
 11. *Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall J.* Multiinfarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly // Lancet. 1974. Vol. 2. № 7874. P. 207–210.
 12. *Дамулин И.В.* Сосудистая деменция // Неврологический журнал. 1999. Т. 3. № 4. С. 4–11.
 13. *Лурия А.П.* Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных поражениях мозга. 2-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1969.
 14. *Лурия А.П.* Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973.
 15. Лобные доли и регуляция психических процессов / под ред. А.П. Лурия, Е.Д. Хомской. М.: Изд-во МГУ, 1966.
 16. *Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al.* The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial // J. Hypertens. 2003. Vol. 21. № 5. P. 875–886.
 17. *PROGRESS collaborative study group.* Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 1033–1041.
 18. *Marpillat N.L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.-I. et al.* Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis // J. Hypertension. 2013. Vol. 31. № 6. P. 1073–1082.
 19. *Tedesco M.A., Ratti G., Mennella S. et al.* Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients // J. Hypertens. 1999. Vol. 12. № 11. P. 1130–1134.
 20. *Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Новикова И.М. и др.* Применение лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией в период постменопаузы // Профилактическая медицина. 2010. Т. 13. № 6. С. 46–51.
 21. *Недогода С.В., Чумачок Е.В., Ледяева А.А. и др.* Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 6. С. 24–29.
 22. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
 23. *Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В. и др.* Хроническая ишемия мозга // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 3. С. 4–8.
 24. *Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др.* Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 5. С. 33–38.
 25. *Калвиньш И.Я.* Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. 39 с.
 26. *Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др.* Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. Т. 3. № 3. С. 10–14.
 27. *Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др.* Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. № 6. P. 69–74.
 28. *Skarda I., Dzerve V., Klincare D. et al.* Influence of long-term mildronate treatment on quality of life and hemodynamic parameters of congestive heart failure patients // Heart Failure. 1997. Vol. 4. № 1. P. 53.
 29. *Zannad F.* Evidence-based drug therapy for chronic heart failure // Eur. Heart J. 2002. Vol. 4. Suppl. D. P. D66–D72.
 30. *Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др.* Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования // Украинский кардиологический журнал. 2005. № 6. С. 91–96.

Arterial hypertension and cognitive function

O.D. Ostroumova^{1,2}, N.Yu. Galejeva³, Ye.A. Karavashkina¹, I.A. Garelik¹, Ye.I. Pervichko⁴

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ City Clinical Hospital No. 70 of the Moscow City Health Department

⁴ Lomonosov Moscow State University

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

The authors review the definition, classification and pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in arterial hypertension. Effects of different classes of antihypertensive agents on cognitive deficit are described. The authors analyze the effects of metabolic therapy on cognitive function in patients with arterial hypertension with and without concomitant disorders.

Key words: arterial hypertension, cognitive functions, antihypertensive therapy, angiotensin type 2 receptor blockers, losartan, Mildronate



16-18 октября 2013 г.,
Санкт-Петербург,
«Ленэкспо»,
павильон 7,
Большой пр., 103

при участии
«Лейпцигер Мессе
Интернешнл ГмбХ»
и «Мессе
Дюссельдорф»,
Москва



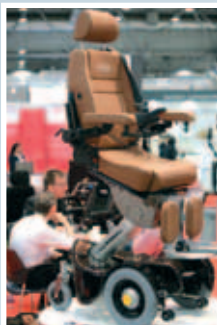
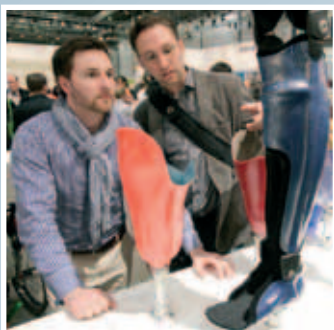
ВАЖНЫЕ ДАТЫ

До 1 августа

Подача тезисов и статей

До 15 сентября

Бронирование гостиницы



В ПРОГРАММЕ

- Научно-практические конференции и семинары
- Выездная программа: образцовая квартира для людей с ограниченными возможностями
- Международная выставка реабилитационной техники «Человек и его здоровье»
- Дискуссионная площадка по различным аспектам травматологии и ортопедии
- Ярмарка-выставка «Трудовой потенциал инвалидов»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Правительство Санкт-Петербурга
- Правительство Ленинградской области
- Законодательное собрание Санкт-Петербурга
- Законодательное собрание Ленинградской области
- Всероссийская Гильдия протезистов-ортопедов
- МОО «Человек и его здоровье»

КОНТАКТЫ

Тел./факс: +7 (812) 380 31 53,
+7 (812) 380 31 54, +7 (812) 380 31 55

www.congress-ph.ru, ph@peterlink.ru

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ УЧЕНЫХ И ПРАКТИКОВ, ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ, ИНЖЕНЕРОВ, ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ, СОЦИАЛЬНЫХ РАБОТНИКОВ, ЭКСПЕРТОВ МСЭ, ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ТСР



¹ ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедра семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии ФУВ

Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида

Г.А. Барышникова¹, Е.Е. Аверин²

Адрес для переписки: Галина Анатольевна Барышникова, bargalan@mail.ru

В крупных международных исследованиях показана антигипертензивная эффективность диуретиков и их роль в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений при долгосрочной терапии у пациентов с артериальной гипертензией. Дана характеристика механизмов действия различных диуретиков – петлевых, тиазидных/ тиазидоподобных и калийсберегающих. Особое внимание уделено петлевым диуретикам. С 2006 г. в России появился петлевой диуретик торасемид (Диувер), который может назначаться для длительной терапии артериальной гипертензии. При использовании в субдиуретических дозах он обладает высокой антигипертензивной эффективностью и отсутствием значимого риска развития гипокалиемии, аритмий, влияния на уровни глюкозы, мочевой кислоты и липидный профиль.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, торасемид

Артериальная гипертензия (АГ) – один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений – встречается у 40% взрослого населения России, а среди лиц пожилого и старческого возраста

ее распространенность превышает 50–60%. Согласно результатам многочисленных исследований, длительная терапия АГ позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим чрез-

вычайно актуальной представляется проблема выбора врачом эффективного препарата исходя из индивидуальных особенностей больного АГ.

В зарубежных и отечественных рекомендациях по лечению АГ в основной список антигипертензивных препаратов включены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и диуретики. К дополнительным относятся альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина [1]. В зависимости от «места действия» в нефроне диуретики делят на петлевые (действующие преимущественно на восходящий отдел петли Генле), тиазидные и тиазидоподобные (действуют на начальную часть дистального канальца) и калийсберегающие (действуют на конечную часть дистального канальца). Следует отметить, что доказательная



база по тиазидным диуретикам была получена главным образом на хлорталидоне, в то время как данных по гидрохлортиазиду гораздо меньше.

Тиазидные диуретики

В течение ряда лет тиазидные диуретики оставались препаратами выбора у пожилых больных с изолированной систолической АГ. В последние годы рекомендации по терапии АГ были пересмотрены, о чем свидетельствуют изменившиеся подходы к лечению резистентной и неконтролируемой АГ, предполагающие обязательное применение диуретиков [1, 2]. Их способность снижать уровень систолического артериального давления (АД) и, что особенно важно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована в ряде крупномасштабных плацебоконтролируемых исследований, таких как SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program – Систолическая гипертензия у пожилых) [3], STOP-Hypertension I–II [4], MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults – Исследование лечения артериальной гипертензии у пожилых Совета по исследованиям в области медицины (Великобритания)) [5, 6], ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – Исследование профилактики сердечных приступов с помощью антигипертензивной и гиполипидемической терапии) [7]. Так, в ходе исследования SHEP на фоне антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ было показано снижение частоты развития инсультов на 36%, ишемической болезни сердца – на 27%, застойной сердечной недостаточности – на 49%, всех сердечно-сосудистых осложнений – на 32% [8].

В результате исследования ALLHAT доказана более высокая эффективность диуретиков (хлорталидон) в отношении снижения АД у больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудис-

тых осложнений по сравнению с блокаторами кальциевых каналов (БКК) (амлодипин) и иАПФ (лизиноприл). По первичной конечной точке (смерть от ишемической болезни сердца и нефатальные инфаркты миокарда) различий между тремя группами препаратов не выявлено, однако хлорталидон оказался эффективнее лизиноприла в плане снижения риска развития инсульта и эффективнее лизиноприла и амлодипина в отношении частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7].

При недостаточном эффекте диуретика не следует увеличивать дозу препарата, поскольку в этом случае его антигипертензивное действие не усиливается, но возрастает частота побочных эффектов. Так, не рекомендуется назначать гидрохлортиазид в дозе более 12,5–25 мг, хлорталидон – более 12,5–25 мг и индапамид – более 1,25–2,5 мг – у пациента может развиваться гипокалиемия с увеличением риска развития желудочковой экстрасистолии. С последней в свою очередь связывают повышение частоты внезапной смерти среди больных с АГ и наличием ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка. В целом при назначении диуретиков обязателен контроль уровня электролитов, глюкозы, липидов, мочевой кислоты у пациентов, так как эти препараты, особенно в высоких дозах, могут вызвать нарушения электролитного баланса в виде гипокалиемии и гипомagneмией, нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена. Необходимо также помнить, что подагра является абсолютным, а гиперурикемия – относительным противопоказанием к назначению диуретиков.

Тиазидоподобные диуретики

Среди тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, который иногда называют диуретиком без диуретического эффекта. Действительно, индапамид в дозе до 2,5 мг (Индапамид ретард – до 1,5 мг) не изменяет суточный объем мочи,

При недостаточном эффекте диуретика не следует увеличивать дозу препарата, поскольку в этом случае его антигипертензивное действие не усиливается, но возрастает частота побочных эффектов.

действуя главным образом как периферический вазодилататор. В отличие от гидрохлортиазиды он оказывает небольшое влияние на уровень калия, глюкозы, общего холестерина и триглицеридов. Однако в новой инструкции к индапамиду указано, что пациентам с сахарным диабетом применять его следует с осторожностью. Это связано с проаритмогенным эффектом индапамида, который выражается в развитии опасных для жизни аритмий типа «пируэт» за счет удлинения интервала Q – T и объясняется его способностью тормозить активность калиевых каналов в мембранах кардиомиоцитов [9]. Поскольку функция мембранных калиевых каналов прежде всего нарушается у больных сахарным диабетом [10], применение индапамида может способствовать развитию у них желудочковых аритмий. Потенциально аритмогенное действие индапамида может проявляться при его совместном применении с препаратами из других клинико-фармакологических групп, которые также могут удлинять интервал Q – T. Поэтому при лечении индапамидом необходимо следить не только за содержанием калия в крови, но и за изменениями интервала Q – T, что усложняет терапию и повышает ее стоимость.

Петлевые диуретики

Петлевые диуретики действуют на восходящий отдел петли Генле, где реабсорбируется 20–30% всего профильтрованного натрия, поэтому именно они оказывают более быстрое и мощное действие и применяются в экстренных ситуациях, например при отеке легких. При АГ до недавнего времени петлевые диуретики использова-

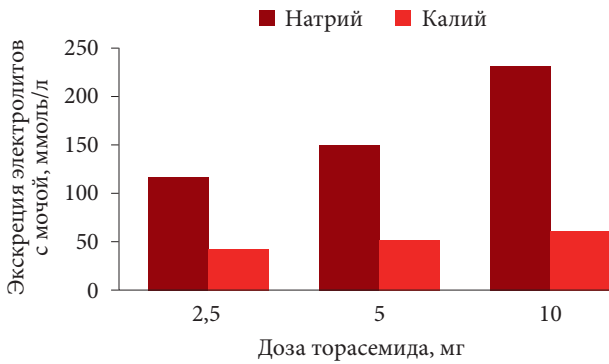


Рис. 1. Экскреция электролитов с мочой в зависимости от дозы торасемида

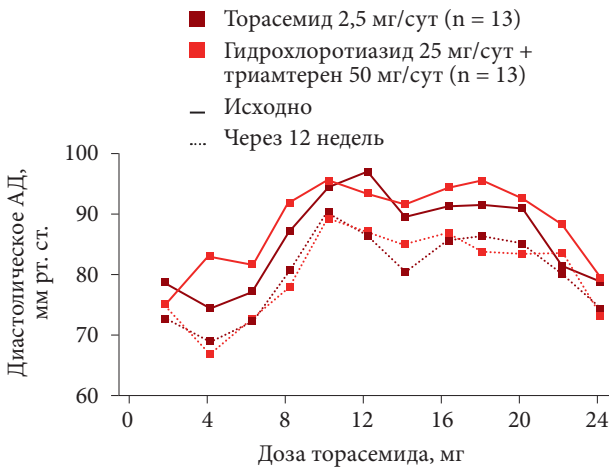


Рис. 2. Гипотензивный эффект торасемида и гидрохлоротиазида в сочетании с триамтереном в течение суток после приема

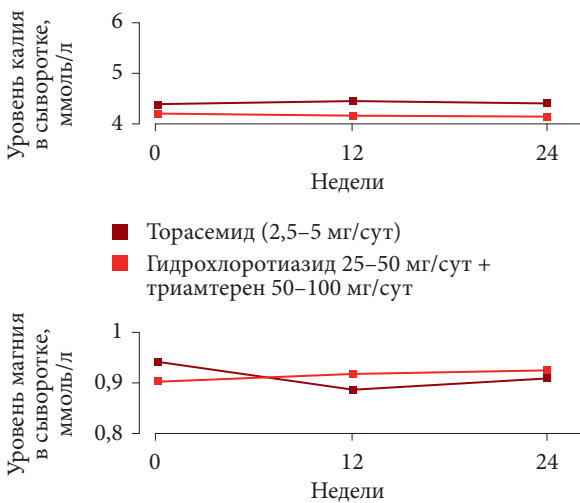


Рис. 3. Влияние торасемида на уровень электролитов в сравнении с эффектом комбинации гидрохлоротиазида с триамтереном [19]

лись лишь в особых ситуациях: при гипертонических кризах, тяжелой хронической почечной недостаточности (ХПН).

Однако после появления в России в 2006 г. препарата Диувер область применения торасемида расширилась: субдиуретические дозы Диувера (2,5–5 мг) стали назначать больным с АГ довольно часто.

Торасемид очень хорошо всасывается при пероральном приеме (максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1–2 часов). Биодоступность препарата составляет 80–90%, что существенно выше, чем у фуросемида. Биодоступность торасемида не изменяется в зависимости от состояния пациента, в то время как у фуросемида отмечена ее значительная вариабельность. Особо стоит отметить, что биодоступность торасемида не зависит от приема пищи, а также у торасемида более продолжительный период полувыведения (3–4 часа) по сравнению с фуросемидом (1 час) [11].

При назначении торасемида в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно, в зависимости от дозы. Однако уникальность действия торасемида в том, что при увеличении его дозы экскреция калия практически не изменяется (рис. 1) [12]. В дозе 10 мг/сут торасемид вызывает такую же экскрецию натрия, как фуросемид в дозе 40 мг/сут, в значительно меньшей степени влияя на экскрецию калия [13]. Важно отметить, что торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут не дает пикового диуретического эффекта, поэтому для него не характерно развитие так называемого эффекта рикошета (задержка натрия вслед за повышенной его экскрецией), обычно отмечаемого при использовании фуросемида.

При приеме 2,5–5 мг Диувера АД снижается постепенно, без клинически значимого увеличения диуреза. Это достигается за счет трех основных антигипертензивных механизмов: вазодилатации,

в том числе вследствие блокады кальциевых каналов, снижения объема циркулирующей крови и натрийуреза. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 12 недель приема препарата и сохраняется длительно; число пациентов, ответивших на терапию, среди лиц с АГ I и II степени составляет от 60 до 90% [14].

Согласно данным 12-недельного двойного слепого исследования, у 147 больных с АГ по антигипертензивному действию торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут достоверно превосходил плацебо [14]. Диастолическое АД нормализовалось у 46–50% больных, получавших торасемид, и у 28% больных из группы плацебо.

В исследовании Р. Baumgart и соавт. [15] больным с АГ торасемид назначали в течение 48 недель, причем у одной половины пациентов лечение торасемидом начиналось с дозы 2,5 мг/сут, у другой – с 5 мг/сут. При недостаточной эффективности допускалось удвоение дозы. Существенных различий в эффективности торасемида в дозе 2,5 и 5 мг не отмечалось, и на этом основании был сделан вывод, что 2,5 мг/сут – оптимальная доза торасемида для лечения АГ. По данным суточного мониторирования АД, применение торасемида один раз в сутки обеспечивало сохранение сниженного уровня АД в течение 24 часов при поддержании нормального циркадного профиля АД (рис. 2) [16]. Антигипертензивный эффект при применении торасемида развивается постепенно, без резкого снижения АД. Это особенно важно для пожилых пациентов, у которых тиазидные и тиазидоподобные диуретики иногда вызывают ортостатическую гипотензию.

N. Spannbrucker и соавт. в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании [17] сравнили антигипертензивную эффективность торасемида (2,5 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) у больных с АГ и диастолическим АД 100–110 мм рт. ст. При недостаточном снижении



АД через 4 недели допускалось удвоение дозы сравниваемых препаратов. К концу исследования у большинства пациентов в обеих группах отмечена нормализация АД. Серьезных побочных эффектов ни у больных, получавших торасемид, ни у пациентов, получавших индапамид, не отмечено, но в группе индапамида уровень калия в крови оказался на 0,4 ммоль/л ниже по сравнению с группой торасемида. Следует отметить также, что при увеличении дозы индапамида до 5 мг/сут регистрировалось статистически достоверное повышение в крови уровней мочевой кислоты и глюкозы, то есть в отличие от торасемида индапамид при увеличении дозы терял свою метаболическую нейтральность.

А. Reyes и соавт. [18] сравнили эффективность применения у пациентов с тяжелой АГ четырех мочегонных средств: индапамида, гидрохлоротиазида, циклотиазида и торасемида. Каждый из указанных препаратов был единственным антигипертензивным средством у больных в течение 8–12 недель. Торасемид и индапамид способствовали большему снижению уровня АД, чем гидрохлоротиазид и циклотиазид. При этом отмечено, что торасемид, в отличие от тиазидных диуретиков, не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак.

Таким образом, торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут по антигипертензивной активности не уступает гидрохлоротиазиду, хлорталидону и индапамиду.

Влияние торасемида на уровень электролитов было сопоставимо с эффектом комбинации гидрохлоротиазида с калийсберегающим диуретиком триамтереном (рис. 3) [19]. В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 недель) применении; достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности при использовании ни 5, ни 10 мг торасемида не обнаружено (рис. 4).

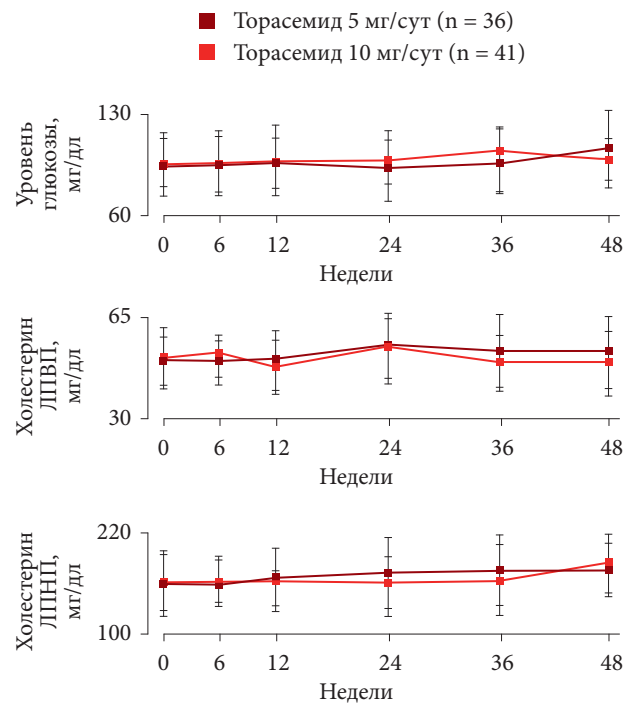
Поскольку при АГ почки являются одним из органов-мишеней, у больных нередко отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в том числе выраженное (< 30 мл/мин), когда назначение тиазидных диуретиков не только неэффективно, но и может способствовать дальнейшему снижению СКФ. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 6–19 мл/мин) и АГ торасемид при внутривенном введении значительно увеличивает диурез, уменьшая периферические отеки у лиц с отечным синдромом; наряду с этим значительно снижается уровень АД.

При ХПН, даже в случае снижения скорости клубочковой фильтрации < 10 мл/мин, сохраняется действие торасемида, однако могут потребоваться более высокие дозы препарата. Период полувыведения торасемида у больных с ХПН не изменяется по сравнению с пациентами, у которых функция почек в норме.

Как отмечено в результатах исследования TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure – Торасемид при застойной сердечной недостаточности) [20], при использовании торасемида в 10 раз реже требовалось применять препараты калия, чем при использовании других диуретиков.

Торасемид можно с успехом комбинировать с иАПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов,

БКК, бета-адреноблокаторами, то есть с любым из основных антигипертензивных препаратов. Более того, в исследовании Н. Knauf [21] приведены интересные данные, свидетельствующие о возможности сочетания торасемида и гидрохлоротиазида: при



ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Рис. 4. Влияние торасемида в дозе 5 и 10 мг/сут на углеводный и липидный обмен при длительном (48 недель) применении

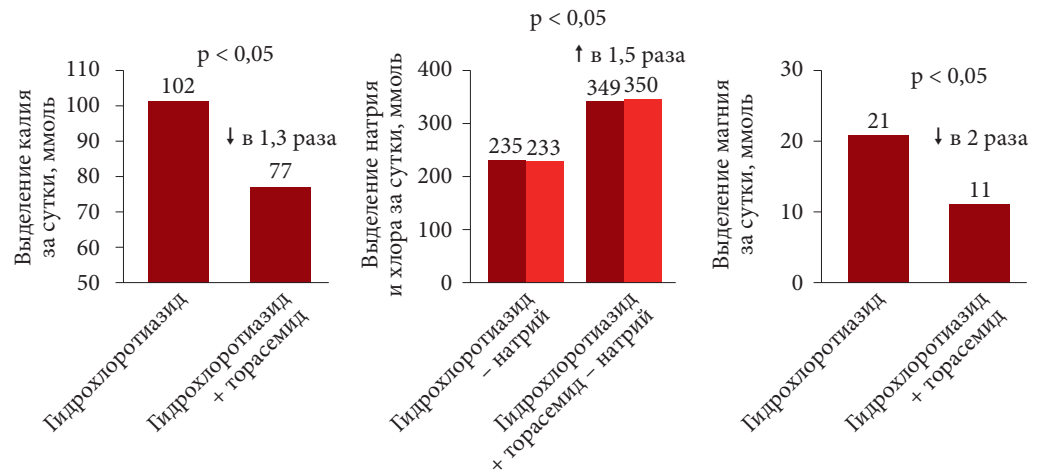
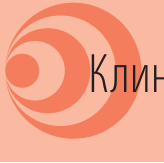


Рис. 5. Динамика выделения электролитов (натрия, хлора, калия и магния) при добавлении торасемида к гидрохлоротиазиду [21]



усилении натрийуретического действия указанной комбинации отмечено уменьшение потерь калия и магния с мочой (рис. 5). Следует подчеркнуть хорошую переносимость торасемида. При сравнении переносимости торасемида и гидрохлоротиазида в комбинации с триамтереном у больных с АГ через 4 недели терапии частота побочных эффектов в группе гидрохлоротиазида оказалась почти в 2,5 раза выше.

Антиальдостероновое действие торасемида

Принципиальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является его антиальдостероновое действие [22]. При этом значительно снижается риск потери калия с характерным для многих других диуретиков развитием гипокалиемии, способной повысить риск развития тяжелых нарушений ритма и ухуд-

шить прогноз [23]. По данным К. Harada и соавт., через 3 месяца после назначения торасемида у пациентов отмечено достоверное снижение уровня альдостерона в плазме (рис. 6) [24].

Уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне приема торасемида происходит, во-первых, за счет снижения АД, а во-вторых, за счет уменьшения выраженности фиброза миокарда. Антифибротический эффект торасемида [25] является уникальным свойством, которым не обладают ни индапамид, ни гидрохлоротиазид.

С антиальдостероновым эффектом скорее всего связана способность торасемида в значительной степени уменьшать выраженность гипертрофии и улучшать геометрию левого желудочка [26]. Как известно, коррекция гипертрофии левого желудочка у больных с АГ позволяет улучшить долгосрочный прогноз у этой категории лиц.

В настоящее время установлено, что АГ гораздо чаще, чем считалось ранее, сопутствует идиопатический гиперальдостеронизм, даже в отсутствие аденомы надпочечников (синдрома Конна), который в свою очередь способствует повышению уровня АД.

Согласно материалам крупного исследования PAPY (Primary Aldosteronism Prevalence in Italy

Study – Распространенность первичного гиперальдостеронизма в Италии) [27], распространенность у больных с АГ идиопатического гиперальдостеронизма составила 6,4% при частоте первичного альдостеронизма в популяции 4,8%. По данным В. Strauch и соавт. [28], распространенность гиперальдостеронизма достигала 25% у пациентов с АД выше 160/100 мм рт. ст. Таким образом, очевидно, что высокое АД способствует развитию гиперальдостеронизма [29].

По данным Е. Born-Frontsberg и соавт. [30], при гиперальдостеронизме у больных с АГ чаще обнаруживается и бывает более выраженным поражение органов-мишеней, чаще выявляются сердечно-сосудистые заболевания. Неконтролируемая АГ нередко бывает связана с гиперпродукцией альдостерона, в этом случае включение спиронолактона в схемы комбинированной антигипертензивной терапии позволяет добиться достоверного снижения АД. Не случайно спиронолактон был одним из дополнительных антигипертензивных препаратов в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm, Англо-Скандинавское исследование кардиальных исходов – Группа антигипертензивной терапии) [31]. В ряде случаев (у больных с ХПН и гиперкалиемией, у мужчин с гинекомастией в ответ на применение спиронолактона) альтернативным препаратом может быть торасемид.

Интересно, что комбинация торасемида с эналаприлом по сравнению с комбинацией гидрохлоротиазида с эналаприлом в большей степени улучшала диастолическую функцию левого желудочка, что, по мнению авторов [13], может быть связано с антиальдостероновым действием торасемида. Кроме того, есть основания полагать, что благодаря своему антиальдостероновому действию торасемид ингибирует синтез и, напротив, стимулирует деградацию в миокарде коллагена I типа,

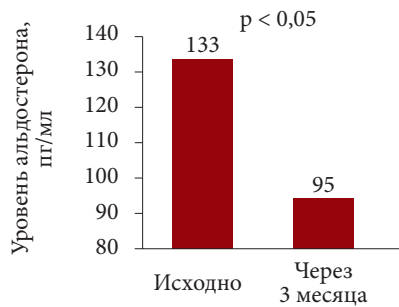


Рис. 6. Влияние торасемида на уровень альдостерона плазмы [24]

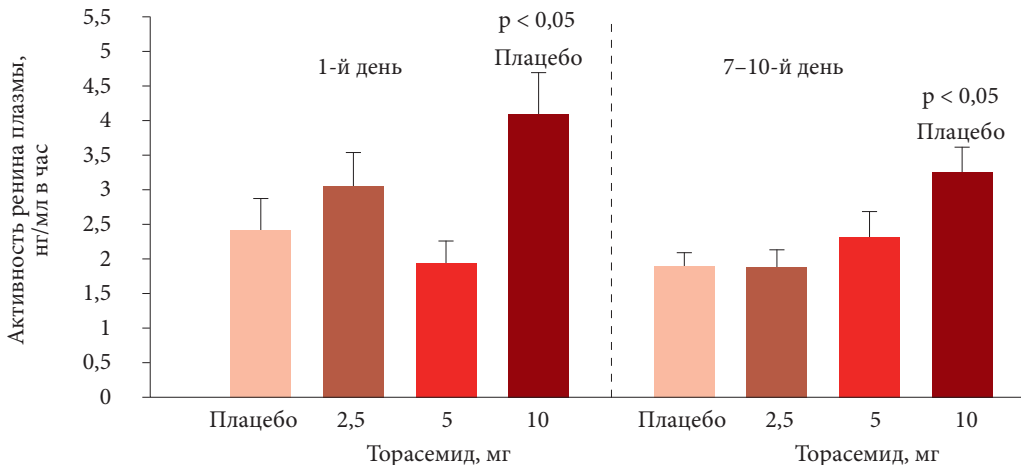


Рис. 7. Влияние торасемида на активность ренин-ангиотензивной системы [34]



как известно способствующего повышению жесткости миокарда. В итоге торасемид уменьшает фиброз миокарда почти на 22% [25], что ведет к снижению частоты аритмий [32].

Показано, что альдостерон за счет блокады эндотелиальной NO-синтазы и соответственно уменьшения образования оксида азота нарушает функцию эндотелия [33]. Поэтому при назначении торасемида, оказывающего антиальдостероновое действие, можно рассчитывать на улучшение функции эндотелия.

Важно отметить, что торасемид, применяемый для снижения АД в дозе 2,5–5 мг/сут, не повышает активности ренин-ангиотензивной системы, что является его несомненным преимуществом по сравнению с другими диуретиками, такими как индапамид и гидрохлортиазид. Увеличение концентрации ренина плазмы и альдостерона отмечено при увеличении дозы торасемида до 10 мг/сут (рис. 7) [34]. Это говорит о том, что торасемид блокирует рецепторы к альдостерону в органах-мишенях, что позволяет прерывать цепь патологических реакций, запускаемых альдостероном. Блокада рецепторов альдостерона значимо выделяет торасемид среди других диуретиков и обеспечивает его эффективность, уникальные антифибротические свойства, высочайшую метаболическую нейтральность и безопасность.

Полагают, что антигипертензивное действие торасемида во многом связано с ингибированием вазоконстрикторного действия тромбосана А₂ и увеличением высвобождения простаглицина в сосудистой стенке, что выгодно отличает торасемид от фуросемида [35]. Кроме того, в этом процессе особую роль играет уменьшение содержания внутриклеточного кальция, как правило повышенного при АГ [36].

И.М. Кутырина и соавт. [37] отметили, что с ростом индекса массы тела значительно увеличивается уровень альдостерона в плазме крови. Так, при индексе

массы тела от 30 до 39,9 кг/м² уровень альдостерона был в 2,5 раза выше, чем при индексе массы тела от 25 до 29,9 кг/м².

Таким образом, механизмы антигипертензивного действия торасемида многообразны:

- блокада продукции альдостерона;
- уменьшение активности ренин-ангиотензивной системы;
- ингибирование образования тромбосана А₂;
- натрийуретическое действие (уменьшение объема циркулирующей крови);
- уменьшение концентрации внутриклеточного кальция (вазодилатация);
- повышение высвобождения простаглицина сосудистой стенкой (дополнительное сосудорасширяющее действие).

При использовании торасемида не происходит рост плазменной концентрации самого агрессивного проаритмогенного медиатора – норадреналина, что выгодно отличает его от других диуретиков [38]. Антагонисты альдостерона (спиронолактон) показаны при гиперальдостеронизме и при сочетании АГ с ХСН. Как правило, избыточная секреция альдостерона сопровождается гипокалиемией, что является основным фактором при скрининге больных на первичный гиперальдостеронизм.

Торасемид разных форм высвобождения

Для практикующего врача интерес представляет сравнение действия торасемида разных форм высвобождения – обычной (немедленное высвобождение) и пролонгированной (постепенное высвобождение). По данным Института маркетинговых исследований ГФК-Русь за 2013 г., в России 9 из 10 кардиологов рекомендуют Диувер (фармацевтическая компания «Тева») – торасемид с немедленным высвобождением, который выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. В соответствии с Национальным руководством по клинической фармакологии [39] препараты с пролонгированными формами высвобождения

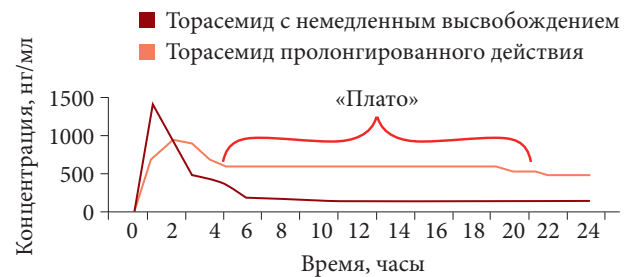


Рис. 8. Плазменная концентрация торасемида разных форм высвобождения в течение суток (как должно быть)

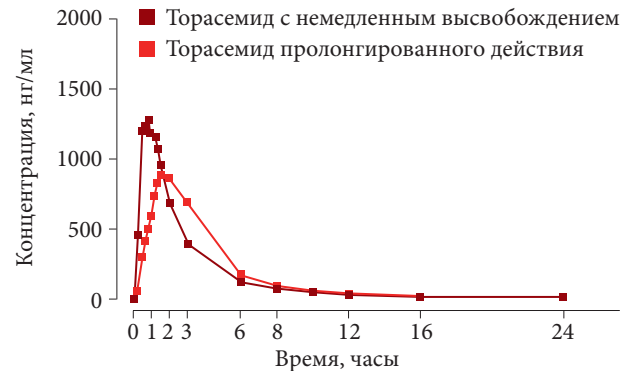
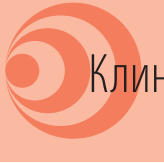


Рис. 9. Профили средней концентрации в плазме крови торасемида разных форм высвобождения (как на самом деле)

действующего вещества должны обладать следующими свойствами:

- создавать постоянную плазменную концентрацию действующего вещества (> 75% максимальной концентрации) в течение длительного времени (так называемое плато);
- «плато» должно находиться в пределах «терапевтического коридора» (в диапазоне между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами);
- «плато» должно быть более продолжительным, чем время действия препарата с обычным высвобождением (рис. 8).

Как показано на рис. 9 [40], у обеих форм торасемида концентрация активного вещества в крови уже через 6 часов одинакова, что фактически говорит об отсутствии пролонгации высвобождения действующего вещества. Об этом свидетельствует и отсутствие «плато» – необходимого атрибута препаратов пролонгированного



действия, площадь под фармакокинетической кривой у обоих препаратов одинакова.

Объем мочи, количество натрия, хлора и калия, выделенных за сутки с мочой, не различались у пациентов, принимавших препараты торасемида с разными формами высвобождения [40, 41]. По некоторым данным, в первый час после приема препарата с немедленным высвобождением объем выделенной мочи больше, чем после приема препарата пролонгированного действия. В работе M.J. Barbanoj и соавт. [40] отмечено, что разница в объеме мочи в первый час после приема препаратов составила 123,27 мл (578,27 мл против 455 мл). Учитывая, что импульсы в мозг от мочевого пузыря формируются при его наполнении более 150 мл, логично предположить, что этот объем не будет существенно влиять на количество позывов к мочеиспусканию. Данное предположение подтверждено в проведенном сравнительном исследовании. Так, при регулярном применении торасемида количество неотложных позывов к мочеиспусканию у препаратов с разными формами высвобождения было сопоставимо. После применения пролонгированной формы отмечались эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию в среднем через 1,37 и 3,03 часа, а после применения обычного торасемида – через 1,12 и 3,03 часа. При этом средние субъективные оценки интенсивности позывов по визуальной аналоговой шкале были практически идентичны: 81,25 и 74,06 у пациентов, принимавших препарат пролонгированного действия, и 83,87 и 77,2 – у принимавших торасемид обычной формы высвобождения. Исходя из сказанного, ни интенсивность позывов к мочеиспусканию, ни частота мочеиспусканий не различались в группах торасемида с разными формами высвобождения.

S. Groppeг и соавт. [42, 43] установили, что при назначении торасемида пролонгированного высвобождения в дозе 5 мг у больных

отмечается больше неотложных мочеиспусканий, чем после приема обычного торасемида в той же дозе. Поскольку доза 5 мг рекомендована для лечения АГ, то предпочтительным является применение обычного торасемида. На фоне приема 10 мг торасемида немедленного высвобождения количество мочеиспусканий у больных больше, чем после приема 10 мг торасемида пролонгированного действия. Учитывая, что торасемид в дозе 10 мг чаще используется при лечении отеков у пациентов с ХСН, управляемый и прогнозируемый диурез обуславливает целесообразность применения обычной формы данного препарата.

Торасемид обычной формы и пролонгированного действия по-разному влияют на фиброз миокарда. Снижение фиброза миокарда подтверждено в исследовании V. Lopez [25] для торасемида быстрого высвобождения, но не для его пролонгированной формы (исследование TORAFIC) [44]. Так, судя по концентрации карбокситерминального пропептида коллагена I типа в сыворотке крови, в исследовании TORAFIC долгосрочное лечение лекарственной формой торасемида с контролируемым высвобождением не оказало достоверного влияния на фиброз миокарда. Тем самым доказанная способность торасемида (Диувера) снижать количество желудочковых экстрасистол не может быть экстраполирована на торасемид с контролируемым высвобождением.

Неспособность торасемида с пролонгированным высвобождением уменьшать фиброз миокарда, возможно, связана с более низкой пиковой концентрацией действующего вещества по сравнению торасемидом немедленного высвобождения. Данной концентрации может оказаться недостаточно для запуска каскада механизмов по снижению синтеза и увеличению распада коллагена.

Основные показания к применению Диувера: отечный синдром различного генеза, в том числе при ХСН, заболеваниях печени,

легких и почек, а также АГ. Очевидно, что Диувер с учетом его метаболической нейтральности, антиальдостероновой активности, отсутствию влияния на электролитный баланс, положительному воздействию на состояние органов-мишеней, включая способность уменьшать фиброз миокарда, а также очень хорошей переносимости следует более широко применять для лечения больных с АГ.

Выводы

На основании изложенного можно сделать следующие выводы.

1. Торасемид рекомендован для комбинирования со всеми классами антигипертензивных препаратов.
2. Торасемид дает такой же антигипертензивный эффект, как индапамид и гидрохлоротиазид, но при этом превосходит их по безопасности, то есть не оказывает существенного влияния на уровень электролитов, глюкозы, липидов и мочевой кислоты в крови и т.д.
3. Торасемид можно использовать даже у больных со сниженной функцией почек, когда индапамид и гидрохлоротиазид неэффективны.
4. Торасемид обладает тройным антигипертензивным механизмом действия: вазодилатация, снижение объема циркулирующей крови и натрийурез.
5. Торасемид обладает важнейшим дополнительным свойством – антиальдостероновым эффектом.
6. При приеме торасемида больные в 10 раз реже нуждаются в коррекции электролитных нарушений по сравнению с другими диуретиками.
7. В отличие от индапамида торасемид не влияет на интервал Q – T, что позволяет безопасно использовать его у всех категорий пациентов; это особенно важно, если у больных нет возможности регулярно проверять интервал Q – T.
8. Торасемид не активизирует симпатическую нервную систему, что выгодно отличает его от других диуретиков.



9. Торасемид снижает фиброз миокарда и улучшает его геометрию, что может не только замедлять прогрессирование заболевания, но и снижать риск нарушений ритма, а также улучшать прогноз пациентов.
10. Торасемид с немедленным высвобождением (в частности Диувер) способствует снижению фиброза миокарда в отличие от торасемида пролонгированного действия. ☺

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
2. *Handler J.* Maximizing diuretic therapy in resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2007. Vol. 9. № 10. P. 802–806.
3. Implications of the Systolic Hypertension in the Elderly Program // *Hypertension*. 1993. Vol. 21. № 3. P. 335–343.
4. *Ekblom T., Dahlöf B., Hansson L. et al.* Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives a report from the STOP-Hypertension study // *J. Hypertens.* 1992. Vol. 10. № 12. P. 1525–1530.
5. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party // *BMJ*. 1992. Vol. 304. № 6824. P. 405–412.
6. *Lever A.F., Brennan P.J.* MRC trial of treatment in elderly hypertensives // *Clin. Exp. Hypertens.* 1993. Vol. 15. № 6. P. 941–952.
7. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2002. Vol. 18. № 288. P. 2981–2997.
8. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group // *JAMA*. 1991. Vol. 265. № 24. P. 3255–3264.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата индапамид // Государственный реестр лекарственных средств: сайт. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=7553&t=grlsView> (дата обращения: 28.06.2013).
10. *Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M.* Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension // *Arzneimittelforschung*. 1988. Vol. 38. № 1A. P. 190–193.
11. *Friedel H., Buckley M.* Torasemide A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // *Drugs*. 1991. Vol. 41. № 1. P. 81–103.
12. *Barr W.H., Smith H.L., Karnes HAT et al.* Torasemide dose-proportionality of pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. New York: Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, 1990. Vol. 8. № 1. P. 29–37.
13. *Bolke T., Achhammer I.* Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use // *Drugs of Today*. 1994. Vol. 30. Issue 8. P. 1–28.
14. *Achhammer I., Metz P.* Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide // *Drugs*. 1991. Vol. 41. Suppl. 3. P. 80–91.
15. *Baumgart P., Walger P., von Eiff M., Achhammer I.* Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 1990. Vol. 8. P. 169–181.
16. *Baumgart P.* Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993. Vol. 7. Suppl. 1. P. 63–68.
17. *Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M.* Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension // *Arzneimittelforschung*. 1988. Vol. 38. № 1A. P. 190–193.
18. *Reyes A.J., Chiesa P.D., Santucci M.R. et al.* Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once-daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients. A randomized and double-blind study // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 1990. Vol. 8. № 1. P. 183–209.
19. *Achhammer I., Eberhard R.* Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertensive patients with 2.5 mg torasemide/day or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide/day // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 1990. Vol. 8. Issue 1. P. 211–220.
20. *Cosin J., Diez J.* On behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC // *Eur. J. Heart Fail.* 2002. Vol. 4. № 4. P. 507–513.
21. *Knauf H., Mutschler E., Velazquez H., Giebisch G.* Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supraadditive natriuresis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 65. № 5. P. 465–472.
22. *Goodfriend T.L., Ball D.L., Oelkers W., Bähr V.* Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro // *Life Sci*. 1998. Vol. 63. № 3. P. 45–50.
23. *Fransé L.V., Pahor M., Di Bari M. et al.* Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program // *Hypertension*. 2000. Vol. 35. № 5. P. 1025–1030.
24. *Harada K., Izawa H., Nishizawa T. et al.* Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009. Vol. 53. № 6. P. 468–473.
25. *Lopez B., Querejeta R., Gonzales A. et al.* Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. № 11. P. 2028–2035.
26. *Аверин Е.Е.* Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка // *Сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 3. С. 158–161.
27. *Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C. et al.* A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. № 11. P. 2293–2300.



28. *Strauch B., Zelinka T., Hampf M. et al.* Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region // *J. Hum. Hypertens.* 2003. Vol. 17. № 5. P. 349–352.
29. *Mooso L., Carvajal C., González A. et al.* Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 2. P. 161–165.
30. *Born-Frontsberg E., Reincke M., Rump L.C. et al.* Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 4. P. 1125–1130.
31. *Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al.* For the ASCOT Investigators. 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.
32. *Massare J., Berry J.M., Luo X. et al.* Diminished cardiac fibrosis in heart failure is associated with altered ventricular arrhythmia phenotype // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010. Vol. 21. № 9. P. 1031–1037.
33. *Brown N.J.* Aldosterone and end-organ damage // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005. Vol. 14. № 3. P. 235–241.
34. *Reyes A.J., Leary W.P., van der Byl K.* Renal excretory responses to single and repeated administration of loop and of early distal tubular diuretics at various doses in healthy man // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 1992. Vol. 9. P. 219–262.
35. *Liguori A., Casini A., Di Loreto M. et al.* Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 55. № 2. P. 117–124.
36. *Spieker C., Zidek W., Häcker W. et al.* Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment // *Arzneimittelforschung.* 1988. Vol. 38. № 1A. P. 1188–1190.
37. *Кутырина И.М., Крячкова А.А., Савельева С.А., Шестакова М.В.* Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением // *Клиническая нефрология.* 2010. № 4. С. 34–44.
38. *Harada K., Izawa H., Nishizawa T. et al.* Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009. Vol. 53. № 6. P. 468–473.
39. *Клиническая фармакология: национальное руководство/ под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с. (Серия «Национальные руководства»).*
40. *Barbanoj M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al.* Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 115–125.
41. *Barbanoj M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al.* A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009. Vol. 36. № 5–6. P. 469–477.
42. *Gropper S., Albet C., Guglietta A. et al.* Single-dose, randomized, cross-over, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 99. Suppl. 1. P. 48.
43. *Gropper S., Rojas M.J., Guglietta A. et al.* Single and repeated-dose, randomized, cross-over, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 99. Suppl. 1. P. 48.
44. *Anguita M., Castro Beiras A., Cobo E. et al.* Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study // *Clin. Ther.* 2011. Vol. 33. № 9. P. 1204–1213.e.3.

Diuretics in arterial hypertension: benefits of torasemide

G.A. Baryshnikova¹, Ye.Ye. Averin²

¹ Federal State Budgetary Institution 'Education and Research Medical Center' of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Department of Family Medicine with the Course of Clinical Laboratory Diagnosis

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov'

Contact person: Galina Anatolyevna Baryshnikova, bargalan@mail.ru

Large international studies have demonstrated good antihypertensive efficacy of diuretics and their role in the prevention of cardiovascular complications in hypertensive patients. Mechanisms of action of different types of diuretics (loop diuretics (thiazide/thiazide-like and potassium-sparing) are discussed with special attention to loop diuretics. Since 2006, loop diuretic torasemide (Diuver) is available in Russia for the long-term treatment of arterial hypertension. Subdiuretic doses of torasemide effectively reduce blood pressure and produce no significant effects on blood potassium, glucose, uric acid and lipids.

Key words: arterial hypertension, diuretics, torasemide



3-я Российская научно-практическая
междисциплинарная конференция

«ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»

19 - 20 сентября 2013 года
Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, д. 36/9)

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

• **Функциональные расстройства в неврологической практике:**

- Функциональные (истерические) неврологические расстройства
- Истероподобные расстройства
- Головокружение органической и психогенной природы
- Первичные и вторичные головные боли
- Синдром вегетативной дистонии: клиника, методы диагностики, терапия
- Паника и паникоподобные состояния
- Хронические болевые синдромы

• **Функциональные соматические расстройства:**

- Функциональные расстройства ЖКТ с позиции Римских критериев: современные подходы к терапии
- Функциональные расстройства в кардиологии (кардиалгии и нарушения ритма)
- Гипервентиляционный синдром
- Функциональные расстройства в гинекологии и урологии (тазовые боли, циститы, простатиты)

• **Пароксизмальные состояния: органические и психогенные:**

- эпилепсия;
- обмороки;
- мигрень;
- психогенные неэпилептические припадки
- пароксизмальные дискинезии

• **Расстройства биологических мотиваций:**

- Нарушения сна (инсомнии, парасомнии, гиперсомнии)
- Сексуальные расстройства: роль сексопатолога в лечении функциональных расстройств
- Нарушения пищевого поведения (булимия и анорексия)
- Астения и синдром хронической усталости (психогенные и иммунологические аспекты)

• **Актуальные вопросы фармакотерапии** (фармакогенетика, чувствительность, переносимость, эффективность, комплаентность и пр.)

• **Психофармакотерапия в общей медицинской практике**

(транквилизаторы, антидепрессанты, нейрорептики)

• **Психотерапия функциональных расстройств**

• **Психосоциальные и этиологические аспекты функциональных расстройств**

Подробная информация размещена
на сайте functionaldisorders.ru

Оргкомитет конференции:

КАФЕДРА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФППОВ 1 МГМУ им. И.М. СЕЧЕНОВА
Проф. Дюкова Галина Михайловна
Тел.: 8 (916) 121-22-08
E-mail: gdiukova@gmail.com

Технический организатор
конференции:
ООО «ДИАЛОГ»
т/ф: (495) 631-73-83
E-mail: dialog2008@inbox.ru



ГБОУ ВПО
«Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава
России, кафедра
поликлинической
терапии № 2
лечебного
факультета

Применение бета-адреноблокаторов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких

Н.В. Орлова

Адрес для переписки: Наталья Васильевна Орлова, vrach315@yandex.ru

Ведение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет собой актуальную проблему. Одной из основных групп препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях являются бета-адреноблокаторы, которые входят в стандарты лечения артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности. Их применение оказывает положительное влияние на прогноз заболеваний. У больных с ССЗ в сочетании с ХОБЛ рекомендовано использование селективных бета-1-адреноблокаторов; их эффективность и безопасность подтверждены многочисленными исследованиями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, селективные бета-1-адреноблокаторы

ХОБЛ и ССЗ: эпидемиология и общие факторы риска

В большинстве стран мира, включая Россию, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин смерти. В то время как наметились тенденции к снижению заболеваемости и смертности от болезни сердечно-сосудистой системы, численность населения, страдающего ХОБЛ, неуклонно увеличивается. По прогнозам «Ис-

следования глобального ущерба от заболеваний», к 2020 г. ХОБЛ выйдет на третье место среди причин смерти. Одновременно с ростом заболеваемости ХОБЛ актуальной проблемой становится ведение больных с полиморбидной патологией – ХОБЛ и поражением других органов и систем (заболевания суставов, сахарный диабет (СД), метаболический синдром и др.). Наиболее часто ХОБЛ сопутствуют заболе-

вания сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ), легочное сердце, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий [1, 2]. Сочетание ХОБЛ и ИБС у пожилых пациентов встречается более чем в 60% случаев, а смертность в течение 15 лет достигает 75% [3, 4].

По статистике, ХОБЛ чаще страдают мужчины. В популяции пик заболеваемости приходится на возрастную группу 60–70-летних. Основными факторами риска являются возрастные изменения бронхолегочного аппарата (эмфизема, нарушения дренажной функции бронхов, снижение легочной вентиляции, ухудшение эластичности легочной ткани, атрофия альвеол, ограничение подвижности грудной клетки), продолжительное воздействие вредных условий окружающей среды и курение. Таким образом, к общим факторам риска развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) можно отнести пожилой возраст, мужской пол и курение. Помимо этого отмечается взаимосвязь метаболических нарушений, низкой физичес-



кой активности, обструктивного апноэ сна с развитием как АГ, так и ХОБЛ [5]. В то же время длительная гипоксия органов, микроциркуляторные и гемореологические нарушения, обусловленные ХОБЛ, могут являться причиной возникновения ССЗ, а также ухудшения прогноза этих заболеваний. Так, риск развития ССЗ у больных с ХОБЛ возрастает в два-три раза, развитие легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ приводит к усугублению ишемии миокарда, а снижение сократительной функции миокарда у больных с сердечной недостаточностью и ХОБЛ – к прогрессированию нарушений легочной гемодинамики. Воспалительные реакции при ХОБЛ могут индуцировать внутрисосудистое воспаление, играющее значимую роль в патогенезе ССЗ.

Особенности диагностики ХОБЛ у пациентов с ССЗ

Наличие полиморбидной патологии обуславливает трудность в диагностике ХОБЛ. Как правило, первые симптомы заболевания появляются к 40–50 годам, к ним относятся кашель и одышка, которые могут сопровождаться свистящим дыханием с выделением мокроты. Это состояние отмечается преимущественно по утрам, и больные часто принимают его за «бронхит курильщика», поэтому не спешат обращаться за медицинской помощью. В холодное время года возникают респираторные инфекции, которые в начале также не связывают с ХОБЛ. Примерно через 10 лет после возникновения кашля появляется одышка. У пожилых больных одышка длительное время может оставаться незамеченной или ее могут связывать с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В пожилом возрасте обострения ХОБЛ могут провоцироваться бронхолегочной инфекцией, экзогенными факторами окружающей среды, а также физической нагрузкой. При этом признаки инфекционного поражения респираторной системы могут быть незначительными. Часто

об обострении ХОБЛ свидетельствуют такие симптомы, как нарастание одышки, тахикардия, правожелудочковая недостаточность. Одышка может варьировать в очень широких пределах: от ощущения нехватки воздуха до тяжелой дыхательной недостаточности; возникать при небольших физических нагрузках. Необходимо дифференцировать ХОБЛ от заболеваний сердечно-сосудистой системы, учитывая, что при коморбидной патологии одышка может иметь смешанный характер, а боль в грудной клетке обуславливаться как приступом стенокардии, так и развитием легочного сердца. В то же время у больных с ХОБЛ чаще выявляется безболевая форма ишемии миокарда, а болевой синдром требует более внимательного исследования.

Лабораторные исследования крови даже при обострениях ХОБЛ могут оказаться малоинформативными (ускорение скорости оседания эритроцитов и лейкоцитоз не всегда определяются даже при присоединении пневмонии), температурная реакция также может быть слабо выражена. Именно поэтому основным методом диагностики ХОБЛ является исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Однако за счет наличия сопутствующих ССЗ при исследовании ФВД часто обнаруживается смешанный характер нарушений вентиляционной способности легких.

ХОБЛ сопровождается нарушением вентиляционно-перфузионного отношения, что может приводить к артериальной гипоксемии – снижению парциального давления кислорода (pO_2) в артериальной крови. Кроме того, вентиляционная дыхательная недостаточность способствует гиперкапнии – повышению pCO_2 в артериальной крови. В свою очередь артериальная гипоксемия и гиперкапния могут стать дополнительными патогенетическими факторами развития ССЗ. В связи с этим важным методом диагностики у больных с тяжелыми стадиями ХОБЛ является исследование газового со-

става артериальной крови. На начальных стадиях заболевания нарушения диффузионной способности и газового состава крови в покое могут отсутствовать и проявляться только при большой физической нагрузке. В то же время наличие ХСН у больных с ХОБЛ будет способствовать усугублению респираторного ацидоза.

Подходы к терапии пациентов с ХОБЛ и ССЗ

Коморбидная патология определяет более взвешенный подход к выбору препаратов для лечения ХОБЛ. Так, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни влечет за собой ограничение применения теофилинов и глюкокортикостероидов; сопутствующие ССЗ требуют осторожного подхода к симпатомиметикам и т.д. Увеличение количества применяемых лекарственных препаратов при лечении коморбидной патологии повышает риск развития побочных эффектов (таблица) [6].

Наиболее частой патологией, сопровождающей ХОБЛ, являются заболевания сердечно-сосудистой системы. Для большинства ССЗ разработаны международные рекомендации по лечению, основанные на результатах многоцентровых клинических исследований. В рекомендациях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по лечению хронической обструктивной болезни легких) (2011) сказано, что терапию ССЗ у пациентов с ХОБЛ следует проводить по стандартным схемам, поскольку отсутствуют данные об особенностях лечения ССЗ у этой категории больных [7–9].

На сегодняшний день стандарты лечения ИБС включают использование антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и статинов. Профилактика тромбообразования и эндотелиальной дисфункции предполагает длительное применение антиагрегантов у лиц с ССЗ. В ряде случаев при усугублении у больного дыхательной недостаточности целесообразно использовать клопидогрел [10].



Применение ингибиторов АПФ у пациентов с ИБС замедляет прогрессирование заболевания и ремоделирование миокарда. Показанием к их назначению также является наличие гипертрофии и дилатации миокарда правого и левого желудочков в сочетании с легочной гипертензией. Прямых ограничений к применению данного класса препаратов у больных с ХОБЛ не установлено. Наиболее частым побочным эффектом ингибиторов АПФ является кашель, что может послужить поводом для их отмены у пациентов с ХОБЛ. В проведенных исследованиях доказана эффективность применения статинов у больных с ИБС и сопутствующей ХОБЛ. На фоне их применения у пациентов улучшались показатели ФВД, сокращалось число обострений, снижалась летальность. Исследователями также отмечается противовоспалительное действие статинов [11]. Одной из основных групп препаратов при ССЗ являются бета-адреноблокаторы. В 1988 г. английский ученый J.W. Black за

открытие кардиопротективных свойств бета-адреноблокаторов был удостоен Нобелевской премии. Основными эффектами бета-адреноблокаторов являются антиишемические (за счет снижения потребности миокарда в кислороде), антиаритмические и гипотензивные. Данные многочисленных клинических исследований подтверждают значительное снижение смертности от инфаркта миокарда при назначении больным бета-адреноблокаторов [12]. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study – Исследование бисопролола по влиянию на общую ишемию миокарда) по эффективности бисопролола и нифедипина, проведенного у 330 больных с ИБС со стабильной стенокардией, выявили преимущество бисопролола по влиянию на течение заболевания, сокращение эпизодов транзиторной ишемии при двухсуточном мониторинговании ЭКГ, снижение риска нестабиль-

ной стенокардии, развития острого инфаркта миокарда и летальности [13]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial – Исследование влияния бета-блокаторов на сердечные приступы) приняли участие 3837 больных, перенесших острый инфаркт миокарда. На фоне приема пропранолола смертность в первые два года после инфаркта миокарда снизилась на 26% [14]. Уменьшение смертности, а также риска развития сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда при применении бета-адреноблокаторов подтверждено в исследовании с участием 13 623 больных старше 66 лет. Число госпитализаций, обусловленных декомпенсацией недостаточности кровообращения, в группе лиц, получавших бета-адреноблокаторы, снизилось на 43% [15]. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial In-

Таблица. Побочные эффекты препаратов, применяемых для лечения сопутствующих заболеваний/состояний у пожилых больных с ХОБЛ

Препараты	Сопутствующие заболевания/состояния, для лечения которых назначен препарат	Побочные эффекты	Комментарии
Бета-адреноблокаторы	ИБС, АГ, тремор, глаукома	Усиление бронхиальной обструкции, ослабление эффекта бронходилататоров	Использовать высокоселективные бета-адреноблокаторы
НПВП	Остеоартроз, боль в спине	Бронхоспазм	Необходимо выявлять непереносимость НПВП, но лучше избегать их назначения
Калийвыводящие диуретики	АГ, сердечная недостаточность	Гипокалиемия, нарушения ритма сердца	Дополнительные факторы риска гипокалиемии (бета-2-агонисты, глюкокортикоиды). Назначение калийсберегающих диуретиков
Антигистаминные препараты, не дающие седативного эффекта (терфенадин, астемизол)	Аллергический ринит	Усиление признаков сердечной недостаточности. Желудочковые аритмии вследствие удлинения интервала Q – T	Подбор антигистаминных препаратов
Холиномиметические препараты	Задержка мочи, глаукома	Бронхоспазм, бронхорея	Некоторые бронхолитики могут усиливать задержку мочи и повышать внутриглазное давление
Ингибиторы АПФ	АГ, сердечная недостаточность	Кашель	В случае непереносимости ингибиторов АПФ показано назначение антагонистов рецепторов ангиотензина

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.



farction – Метопролол при остром инфаркте миокарда; 1990, 1991) с участием 5778 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, выявило снижение смертности в группе больных высокого риска на 29% на фоне применения метопролола [16].

Среди ССЗ у пациентов с ХОБЛ чаще всего выявляется АГ (более 50% случаев) [2]. Данные сравнительных исследований ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Англо-Скандинавское исследование кардиальных исходов), LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study – Применение лозартана для уменьшения частоты конечных точек при артериальной гипертензии) и SAFE (Conduit Artery Functional Endpoint – Функциональный исход для проводящих артерий) не выявили преимуществ бета-адреноблокаторов перед другими гипотензивными препаратами по влиянию на прогноз заболевания у больных с АГ. Однако при наличии у пациентов с АГ сопутствующих ИБС, тахикардии, фибрилляции предсердий, перенесенного инфаркта миокарда и ХСН преимущество при выборе гипотензивных препаратов должно оставаться за бета-адреноблокаторами. Среди рекомендованных в качестве гипотензивной терапии больным ХОБЛ на первом месте стоят селективные бета-адреноблокаторы.

На сегодняшний день применение селективных бета-1-адреноблокаторов у больных с ХОБЛ считается безопасным. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании у 12 пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ, на протяжении 6 месяцев получавших бисопролол (20 мг) и атенолол (100 мг), оценивалось влияние бета-адреноблокаторов на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также на спирометрические показатели: сопротивление дыхательных путей и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). В группе больных, получавших бисопролол, не было выявлено увеличения сопротив-

ления дыхательных путей. В то же время на фоне применения атенолола определялось значительное повышение сопротивления дыхательных путей по сравнению как с плацебо, так и с бисопрололом ($p < 0,05$ в обоих случаях) [17].

В двойном слепом исследовании CIBIS-ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in ELDERly – Исследование бисопролола при сердечной недостаточности у пожилых пациентов) сравнивали эффективность и переносимость бисопролола и карведилола у 883 пожилых пациентов (средний возраст 73 года) с ХСН, получавших терапию в течение 12 недель. В результате исследования была подтверждена безопасность применения бисопролола (рис. 1). Бисопролол оказался более эффективным в снижении ЧСС, уровня АД, не оказывал влияния на проходимость дыхательных путей по сравнению с карведилолом и не влиял на гликемию у больных СД 2 типа [18].

В большинстве случаев ХОБЛ сопровождается разнообразными нарушениями ритма – тахикардиями, желудочковой и предсердной экстрасистолией. Среди нарушений ритма сердца у пациентов с ХОБЛ очень часто встречается фибрилляция предсердий, которая может быть следствием чрезмерного использования бронходилататоров, включая бета-2-агонисты и метилксантины. В клинической картине пациентов с сочетанной патологией отмечается более выраженная одышка, а при повышенном тромбообразовании возрастает риск развития осложнений, включая тромбоэмболию [19].

Нарушения ритма – одна из самых частых причин внезапной смерти у больных с ХОБЛ. Исследование с участием 590 пациентов с обострением ХОБЛ выявило в качестве одного из основных механизмов внезапной смерти дисфункцию миокарда [20]. Согласно рекомендациям GOLD (2011), терапия фибрилляции предсердий у пациентов с ХОБЛ должна проводиться в соответствии со стандартами. Препаратами первой линии яв-

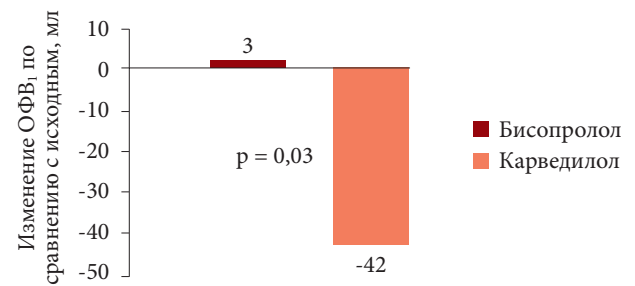


Рис. 1. Результаты CIBIS-ELD: динамика ОФВ₁ на фоне терапии бисопрололом и карведилолом

ляются недигидропиридиновые антагонисты кальция. При необходимости использования бета-адреноблокаторов препаратами выбора становятся селективные бета-1-адреноблокаторы. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2010 г., пациентам с ХОБЛ не показаны неселективные бета-адреноблокаторы соталол, пропafenон и аденозин. В то же время отмечена хорошая переносимость и эффективность небольших доз селективных бета-1-адреноблокаторов (например, бисопролола) [21].

Примерно у одной трети пациентов ХОБЛ сочетается с сердечной недостаточностью [22]. Обострение и декомпенсация этих заболеваний отягощают состояние пациента и обуславливают выраженность одышки [23]. Прогностически неблагоприятным фактором при сердечной недостаточности в отношении летального исхода является снижение ОФВ₁ [24]. Лечение ХСН у больных ХОБЛ должно проводиться в соответствии с разработанными стандартами. В отсутствие противопоказаний ингибиторы АПФ улучшают качество жизни пациентов с ХСН, оказывают положительное влияние на ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Эффективность применения бета-1-адреноблокаторов у больных с ХСН подтверждена в многочисленных исследованиях: CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II – Исследование бисопролола при сердечной недостаточности II), CIBIS III (Car-

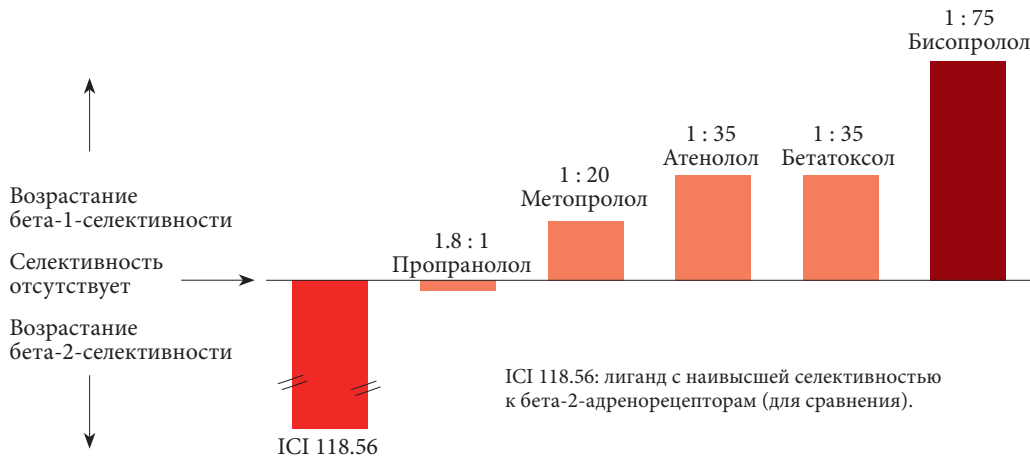
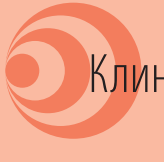


Рис. 2. Бета-1-селективность различных бета-адреноблокаторов

diac Insufficiency Bisoprolol Study III), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure – Рандомизированное исследование метопролола CR/XL при застойной сердечной недостаточности) и др. Бета-1-адреноблокаторы стабилизируют ЧСС у больных с ХСН, предотвращают развитие фибрилляции предсердий, повышают фракцию выброса левого желудочка, уменьшают конечный систолический и диастолический объем, улучшают прогноз заболевания. Кардиопротективное действие селективных бета-адреноблокаторов основано на блокаде эффектов симпатoadренальной системы, снижении потребности миокарда в кислороде и, как следствие, снижении ишемии миокарда. Говоря о возможности применения бета-адреноблокаторов у больных с сочетанием ССЗ и ХОБЛ, исследователи в первую очередь подразумевают кардиоселективные бета-адреноблокаторы. Эффект селективных бета-адреноблокаторов достигается

за счет их избирательного воздействия на бета-1-адренорецепторы, располагающиеся в органах сердечно-сосудистой системы. Неселективные бета-адреноблокаторы имеют сродство как к бета-1-адренорецепторам, так и к бета-2-адренорецепторам, находящимся в бронхах. Именно стимуляция бета-2-адренорецепторов приводит к развитию побочных реакций в виде гиперреактивности бронхов и бронхоспазма. При выборе препарата, рекомендуемого больному с ХОБЛ, предпочтение отдается лекарственным средствам с наименьшей селективностью в отношении бета-2-адренорецепторов и высокой кардиоселективностью. Таким требованиям соответствует бисопролол, средство которого к бета-адренорецепторам 1 и 2 подтипов оценивается как 1 : 75 (рис. 2) [25, 26].

Безопасность и эффективность использования селективных бета-адреноблокаторов у больных с ХСН подтверждены в двойном плацебоконтролируемом, ран-

домизированном исследовании CIBIS II с участием 2647 пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка < 35%. Наряду с диуретиками и ингибиторами АПФ больные получали бисопролол в дозе до 10 мг/сут. В результате исследования в группе больных, получавших бисопролол, выявлено достоверно значимое снижение общей летальности на 34%, которое не зависело от этиологии и функционального класса ХСН по NYHA (New York Heart Association, классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). Отмечено снижение риска внезапной смерти на 44% и числа госпитализаций на 15%. Частота побочных эффектов не отличалась от частоты в группе плацебо, что подтвердило хорошую переносимость и безопасность препарата. Применение бисопролола значительно улучшает прогноз больных с ХСН, уменьшает постнагрузку на левый желудочек сердца, снижает ЧСС, стабилизирует ремоделирование левого желудочка. В рекомендациях GOLD (2011) также подчеркивается преимущество применения бисопролола у больных с ХСН, поскольку польза от назначения селективных бета-1-адреноблокаторов при ИБС и ХСН значительно больше, чем связанный с лечением потенциальный риск, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ.

Бета-адреноблокаторы входят в стандарты лечения АГ, ИБС, фибрилляции предсердий, ХСН. У больных с ССЗ в сочетании с ХОБЛ рекомендовано использование селективных бета-1-адреноблокаторов; их эффективность и безопасность подтверждены многочисленными крупными международными исследованиями. ☺

Литература

1. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care // Chest. 2005. Vol. 128. № 4. P. 2099–2107.
2. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 1. P. 204–212.
3. Johnston A.K., Mannino D.M., Hagan G.W. et al. Relationship between lung function impairment and incidence or

recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort // Thorax. 2008. Vol. 63. № 7. 599–605.

4. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population // COPD. 2010. Vol. 7. № 1. P. 5–10.
5. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ // Русский медицинский журнал. 2003. № 28. С. 1576–1580.
6. Дворецкий Л.И., Сергеева Е.В. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких и ассоцииро-

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

* показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9. 3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23.4: 357-362. 4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. ООО «Такэда Фармэсьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.takeda.com
Дата выпуска рекламы: июнь 2013.

Реклама





- ванная сердечно-сосудистая патология // Справочник поликлинического врача. 2006. Т. 4. № 9. С. 27–34.
7. *Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1543–1554.
 8. *Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al.* Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005. CD003566.
 9. *Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al.* Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results // *Thorax.* 2010. Vol. 65. № 8. P. 719–725.
 10. *Привалова Е., Кузубова Н.* Тактика антиагрегантной терапии у курящих пациентов с ХОБЛ // *Врач.* 2011. № 3. С. 29–32.
 11. *Surinder J., Kirly P. et al.* Statins in COPD // *Chest.* 2009. Vol. 136. № 9. P. 734–743.
 12. *Чукаева И.И., Орлова Н.В., Алешкин В.А. и др.* Сопоставление лекарственной терапии инфаркта миокарда, прогноза заболевания и выраженности иммуновоспалительной реакции // *Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2006».* М., 2006. С. 153–154.
 13. *Von Arnim T.* Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. Vol. 25. № 1. P. 231–238.
 14. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results // *JAMA.* 1982. Vol. 247. № 12. P. 1707–1714.
 15. *Рочон П., Ту Д., Эндерсон Д. и др.* Предварительное сообщение: частота сердечной недостаточности и однолетней выживаемости у пожилых людей, получающих низкие дозы бета-блокаторов после инфаркта миокарда // *Международный медицинский журнал.* 2000. № 6. С. 494–501.
 16. *Metoprolol In Acute Myocardial Infarction* // *Eur. Heart J.* 1985. Vol. 6. № 3. P. 199–226.
 17. *Dorow P., Bethge H., Tønnesmann U.* Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 31. № 2. P. 143–147.
 18. *Düngen H., Apostolovic S., Inkrot S. et al.* Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2011. Vol. 13. № 6. P. 670–680.
 19. *Buch P., Friberg J., Scharling H. et al.* Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21. № 6. P. 1012–1016.
 20. *Fuso L., Incalzi R., Pistelli R. et al.* Predicting mortality of patients for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Med.* 1995. Vol. 98. № 3. P. 272–277.
 21. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2010 // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011. № 1–2 (Приложение). С. 2–63.
 22. *Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al.* Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. № 18. P. 1887–1894.
 23. *Hawkins N.M., Huang Z., Pieper K.S. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) // *Eur. J. Heart Fail.* 2009. Vol. 11. № 3. P. 292–298.
 24. *Iversen K.K., Kjaergaard J., Akkan D. et al.* The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12. № 7. P. 685–691.
 25. *Wellstein A., Palm D., Belz G.G.* Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonists in vitro // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. Vol. 8. Suppl. 11. P. 36–40.
 26. *Wellstein A., Palm D., Belz G. G. et al.* Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy // *Eur. Heart J.* 1987. Vol. 8. Suppl. M. P. 3–8.

Beta-adrenergic receptors blockers in patients with cardiovascular disorders and chronic obstructive pulmonary disease

N.V. Orlova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov', Department of Outpatient-Polyclinical Treatment, Therapeutic faculty

Contact person: Natalya Vasilyevna Orlova, vrach315@yandex.ru

Treatment of patients with cardiovascular disorders (CVD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is still not established. In patients with arterial hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation and chronic heart failure, beta-adrenergic receptors blockers improve prognosis and are essential agents according to current therapy guidelines. In CVD and COPD, selective beta1-adrenoceptors antagonists are recommended due to their good efficacy and safety profiles demonstrated in multiple studies.

Key words: cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, selective beta1-adrenoceptors antagonists

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на второе полугодие 2013 года
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

11 сентября	<p>Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины»</p> <p>Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
25 сентября	<p>Ежегодная научно-практическая конференция «ДЕПРЕССИИ. Клиника, возрастной аспект, терапия и реабилитация»</p> <p>Руководитель: академик РАМН А.С. Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16</p>
9 октября	<p>Ежегодная конференция «Актуальные вопросы женского здоровья. Заболевания, ассоциированные с менструальным циклом»</p> <p>Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
13 ноября	<p>Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей</p> <p>Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28</p>
26 ноября	<p>Ежегодная конференция «Грипп и другие ОРВИ у взрослых и детей. Профилактика и лечение»</p> <p>Руководители: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
17 декабря	<p>Ежегодная конференция «Заболевания сердечно-сосудистой системы. Диагностика и лечение. Проблемы и решения»</p> <p>Руководитель: профессор Б.А. Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ.</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
16–17 декабря	<p>Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире»</p> <p>Президиум конференции: академик РАН и РАМН И.И. Дедов, член-корреспондент РАН Е.Л. Насонов, профессор О.О. Янушкевич, руководитель ГМУ УД Президента РФ И.А. Егорова</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>

**Адреса проведения мероприятий
уточнять на сайте или по указанным телефонам:**

Техническая поддержка –
ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;
факс: 8 (495) 614-43-63.
Подробная программа – на сайте
www.medq.ru



Северо-Западный
государственный
медицинский
институт
им. И.И. Мечникова,
кафедра кардиологии
им. М.С. Кушаковского

Новая эра антикоагулянтной терапии при неклапанной форме фибрилляции предсердий

Т.Н. Новикова

Адрес для переписки: Татьяна Николаевна Новикова, novikova-tn@mail.ru

Проанализированы результаты исследований эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов – дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана. Все три антикоагулянта продемонстрировали не меньшую по сравнению с варфарином эффективность и безопасность. Каждый из них превзошел варфарин по безопасности в отношении любых внутричерепных кровотечений. Выбор препарата, не уступающего или даже превосходящего по эффективности варфарин при сопоставимом или меньшем риске кровотечений, позволяет оптимизировать профилактику инсульта у больных неклапанной формой фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: неклапанная форма фибрилляции предсердий, антикоагулянтная терапия, дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, варфарин

Обязательным элементом в комплексном лечении фибрилляции предсердий (ФП) является профилактика инсульта и других системных эмболий. Речь прежде всего идет об ишемическом инсульте, поскольку среди всех инсультов у больных с ФП на его долю приходится 92%. На долю геморрагического – только 8% [1]. Дезорганизация электрических процессов и отсутствие меха-

нической систолы предсердий приводят к замедлению кровотока в предсердиях, особенно в их ушках, и формированию тромбов. В этой связи ФП ассоциируется с 5-кратным увеличением риска ишемического инсульта [2] и считается основной причиной эмболических инсультов [3]. Каждый третий ишемический инсульт происходит вследствие ФП [4]. Отметим, что ишемические ин-

ФП, отличаются крайне тяжелым течением. У 60% больных они заканчиваются стойкой инвалидизацией, у 20% – смертью [5]. Риск ишемического инсульта практически одинаков при любой форме ФП. Его частота сопоставима у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами, у больных с симптомным и бессимптомным течением ФП [6, 7]. Чтобы уменьшить вероятность развития ишемического инсульта и других системных эмболий, у каждого больного, страдающего ФП, врач обязан стратифицировать риск этих грозных осложнений и решить вопрос о целесообразности назначения антикоагулянтной терапии.

Больные с ревматическими клапанными пороками сердца и клапанными протезами относятся к категории крайне высокого риска ишемического инсульта и других системных эмболий на фоне ФП и нуждаются в постоянном приеме варфарина. Новые пероральные антикоагулянты у такой категории больных либо пока не апробированы (ривароксабан, апиксабан), либо не рекомендованы (дабигатрана этекси-



лат). Степень риска ишемического инсульта и других системных эмболий у больных с неклапанной формой ФП увеличивается при наличии ряда факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

Существует несколько шкал для стратификации риска инсульта и системных эмболий у больных неклапанной формой ФП. Национальные и европейские рекомендации по лечению ФП рекомендуют шкалу CHA₂DS₂-VASc, основанную на оценке факторов риска в баллах [8, 9, 10]. Название шкалы представляет собой англоязычную аббревиатуру факторов риска. Расшифровка буквенных обозначений и оценка в баллах каждого составляющего шкалу фактора риска представлены в табл. 1.

За наличие каждого фактора риска больному присваиваются баллы. Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, артериальная гиперто-

ния, сахарный диабет, наличие сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, бляшки в аорте), возраст 65–74 года, женский пол в сочетании с возрастом 65 лет и старше оцениваются в 1 балл дополнительного риска каждый. Инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе, возраст 75 лет и старше – наиболее сильные предикторы риска инсульта на фоне ФП, оцениваемые в 2 балла каждый. Алгоритм выбора антикоагулянтной терапии представлен на рисунке. При оценке риска по шкале CHA₂DS₂-VASc в 0 баллов (такую оценку получают больные моложе 65 лет, включая женщин, страдающие изолированной формой ФП) риск инсульта близок к нулю [11]. Европейские и российские эксперты полагают, что при оценке риска по шкале CHA₂DS₂-VASc в 0 баллов правильнее не назначать антитромботическую терапию, поскольку риск инсульта в этом случае намного ниже, чем

потенциальный риск кровотечений на фоне антитромботической терапии, в том числе на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Если по шкале CHA₂DS₂-VASc больной получил ≥ 1 балла, профилактика инсульта и системных эмболий обязательна. Правильнее остановить выбор на пероральных антикоагулянтах, а не на АСК, поскольку их преимущества перед АСК доказаны в многоцентровых контролируемых исследованиях и метаанализах. Пероральные антикоагулянты эффективнее АСК при сопоставимом риске кровотечений. Исследование AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment – Сравнение эффективности апиксабана и АСК для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые не могут получать антагонисты витамина К), в котором сравнивали эффектив-

Таблица 1. Оценка риска развития инсульта и системных эмболий у больных неклапанной ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	
Большие	Клинически значимые небольшие
Инсульт, транзиторные ишемические атаки (ТИА) или системные тромбоэмболии в анамнезе	Сердечная недостаточность (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) / умеренная и тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) / недавняя декомпенсация СН (независимо от величины ФВ), потребовавшая госпитализации
Возраст ≥ 75 лет	Артериальная гипертония
	Возраст 65–74 года
	Сахарный диабет
	Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, бляшки в аорте)
	Женский пол
Расчет индекса риска в баллах по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Фактор риска	Баллы
C (Congestive heart failure) – СН со сниженной ФВ / умеренная и тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ / недавняя декомпенсация СН (независимо от величины ФВ), потребовавшая госпитализации	1
H (Hypertension) – Артериальная гипертония	1
A (Age) – Возраст ≥ 75 лет	2
D (Diabetes mellitus) – Сахарный диабет	1
S (Stroke) – Инсульт, ТИА или системные тромбоэмболии в анамнезе	2
V (Vascular disease) – Сосудистые заболевания	1
A (Age) – Возраст 65–74 года	1
Sc (Sex category) – Женский пол в возрасте 65 лет и старше	1
Максимальная оценка	9



ность и безопасность нового антикоагулянта, блокатора Ха фактора аписабана в дозе 5 мг 2 раза в день у больных неклапанной формой ФП, было прекращено досрочно в связи с достоверно боль-

шей эффективностью аписабана. Относительный риск тромбоэмболических осложнений на фоне приема аписабана был на 55% ниже, чем на фоне приема АСК (95% ДИ 0,32–0,62, $p < 0,001$), при недостоверном различии в частоте больших кровотечений [12].

При оценке риска в 2 балла и выше по шкале CHA₂DS₂-VASc больному назначается пероральный антикоагулянт. В данном случае он не назначается только при наличии серьезных противопоказаний.

Назначая антикоагулянт, врач обязан взвешивать не только риск инсульта, но и риск кровотечений, особенно внутримозговых геморрагий, являющихся самым грозным осложнением антикоагулянтной терапии, ассоциированным с высоким риском смерти [13]. В европейских и национальных рекомендациях по диагностике и лечению ФП для оценки риска кровотечений рекомендовано использовать шкалу HAS-BLED (табл. 2).

Шкалу HAS-BLED следует использовать не для отказа от антикоагулянтной терапии, а для того, чтобы выявить и устранить модифицируемые факторы риска, при высоком

риске тромбоэмболических осложнений и кровотечений выбрать эффективный и максимально безопасный антикоагулянт. С появлением новых пероральных антикоагулянтов это стало возможно.

Оценка по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла указывает на высокий риск кровотечения и требует особой осторожности и внимания при назначении антитромботической терапии, наблюдения за больными, индивидуального подбора доз, выявления модифицируемых факторов риска и их коррекции. Больным с высоким риском кровотечений приходится назначать антикоагулянты, поскольку риск ишемического инсульта и других системных эмболий у них еще выше. При выборе в качестве антитромботической терапии антагонистов витамина К у таких больных необходимо проводить более жесткий контроль международного нормализованного отношения (МНО) в узком терапевтическом диапазоне 2,0–2,5.

Наиболее изученным антикоагулянтом, относящимся к группе антагонистов витамина К, применяемым для профилактики инсультов и системных эмболий у больных ФП, является варфарин. Зарегистрированный в 1948 г. в США как яд для грызунов, варфарин был разрешен для медицинского применения у людей в 1954 г. [14]. До 2009 г. он оставался самым эффективным антитромботическим препаратом у больных ФП. Опубликованный в 2007 г. метаанализ 29 рандомизированных исследований (18 исследований с участием варфарина), включивших 28 044 больных, показал, что терапия варфарином в терапевтических дозах (МНО от 2,0 до 3,0) по сравнению с плацебо ассоциируется с уменьшением относительного риска (ОР) всех инсультов у больных неклапанной формой ФП на 64% (ишемического инсульта на 67%), в то время как АСК уменьшает риск инсульта лишь на 19% [15]. Отметим, что метаанализ не обнаружил дозозависимого усиления протективного эффекта АСК в отличие от риска кровотечений, который возрастал по мере увеличения дозы АСК.



Рисунок. Алгоритм выбора антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий

Таблица 2. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Категории риска	Оценка в баллах
H (Hypertension – Неконтролируемая артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.)	1
A (Abnormal renal or liver function – Нарушение функции почек и/или печени, по 1 баллу на каждое нарушение*)	1 и 1
S (Stroke – Инсульт)	1
B (Bleeding – Кровотечения**)	1
L (Labile INRs – Лабильное МНО***)	1
E (Elderly – Пожилые > 65 лет)	1
D (Drugs or alcohol – Лекарства и/или спиртные напитки, по 1 баллу на каждое нарушение****)	1 и 1
Максимальная оценка	9

* Нарушение функции почек – диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л; нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или наличие биохимических признаков серьезного поражения печени (например, уровень билирубина в 2 и большее количество раз выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.).

** Кровотечения – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например геморрагический диатез, анемия.

*** Лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, $< 60\%$ времени).

**** Лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, или злоупотребление алкоголем.



Двойная антиагрегантная терапия АСК в сочетании с клопидогрелом, продемонстрировавшая в исследовании ACTIVE A (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events – Исследование клопидогрела и ирбесартана для профилактики сосудистых осложнений при фибрилляции предсердий) снижение ОР развития инсульта, системных эмболий, инфаркта миокарда, сосудистой смерти на 11% по сравнению с АСК + плацебо, также уступает по эффективности варфарину [16, 17]. Нецелесообразно добавлять к варфарину антиагреганты, включая АСК, поскольку комбинированная терапия антагонистами витамина К в сочетании с антиагрегантами не продемонстрировала преимуществ перед монотерапией антагонистами витамина К в целевых дозах (МНО 2,0–3,0). При добавлении к варфарину антиагреганта существенно возрос риск кровотечений.

Применение антагонистов витамина К, в первую очередь варфарина, сопряжено с определенными проблемами. Прежде всего необходимо постоянно контролировать МНО и корректировать дозы препарата в зависимости от полученных результатов МНО. Дело в том, что метаболизм варфарина осуществляется ферментами системы цитохрома P450. В связи с этим многие пищевые продукты и лекарства, метаболизирующиеся этими же ферментами, ускоряют или замедляют его метаболизм и соответственно снижают или увеличивают концентрацию препарата в крови. Чувствительность к варфарину зависит от фармакогенетических особенностей конкретного человека, определяемых носительством полиморфизмов гена цитохрома P 450 2C9 и гена комплекса I витамин К эпоксидредуктазы (VKORC1). Еще одна проблема, связанная с приемом варфарина, – необходимость жесткого контроля МНО. Клинические исследования показали, что варфарин способен предупреждать инсульты и другие системные эмболии, только если МНО нахо-

дится в терапевтическом диапазоне не менее 70% времени приема препарата. Это условие в реальной клинической практике соблюдают крайне редко. Даже в хорошо организованных клинических исследованиях, например в таком, как RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy – Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии), средний процент времени пребывания больных в терапевтическом окне МНО на фоне приема варфарина составил лишь 64% [18]. Поэтому необходимо помнить, что в реальной жизни большинство больных, получающих варфарин, недостаточно застрахованы от инсульта и других системных эмболий.

Появление новых пероральных антикоагулянтов открыло новую эру в профилактике инсультов и других системных эмболий у больных неклапанной формой ФП. Среди новых пероральных антикоагулянтов следует выделить две группы препаратов: прямые ингибиторы тромбина, представленные в настоящий момент одним препаратом – дабигатрана этексилатом, и ингибиторы Ха фактора – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150 и др. Краткая характеристика новых пероральных антикоагулянтов и обзор трех ключевых многоцентровых рандомизированных исследований новых антикоагулянтов в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при неклапанной ФП представлены в табл. 3 [10].

Началом новой эры в лечении больных неклапанной формой фибрилляции предсердий можно считать 17 сентября 2009 г., когда J. Connolly и соавт. в The New England Journal of Medicine опубликовали результаты крупного (с участием 18 113 больных) исследования RE-LY, в ходе которого сравнивались эффективность и безопасность двух доз дабигатрана этексилата и варфарина у больных неклапанной формой ФП [18]. Впервые за 55 лет, прошедшие с момента регистрации варфарина как лекарственного препарата,

появилась альтернатива антагонистам витамина К в профилактике инсульта и системных эмболий у больных неклапанной ФП. В дозе 150 мг 2 раза в день дабигатрана этексилат оказался эффективнее варфарина при сопоставимом риске кровотечений. В дозе 110 мг 2 раза в день дабигатрана этексилат был так же эффективен, как варфарин, при меньшем риске кровотечений. Средний процент времени пребывания в терапевтическом окне МНО на фоне приема варфарина в исследовании составил 64%. Частота достижения комбинированной конечной точки (любой инсульт или системные эмболии) на фоне приема варфарина составляла 1,69% в год. В то же время в группе больных, принимавших дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в день, частота достижения первичной конечной точки была равна 1,11% в год (уменьшение ОР по сравнению с варфарином на 34%, $p < 0,001$), в группе больных, принимавших дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в день, – 1,53% в год (различие недостоверно при сравнении с варфарином, $p = 0,34$). При анализе отдельных составляющих первичной конечной точки установлено, что в группе дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с группой варфарина было меньше ишемических, и геморрагических инсультов. Частота ишемических или неуточненных инсультов достигала 1,2% в год в группе варфарина и была достоверно выше, чем в группе дабигатрана этексилата (0,92% в год, уменьшение ОР на 24% по сравнению с варфарином, $p = 0,03$), частота геморрагических инсультов составила 0,38% в год в группе варфарина и 0,10% в год в группе дабигатрана этексилата (уменьшение ОР на 74%, $p < 0,001$). Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в день оказался таким же эффективным, как варфарин, в плане профилактики ишемических инсультов (частота ишемических или неуточненных инсультов 1,34% в год, $p = 0,35$). Количество геморрагических инсультов было достоверно меньше не только



в группе дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день, но и в группе дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в день (0,12% в год, уменьшение ОР на 69% по сравнению с варфарином, $p < 0,001$). Частота больших кровотечений составила 3,36% в год в группе варфарина, 3,11% в год – в группе дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день (различие недостоверно в сравнении с варфарином, $p = 0,31$) и 2,71% в год – в группе дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в день (уменьшение ОР на 20%, $p = 0,003$).

При этом частота внутричерепных геморрагий была достоверно ниже у больных, получавших обе дозы дабигатрана этексилата, по сравнению с варфарином: 0,74% в год в группе варфарина, 0,23% в год в группе дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в день (ОР меньше на 70% по сравнению с варфарином, $p < 0,001$), 0,30% в год в группе дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день (ОР меньше на 59%, $p < 0,001$). В группе дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день получено достоверное различие

по сравнению с варфарином и по количеству сердечно-сосудистых смертей (2,69% смертей в год в группе варфарина и 2,28% смертей в год в группе дабигатрана этексилата, $p = 0,04$). Процент умерших по любой причине на фоне приема обеих доз дабигатрана этексилата достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе варфарина (4,13% смертей в год в группе варфарина, 3,75% смертей в год в группе дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в день, $p = 0,13$; 3,64% смертей в год в группе даби-

Таблица 3. Краткая характеристика трех новых пероральных прямых антикоагулянтов и обзор ключевых клинических исследований сравнения новых антикоагулянтов с варфарином для профилактики инсульта при неклапанной ФП

Показатели	Дабигатран (RE-LY)	Ривароксабан (ROCKET-AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)
<i>Характеристика препаратов</i>			
Механизм	Пероральный прямой ингибитор тромбина	Пероральный прямой ингибитор Ха фактора	Пероральный прямой ингибитор Ха фактора
Биодоступность, %	6	60–80	50
Время достижения максимальной концентрации, часы	3	3	3
Период полувыведения, часы	12–17	5–13	9–14
Экскреция	80% через почки	2/3 через печень, 1/3 через почки	25% через почки, 75% через печень
Доза	150 мг 2 раза в сутки	20 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в сутки
Доза при нарушении функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин)	110 мг 2 раза в сутки	15 мг 1 раз в день	2,5 мг 2 раза в сутки
Особые указания	Всасываемость в кишечнике зависит от pH и снижается у больных, принимающих ингибиторы протонных помп	Ожидаются более высокие концентрации препарата в крови у больных с почечной или печеночной недостаточностью	
	Риск кровотечений выше у больных, принимающих верапамил, амиодарон, хинидин, кетоконазол	Активность препарата снижается при назначении препарата натошак, поэтому его следует принимать после еды	
Количество пациентов, чел.	18 111	14 264	18 201
Период наблюдения, лет	2	1,9	1,8
Рандомизированные группы	Варфарин в подобранной дозе в сравнении со «слепым» назначением двух доз дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки, 110 мг 2 раза в сутки)	Варфарин в подобранной дозе в сравнении с ривароксабаном 20 мг 1 раз в сутки	Варфарин в подобранной дозе в сравнении с апиксабаном 5 мг 2 раза в сутки
<i>Исходные характеристики больных</i>			
Возраст, лет	71,5 ± 8,7 (среднее значение ± стандартное отклонение)	73 (65–78) [медиана (межквартильный размах)]	70 (63–76) [медиана (межквартильный размах)]
Мужчины, %	63,6	61,3	64,5
CHADS ₂ (среднее значение)	2,1	3,5	2,1



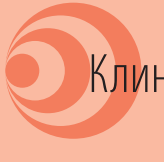
Показатели	Дабигатран (RE-LY)			Ривароксабан (ROCKET-AF)		Апиксабан (ARISTOTLE)	
	Препарат (исследование)	Дабигатран (RE-LY)	Ривароксабан (ROCKET-AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)	Дабигатран (RE-LY)	Ривароксабан (ROCKET-AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)
Исходы, % в год							
	Варфарин (n = 6022)	Дабигатран 150 (n = 6076)	Дабигатран 110 (n = 6015)	Варфарин (n = 7133)	Ривароксабан (n = 7131)	Варфарин (n = 9081)	Апиксабан (n = 9120)
		(ОР, 95% ДИ; значение р)	(ОР, 95% ДИ; значение р)		(ОР, 95% ДИ; значение р)		(ОР, 95% ДИ; значение р)
Инсульт/системные эмболии	1,69	1,11 (0,66; 0,53–0,82; р для большей эффективности < 0,001)	1,53 (0,91; 0,74–1,11; р для не меньшей эффективности < 0,001)	2,4 2,2	2,1 (0,88; 0,75– 1,03; р для не меньшей эффективности < 0,001, р для большей эффективности = 0,12) (ITT) 1,7 (0,79 0,66, 0,96; р для большей эффективности < 0,001) (safety population)	1,6	1,27 (0,79; 0,66–0,95; р < 0,001 для не меньшей эффективности, р = 0,01 для большей эффективности)
Ишемический инсульт	1,2	0,92 (0,76; 0,60–0,98; р = 0,03)	1,34 (1,11; 0,89–1,40; р = 0,35)	1,42	1,34 (0,94; 0,75–1,17; р = 0,581)	1,05	0,97 (0,92; 0,74–1,13; р = 0,42)
Геморрагический инсульт	0,38	0,10 (0,26; 0,14–0,49; р < 0,001)	0,12 (0,31; 0,17–0,56; р < 0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,37–0,93; р = 0,024)	0,47	0,24 (0,51; 0,35–0,75; р < 0,001)
Массивные кровотечения	3,36	3,11 (0,93; 0,81–1,07; р = 0,31)	2,71 (0,80; 0,69–0,93; р = 0,003)	3,4	3,6 (р = 0,58)	3,09	2,13 (0,69; 0,60–0,80; р < 0,001)
Внутричерепное кровотечение	0,74	0,30 (0,40; 0,27–0,60; р < 0,001)	0,23 (0,31; 0,20–0,47; р < 0,001)	0,7	0,5 (0,67; 0,47–0,93; р = 0,02)	0,80	0,33 (0,42; 0,30–0,58; р < 0,001)
Внечерепные кровотечения	2,67	2,84 (1,07; 0,92–1,25; р = 0,38)	2,51 (0,94; 0,80–1,10; р = 0,45)	–	–	–	–
Желудочно-кишечные кровотечения	1,02	1,51 (1,50; 1,19–1,89; р < 0,001)	1,12 (1,10; 0,86–1,41; р = 0,43)	2,2	3,2 (р < 0,001)	0,86	0,76 (0,89; 0,70–1,15; р = 0,37)
Инфаркт миокарда	0,64	0,81 (1,27; 0,94–1,71; р = 0,12)	0,82 (1,29; 0,96–1,75; р = 0,09)	1,1	0,9 (0,81; 0,63–1,06; р = 0,12)	0,61	0,53 (0,88; 0,66–1,17; р = 0,37)
Смертность от всех причин	4,13	3,64 (0,88; 0,77–1,00; р = 0,051)	3,75 (0,91; 0,80–1,03; р = 0,13)	2,2	1,9 (0,85; 0,70–1,02; р = 0,07)	3,94	3,52 (0,89; 0,80–0,99; р = 0,047)
Отмена препарата на момент окончания наблюдения	10,2	15,5	14,5	22,2	23,7	27,5	25,3
Отмена препарата в год	5,1	7,8	7,3	11,7	12,5	15,3	14,1

ФП – фибрилляция предсердий, CHADS₂ – сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт/ТИА (удвоение риска), ДИ – доверительный интервал, ИТТ – intent-to-treat analysis, анализ в соответствии с назначенным вмешательством, safety population – популяция оценки безопасности – популяция пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата, ОР – относительный риск.

гаграта этексилата 150 мг 2 раза в день, р = 0,051).
Эффективность другого таблетированного антикоагулянта – пря-

мого ингибитора Ха фактора ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день по сравнению с варфарином изучали в исследовании ROCKET AF

(Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atri-



al Fibrillation – Исследование однократного перорального приема прямого ингибитора фактора Ха ривароксабана по сравнению с антагонистом витамина К для профилактики инсульта и эмболий при фибрилляции предсердий) [19, 20]. Пациенты с умеренной степенью почечной недостаточности получали 15 мг ривароксабана 1 раз в день. В исследовании участвовало 14 264 больных неклапанной формой ФП. Больные, включенные в исследование ROCKET AF, имели высокий риск инсульта, среднее значение риска по шкале CHADS₂ составило 3,5, что существенно превышало средний балл риска ишемического инсульта в исследованиях RE-LY (2,1) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation – Исследование применения апиксабана для профилактики инсульта и других тромбоемболических осложнений при фибрилляции предсердий) (2,1). Кроме того, в исследовании ROCKET AF было больше женщин – 38,7% (в исследовании RE-LY – 36,4%, в исследовании ARISTOTLE – 35,5%), а как известно, женский пол является самостоятельным фактором риска ишемического инсульта. Таким образом, сравнивать напрямую результаты трех крупных исследований эффективности новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной форме ФП невозможно, поскольку популяции больных, участвовавших в исследованиях, были разными. Во всяком случае в исследовании ROCKET AF больные были однозначно более тяжелыми с множеством сопутствующих заболеваний. Средний процент времени пребывания в терапевтическом окне МНО на фоне приема варфарина в исследовании ROCKET AF составил 55%. Частота достижения комбинированной первичной конечной точки эффективности (любой инсульт или системные эмболии) на фоне приема варфарина в исследовании равнялась 2,4% в год. В то же время в группе больных, принимавших ривароксабан, частота достижения

первичной конечной точки эффективности составила 2,1% в год ($p < 0,001$ для не меньшей эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином в популяции ИТТ (intent-to-treat анализ в соответствии с назначенным вмешательством), $p = 0,12$ для большей эффективности). В исследовании оценивалась не только популяция ИТТ. При анализе популяции «ИТТ в период лечения» и популяции «безопасности в период лечения» ривароксабан оказался не только не менее эффективным, чем варфарин, но и превзошел его ($p < 0,001$ для обеих популяций). При анализе вторичных конечных точек эффективности обнаружено достоверно меньшее количество геморрагических инсультов в группе ривароксабана. Достоверности различия по количеству больших и небольших, но клинически значимых кровотечений между группами варфарина и ривароксабана не получено. В группе ривароксабана и варфарина кровотечения встречались со сходной частотой 14,9% в год, в группе варфарина – 14,5% в год соответственно ($p = 0,44$). При этом группа ривароксабана выгодно отличалась от группы варфарина достоверно меньшим количеством внутрисерепных (0,5% в группе ривароксабана против 0,7% в группе варфарина, $p = 0,02$) и смертельных (0,2% в группе ривароксабана против 0,5% в группе варфарина, $p = 0,003$) кровотечений. Результаты исследования ROCKET AF показали, что ривароксабан так же, как варфарин, предупреждает инсульты и системные эмболии у больных высокого риска с неклапанной формой ФП при сопоставимом риске кровотечений. Если пациент получал лечение, ривароксабан превосходил варфарин на 21% в отношении достижения первичной конечной точки. Ежегодная частота смертей по любой причине в группе ривароксабана составляла 1,9% и достоверно не отличалась от частоты смертей в группе варфарина – 2,2% ($p = 0,073$). Не показано достоверных различий между двумя группами терапии

и по частоте сердечно-сосудистых смертей (1,5% в год в группе ривароксабана и 1,7% в год, $p = 0,289$). Несомненным достоинством ривароксабана является изученный в исследовании ROCKET AF однократный прием препарата, увеличивающий приверженность больных терапии. Согласно результатам исследования EUPS-AF (European Patient Survey in Atrial Fibrillation – Европейский опрос пациентов с фибрилляцией предсердий), представленным на Европейском конгрессе кардиологов в Мюнхене 26 августа 2012 г., больные ФП предпочитают однократный прием препарата [21]. Сравнению эффективности еще одного прямого ингибитора Ха фактора – апиксабана и варфарина у больных неклапанной формой ФП было посвящено исследование ARISTOTLE [22]. В нем участвовал 18 201 больной. Больные в группе апиксабана получали препарат в дозе 5 мг 2 раза в день, у пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности доза снижалась до 2,5 мг 2 раза в день. Средний процент времени пребывания в терапевтическом окне МНО в группе варфарина составил 62,2%. Первичная конечная точка эффективности, как и в исследованиях RE-LY и ROCKET AF, была комбинированной – ишемический или геморрагический инсульт или системные эмболии. Апиксабан в этом исследовании оказался эффективнее и безопаснее варфарина. Частота достижения первичной конечной точки в группе апиксабана составила 1,27% в год, в группе варфарина – 1,60% в год ($p = 0,01$), уменьшение ОР достижения первичной конечной точки в группе апиксабана на 21% в сравнении с варфарином. На фоне терапии апиксабаном было достоверно меньше геморрагических инсультов – 0,24% в год по сравнению с 0,47% в год в группе варфарина ($p < 0,001$). Достоверного различия по количеству ишемических инсультов в группах не получено (0,97% в год в группе апиксабана и 1,05% в год в группе варфарина, $p = 0,42$). Апиксабан уменьшал ОР больших кровоте-



ний на 31% по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений на фоне приема апиксабана составила 2,13% в год, в группе варфарина 3,09% в год ($p < 0,001$). Смерть по любой причине также регистрировалась реже на фоне приема апиксабана (3,52% в год в группе апиксабана и 3,94% в год в группе варфарина, $p = 0,047$).

Все три новых пероральных антикоагулянта продемонстрировали как минимум не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с варфарином. Каждый из них превзошел варфарин по безопасности в отношении любых внутричерепных кровотечений, включая геморрагические инсульты. Выбор препарата, не уступающего или даже превосходящего по эффективности варфарин при сопоставимом или меньшем риске кровотечений, позволяет оптимизировать профилактику инсульта у больных неклапанной формой ФП. Новые пероральные антикоагулянты назначаются в фиксированных дозах и не требуют рутинного контроля параметров гемостаза, имеют предсказуемый фармакодинамический эффект, не взаимодействуют с пищевыми продуктами и минимально взаимодействуют с другими препаратами, их действие в отличие от варфарина быстро начинается и прекращается в силу более благоприятного фармакокинетического профиля.

Сегодня новые пероральные антикоагулянты составляют реальную конкуренцию варфарину у больных неклапанной формой ФП. В этой связи актуальным представляется вопрос их применения у больных с неклапанной формой

ФП в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно такой ее формой, как острый коронарный синдром (ОКС), при котором требуется комбинированная, тройная или двойная антитромботическая терапия. Сведения об эффективности и безопасности применения новых пероральных антикоагулянтов при ИБС немногочисленны и противоречивы. Ривароксабан в дополнение к двойной антиагрегантной терапии, единственный из трех новых пероральных антикоагулянтов, показал преимущество перед плацебо у больных ОКС, большинство из которых имели синусовый ритм. В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51 – Анти-Ха терапия для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в дополнение к стандартному лечению у пациентов с острым коронарным синдромом 2 – Тромболитис при инфаркте миокарда 51) ривароксабан в низких дозах (2,5 мг и 5 мг 2 раза в день) в дополнение к двойной антиагрегантной терапии по сравнению с плацебо достоверно уменьшал относительный риск развития комбинированной конечной точки, включавшей смерть в связи с сердечно-сосудистыми проблемами, инфаркт миокарда или инсульт у больных с недавно перенесенным ОКС ($p = 0,008$) [23]. Применение ривароксабана в сочетании с двойной антитромботической терапией в этом исследовании ассоциировалось с повышением риска больших кровотечений, не связанных

с коронарным шунтированием, и внутричерепных кровотечений. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день в плане кровотечений оказалась безопаснее дозы 5 мг 2 раза в день, кровотечения на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день были курабельными, в результате количество смертельных кровотечений (0,1%) на фоне терапии ривароксабаном в меньшей дозе достоверно не отличалось от количества смертельных кровотечений, возникших в группе плацебо (0,2%). В то же время неизвестно, способна ли эта доза ривароксабана снизить риск инсульта у больных ОКС на фоне ФП. Терапия ривароксабаном в низких дозах в дополнение к двойной антиагрегантной терапии у больных ОКС, среди которых преобладали больные без ФП, не влияла на риск инсульта в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51. Тем не менее в практическом руководстве Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, опубликованном в 2013 г., сказано, что при наличии показаний к применению новых пероральных антикоагулянтов при ОКС предпочтение следует отдавать ингибиторам Ха фактора, прежде всего ривароксабану, как препарату, показавшему преимущество перед другими новыми пероральными антикоагулянтами по уменьшению риска инфаркта миокарда и других форм ОКС в метаанализе К.Н. Мак 2012 г., включившем 28 рандомизированных контролируемых исследований (138 948 больных) [24, 25]. ☺

Литература

1. Andersen K.K., Olsen T.S., Dehlendorff C. et al. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 6. P. 2068–2072.
2. Savelieva I., Bajpai A., Camm A.J. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices // *Ann. Med.* 2007. Vol. 39. № 5. P. 371–391.
3. Emmerich J., Heuzy J.-Y.L., Bath P.M.W. et al. Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 7. Suppl. C. P. C28–33.
4. Hannon N., Sheehan O., Kelly L. et al. Stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study // *Cerebrovasc. Dis.* 2010. Vol. 29. № 1. P. 43–49.
5. Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 1. P. 235–240.
6. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors dur-



- ing aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35. № 1. P. 183–187.
7. Flaker G.C., Belew K., Beckman K. et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // Am. Heart. J. 2005. Vol. 149. № 4. P. 657–663.
 8. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 4. Приложение. С. 3–79.
 9. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.
 10. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart. J. 2012. Vol. 33. № 21. P. 2719–2747.
 11. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // Chest. 2010. Vol. 137. № 2. P. 263–272.
 12. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 9. P. 806–817.
 13. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Ng J. et al. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 155. № 9. P. 579–586.
 14. Link K.P. The discovery of dicumarol and its sequels // Circulation. 1959. Vol. 19. № 1. P. 97–107.
 15. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
 16. Seet R.C., Chen C.P. Optimizing antiplatelet therapy in high-risk patients with atrial fibrillation: insights from Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE A) // Stroke. 2009. Vol. 40. № 12. P. 3883–3885.
 17. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9526. P. 1903–1912.
 18. 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.
 19. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study // Am. Heart. J. 2010. Vol. 159. № 3. P. 340–347.
 20. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.
 21. Zamorano J.L., Greiner W., Leach N. et al. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patient Survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF) // ESC Congress 2012, Munich. Abstract: 83360, 26th August 2012, poster session 2.
 22. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
 23. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 1. P. 9–19.
 24. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.
 25. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // BMJ. Open. 2012. Vol. 2. № 5. P. e001592.

A new era of anticoagulant therapy in patients with non-valvular arterial fibrillation

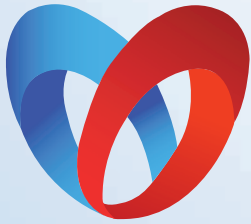
T.N. Novikova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kushakovskiy Cardiology Department

Contact person: Tatyana Nikolayevna Novikova, novikova-tn@mail.ru

The results of efficacy and safety studies of new oral anticoagulants dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban have been analyzed. All three agents were at least as effective and safe as warfarin. Each of them was superior to warfarin with respect to the risk of any intracranial hemorrhage. Therapeutic options at least as effective as warfarin and associated with equal or less hemorrhage risk provide optimal stroke prophylaxis in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Key words: non-valvular atrial fibrillation, anticoagulant therapy, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, warfarin



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское кардиологическое общество
Российская академия медицинских наук

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

25–27 сентября 2013 г., Санкт-Петербург

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 25–27 сентября 2013 года в г. Санкт-Петербурге по адресу: ул. Кораблестроителей, д. 14 (гостиница «Парк Инн Прибалтийская»).

Тематика конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Геронтологические аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

ВНИМАНИЕ!

**Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 1 июня 2013 г.
Убедительная просьба – заблаговременно подавайте ваши тезисы.**

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Информационный партнер обязуется:

разместить информационное письмо конгресса в своем издании на бесплатной основе.

Оргкомитет Российского национального конгресса обязуется:

- предоставить информационному партнеру выставочное место (стол и 2 стула, без фриса) на выставке фармацевтических компаний в дни проведения конгресса;
- разместить логотип информационного партнера в каталоге выставки конгресса и научной программе конгресса.

Будем рады сотрудничеству с вами!





¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

² Институт микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

³ Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН

⁴ Клиника ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия» Минздрава России

Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

О.А. Громова^{1, 2}, И.Ю. Торшин³, И.С. Сардарян⁴, А.Н. Громов¹, К.В. Рудаков³

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

Данные экспериментальных и клинических исследований подтвердили важность обеспеченности организма магнием для поддержания нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Участие магния в профилактике, в частности, аритмии, атеросклероза, смертности при инфаркте миокарда обусловлено специальными магниесвязывающими молекулами белков, снижение активности которых при дефиците магния способствует развитию сердечно-сосудистых нарушений. В работе представлены результаты анализа молекулярных функций более 100 магниезависимых белков, влияющих на функционирование сердца и сосудов. Проведенный анализ показал, что эти белки могут быть подразделены на 8 основных классов в зависимости от функций: поддержание функции сердечной мышцы, сохранение структуры соединительной ткани сердца, энергетический метаболизм, внутриклеточный транспорт, клеточный цикл, репарация ДНК, апоптоз и пролиферация клеток. Обобщенная картина молекулярных механизмов воздействия магния на сердечно-сосудистую систему позволяет понять синергидные эффекты магния, катионов органических кислот (оротат, лактат и др.) и ряда витаминов, способствует углубленному пониманию принципов рациональной терапии минералами и адекватному планированию и проведению исследований препаратов магния.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, магний, протеомика, оротат магния, Магнерот, оротовая кислота

Введение

При дефиците в организме микронутриентов (ионов металлов, элементоорганических соединений, витаминов) метаболизм макронутриентов, таких как жиры, белки и углеводы, существенно затруднен. Микронутриенты непосредственно воздействуют на физиологические процессы, поскольку в подавляющем большинстве случаев являются кофакторами ферментов или факторами стабилизации пространственной структуры белков и рибонуклеиновых кислот (РНК). В ходе крупномасштабных исследований подтверждено, что функционирование сердца и всей сердечно-сосудистой системы (ССС) резко нарушается в условиях дефицита ряда микронутриентов, в частности магния. Например, корреляция между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и уровнями магния в питьевой воде известна достаточно давно [1]. Сравнительно недавно шведское исследование с участием 1679 пациентов показало, что риск смерти от инфаркта миокарда в группе лиц с высоким уровнем магния в питьевой

воде ($> 0,83$ ммоль/л) был ниже, чем в группе с меньшими уровнями ($< 0,75$ ммоль/л). Риск смерти от острого инфаркта миокарда составил 0,64 (95% доверительный интервал (ДИ) [0,42, 0,97]) для группы с самым высоким содержанием магния в питьевой воде [2]. По данным исследования смертности после коронарного шунтирования в когорте из 957 пациентов, низкий ($< 0,8$ ммоль/л) уровень магния в сыворотке связан с повышением риска смерти или инфаркта миокарда в два раза [3]. Как показали результаты исследования Фрамингемской когорты из 3327 человек, более низкие уровни калия ($p = 0,002$) и магния ($p = 0,01$) связаны с повышенным риском желудочковой аритмии [4].

Метаанализ исследований применения препаратов магния для экстренной терапии тахисистолической формы фибрилляции предсердий свидетельствует о том, что магниевый эффективен для нормализации частоты сердечных сокращений (ЧСС) (отношение шансов (ОШ) составило 1,96; 95% ДИ [1,24, 3,08]) и восстановления ритма (ОШ = 1,60; 95% ДИ [0,7, 2,39]). Восстановление ритма или контроль ЧСС достигался у 86% пациентов в группе магния и только у 56% пациентов в контрольной группе (ОШ = 4,61; 95% ДИ [2,67, 7,96]) [5].

Изучение в течение 8 лет когорты из 5511 участников в возрасте от 28 до 75 лет без артериальной гипертензии (АГ) на момент начала исследования показало, что риск развития АГ (диастолическое артериальное давление (АД) ≥ 140 мм рт. ст. или систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.) снижался с увеличением содержания магния в суточной моче. Более высокие уровни магния в моче говорят о более высоком потреблении магния с пищей и препаратами. Увеличение содержания магния на каждые 2 ммоль приводило к снижению риска АГ на 21% (ОШ = 0,79; 95% ДИ [0,71–0,88]) [6].

Метаанализ проспективных когортных исследований суммарно включил 532 979 участников

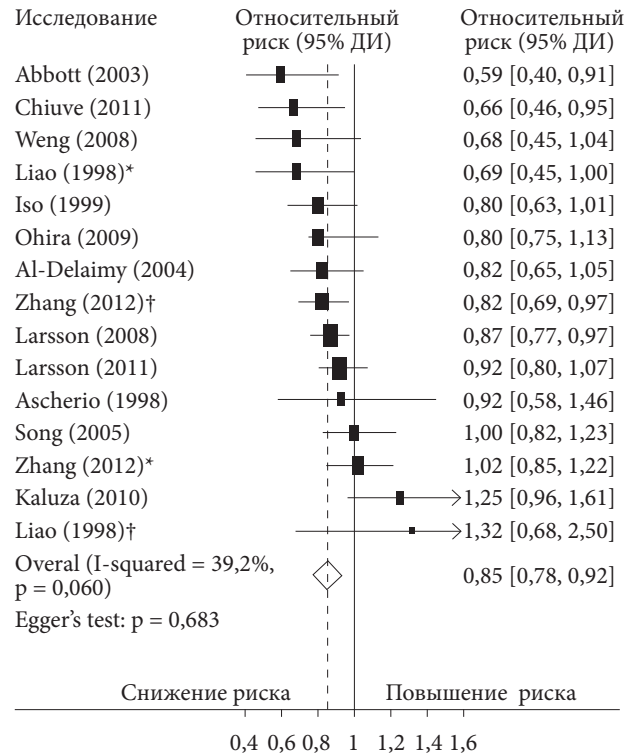
из 19 исследований, в том числе 19 926 пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Сравнение подгруппы участников с самыми высокими уровнями потребления магния с пищей с подгруппой участников с самым низким потреблением магния показало, что риск ССЗ при высоком уровне потребления магния снижался в среднем на 15% (ОШ = 0,85; 95% ДИ [0,78, 0,92]; рис. 1). При сравнении пациентов с высоким и низким уровнем магния в плазме крови в группе высоких концентраций показано снижение риска ССЗ на 23% (ОШ = 0,77; 95% ДИ [0,66, 0,87]). Подтвержденный кардиопротекторный эффект магния был дозозависимым: увеличение уровня магния в плазме крови на 0,2 ммоль/л соответствовало снижению риска ССЗ в среднем на 25% (рис. 2) [7].

Таким образом, кардиопротекторный эффект магния не подлежит сомнению. При недостатке магния сердечная мышца утрачивает способность выдерживать значительную физическую нагрузку, что может приводить к развитию инфаркта миокарда из-за физической перегрузки миокарда. Магний поддерживает энергетические и пластические процессы, стабилизирует АТФ, участвует в окислении жирных кислот, гликолизе и биосинтезе белка, синтезе оксида азота в эндотелии сосудов и др. Магний также является физиологическим регулятором возбудимости клетки и необходим для нормального течения процессов деполяризации нервных и мышечных клеток [1, 8].

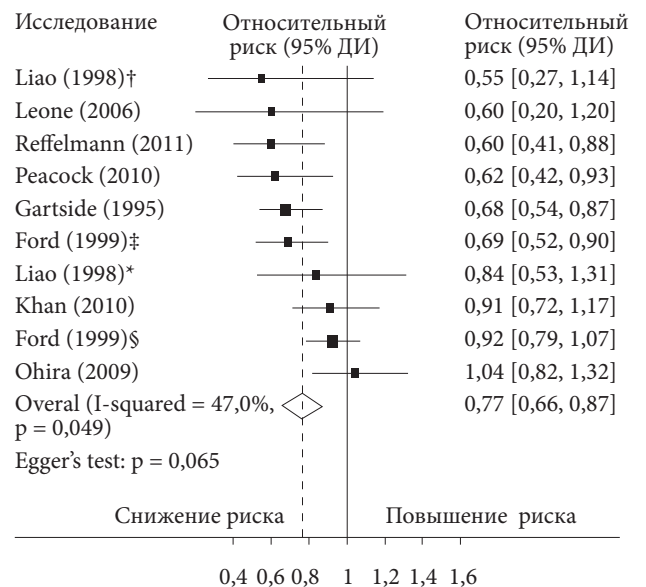
Функциональные группы магниезависимых белков ССС

Несмотря на то что о роли ионов магния известно давно, информация о молекулярных механизмах данного процесса до сих пор полностью не систематизирована. В литературе, а также в специализированных базах данных по биоинформатике и биохимии (MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и ExPASy – Bioinformatic Resource Portal (www.expasy.org/))

а



б



Результаты метаанализа (532 979 участников, 19 исследований).

* – мужчины, † – женщины,

‡ – исход – сердечно-сосудистая смерть,

§ – исходы ишемической болезни сердца.

Рис. 1. Взаимосвязь уровня потребления магния с пищей и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (а) и взаимосвязь концентрации магния в сыворотке крови и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (б)

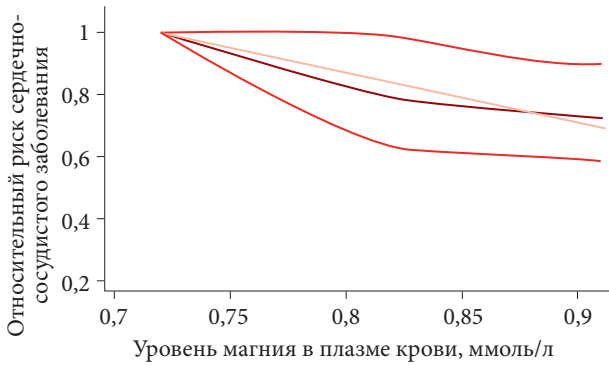


Рис. 2. Дозозависимый кардиопротекторный эффект магния (результаты метаанализа)

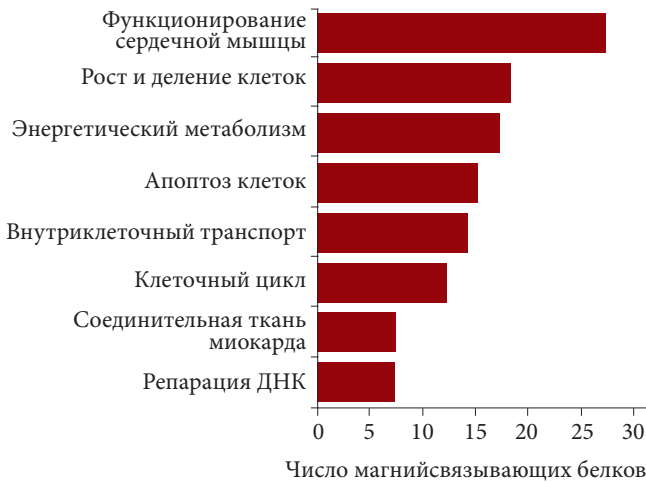


Рис. 3. Функциональные классы магнийзависимых белков ССС



Рис. 4. Функции магнийзависимых белков ССС

expasy.ch)) описано свыше 100 магнийзависимых белков, влияющих на функциональное состояние тканей сердца и сосудов.

Все эти белки могут быть подразделены на 8 основных классов в зависимости от функции: поддержание деятельности сердечной мышцы, сохранение структуры соединительной ткани сердечной мышцы; энергетический метаболизм, внутриклеточный транспорт, клеточный цикл, репарация ДНК, апоптоз и пролиферация клеток. Многие из белков одновременно относятся к нескольким функциональным классам. Например, магнийзависимые MAP-киназы (МАРК (mitogen-activated protein kinase – активируемая митогеном протеинкиназа), МАР2К и т.д.) участвуют не только в процессах апоптоза, но также в сигнальных путях пролиферации клеток и репарации ДНК. Но для простоты изложения каждый из белков был отнесен нами только к одному классу (рис. 3). Большинство магнийзависимых белков относятся к функциональным классам, обеспечивающим поддержание функционирования сердечной мышцы (27), энергетический метаболизм (17) и пролиферацию клеток (18).

Магнийзависимые белки, поддерживающие функционирование сердечной мышцы

Уровень магния значительно влияет на сократимость миокарда, а дефицит этого минерала приводит к снижению сократимости и аритмиям. Например, исследование эффектов длительного магниевого дефицита у крыс (8 недель на диете, обедненной магнием) показало снижение содержания внутриклеточных адениннуклеотидов, повышение уровня креатинфосфата и уменьшение силы сокращения миокарда без изменения ЧСС [8]. Эти и другие последствия дефицита магния опосредуются рядом магнийзависимых белков, непосредственно влияющих на функцию сердечной мышцы. Эти белки можно подразделить на ферменты, регулирующие уровни сигнальных молекул, магнийзависимые белки, управляющие потоком катионов через мембраны, и белки, поддерживающие цитоскелет мышечных клеток. Полный список белков всех трех категорий приведен в табл. 1. Достаточные уровни магния необходимы для сбалансированного управления ионными каналами клеточных мембран. При недостатке магния и нервные, и мышечные клетки становятся сверхвозбудимыми. В осуществлении процесса нервно-мышечной проводимости ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов. Ионы Ca²⁺ способствуют взаимодействию актина и миозина, а также активируют актомиозиновую аденозинтрифосфатазу (АТФазу), которая участвует в сокращении гладких мышц скелетной мускулатуры. В противоположность ионам Ca²⁺ ионы Mg²⁺ ингибируют актомиозиновую АТФазу и активируют гидролиз ацетилхолина через холинэстеразу, что приводит к торможению возбудимости нервных окончаний и расслаблению мышц.

К данной категории белков относятся прежде всего АТФ-зависимые выпрямительные калиевые каналы (KCNJ1, KCNJ2, KCNJ3 и проч.). Они активиру-



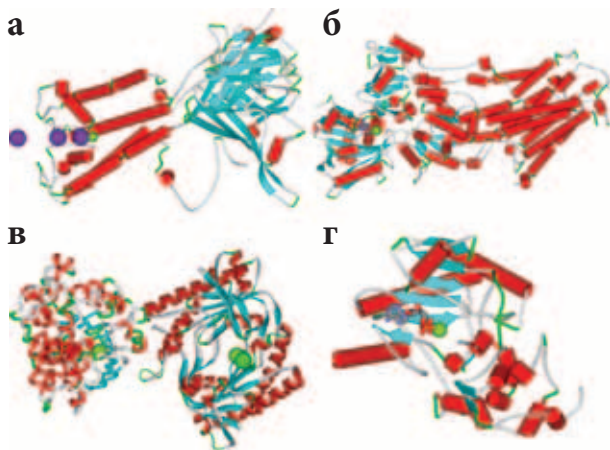
ются G-белками (которые в свою очередь опосредуют внутриклеточную передачу сигнала от ад-ренергических и других видов рецепторов) и участвуют в создании действующего потенциала, регулируя таким образом возбудимость нервных и мышечных тканей. Регуляция происходит через «выпрямительный эффект» (то есть путем увеличения притока калия внутрь клеток), который основан на блокировании магние-м транспортом калия из клетки. Генетические дефекты в KCNJ2 и других выпрямительных калиевых каналах являются причиной синдрома удлиненного интервала Q – T, периодического паралича [9]. При дефиците магния блокировка транспорта магния из клетки будет уменьшена, «выпрямительный эффект» значительно снизится, что также приведет к удлинению интервала Q – T на кардиограмме и аритмиям соответствующего типа. Модель пространственной структуры выпрямительных калиевых каналов приведена на рис. 5а.

Калий-активируемый канал A1 (ген KCNMA1, рис. 5а) контролирует сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+} вследствие активации риадиноновых рецепторов. Активация канала A1 способствует снижению возбуждающих стимулов, приводящих к увеличению концентрации кальция в клетке (то есть данный канал непосредственно влияет на реполяризацию клетки и восстановление мембранного потенциала). Дефекты в гене KCNMA1 приводят к судорогам эпилептоидного типа и пароксизмальным дискинезиям. Исследования моделей животных с делецией гена показали задержку развития плода и наличие ярко выраженной атаксии, нарушения координации движений и значительное уменьшение спонтанной активности в клетках Пуркинью вследствие сниженной способности клеток к реполяризации [10]. Дефицит магния будет приводить к потере функции этого магнийзависимого белка и схожим физиологическим проявлениям и клинической симптоматике

Таблица 1. Магнийзависимые белки, поддерживающие функционирование сердечной мышцы, и соответствующие гены

Ген	Белок	Функция
ADCY6	Аденилатциклаза 6	Передача сигнала от рецепторов через цАМФ
ATP2A2	Саркоплазматическая АТФаза 2	Перемещение кальция в саркоплазматический ретикулум, что важно для сжатия/расширения мышечных волокон
BPNT1	Бифосфатнуклеотидаза 1	Воздействие на уровни аденозина
CACNA1C	Кальциевый канал альфа-1C	Важная роль в возбуждении сокращения миокарда
CDC42BPA	CDC42-киназа альфа	Реорганизация цитоскелета
CDC42BPB	CDC42-киназа бета	Сокращение актин-миозиновых клеточных моторов
CDC42BPG	CDC42-киназа гамма	Реорганизация цитоскелета
CKM	Креатинфосфокиназа	Синтез АТФ в условиях недостатка энергии
DMPK	Миотонинкиназа	Модуляция сократимости миокарда
ENTPD2	Эктонуклеозиддифосфогидролаза 2	Регуляция уровней пуринергических нейротрансмиттеров
ENTPD6	Эктонуклеозиддифосфогидролаза 6	Регуляция уровней пуринергических нейротрансмиттеров
KALRN	Калирин	Влияние на форму, рост и пластичность цитоскелета клеток
KCNJ1	Выпрямительный калиевый канал 1	Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей
KCNJ2	Выпрямительный калиевый канал 2	Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей
KCNJ3	Выпрямительный калиевый канал 3	Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей
KCNJ4	Выпрямительный калиевый канал 4	Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей
KCNJ5	Выпрямительный калиевый канал 5	Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей
KCNJ12	Выпрямительный калиевый канал 12	Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей
KCNMA1	Калий-активируемый канал A1	Сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+}
MARK1	MARK-киназа 1	Обеспечивает стабильность цитоскелета
MARK2	MARK-киназа 2	Влияет на эпителиальный морфогенез
NT5C1A	Цитозольная нуклеотидаза 1A	Регулирование аденозина в сердце во время ишемии и гипоксии
NT5C1B	Цитозольная нуклеотидаза 1B	Регулирование аденозина в сердце во время ишемии и гипоксии
PDE4D	цАМФ-фосфодиэстераза 4D	Дегградация цАМФ
PDE5A	цАМФ-фосфодиэстераза 5A	Дегградация цАМФ
POMT1	О-маннозилтрансфераза 1	Гликозилирование белков мышечных клеток
RYR2	Риадиноновый рецептор 2	Медиатор внутриклеточной секреции ионов кальция
TTN	Титин	Обеспечивает сборку и функционирование мышечных клеток

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.



Малые сферы зеленого цвета – ионы магния:

а – выпрямительные калиевые каналы (PDB 1xl6), транспортируемые ионы калия (две большие сферы); б – АТФаза-2 кардиомиоцитов (PDB, 1wpg); в – аденилатциклаза в комплексе с G-белком (PDB 1CJK); г – креатинфосфокиназа (PDB 2GL6).

Рис. 5. Пространственные структуры некоторых магнийсвязывающих белков, поддерживающих функционирование сердечной мышцы

вследствие ингибирования магнием кальциевых каналов.

В частности, магний ингибирует кальциевый канал альфа-1C (CACNA1C) и калий-активируемый канал A1 (KCNMA1). Кальциевый канал альфа-1C – посредник проникновения ионов кальция в возбудимых клетках, играющий важную роль в стимуляции сокращения миокарда. В других тканях канал альфа-1C участвует в секреции гормонов, нейротрансмиттеров, цитокинезе, делении и апоптозе клеток. Исследования животных показали, что этот белок также является транспортером железа внутрь кардиомиоцитов при избыточном уровне железа в крови [11]. Дефекты в гене, кодирующем CACNA1C, приводят к синдрому Бругада [12], характеризующемуся картиной блокады правой ножки пучка Гиса и подъемом ST-сегмента в отведениях V1–V3 на электрокардиограмме, а также пароксизмами желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков, в том числе с летальным исходом. Недостаток магния, необходимого для функции кальциевого канала CACNA1C, приведет к уменьшению функциональной активности канала и схожим (хотя, конечно, намного менее

интенсивным) клиническим проявлениям.

Заметим, что ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов. Магний также модулирует функции и самих риаудиновых рецепторов (RYR2 и др.), которые являются важнейшими медиаторами внутриклеточной секреции ионов кальция. Риаудиновые рецепторы саркоплазматического ретикулума – основное место связывания кальция, необходимого для сокращения сердечной мышцы. Название рецепторов данного типа происходит от алкалоида «риаудинон», который специфически связывается рецепторами и модулирует их активность. Дефекты в RYR2 приводят к аритмогенной дисплазии правого желудочка, характеризующейся частичной деградацией его миокарда. Кроме того, дефекты гена приводят к катехоламинзависимой тахикардии [13, 14], которая может вызвать внезапную остановку сердца, особенно при стрессе. Как показали исследования на крысах, магний модулирует активность риаудиновых рецепторов: при высоких концентрациях – ингибирует [15], при низких – активирует [16]. Ингибирующий эффект магния может сниматься кофеином [17].

Саркоплазматическая АТФаза 2 (ген ATP2A2, синоним: SERCA2; рис. 5б) – магнийзависимый ионный канал, функция которого заключается в транспорте магния внутрь саркоплазматического ретикулума мышечных клеток за счет энергии гидролиза АТФ. Белок SERCA2 был обнаружен в различных типах клеток – от эпидермиса до тромбоцитов, и может регулировать активацию тромбоцитов [18]. Однако наиболее высокие уровни белка АТФазы-2 выявлены именно в миокарде, поскольку перемещение кальция в саркоплазматический ретикулум важно для сокращения/расслабления мышечных волокон. Исследование моделей животных с гетерозиготной делецией гена показало снижение сократимости кардиомиоцитов [19].

Дефицит магния будет сопровождаться схожими эффектами в отношении функции этого белка и, следовательно, физиологии кардиомиоцитов, со снижением минутного объема сердца.

Магнийзависимые белки влияют на функцию сердечной мышцы через *регуляцию уровней сигнальных молекул*, таких как цАМФ, аденозин и другие нуклеотиды. Эти сигнальные молекулы, как и калиевые выпрямительные каналы, вовлечены в каскады внутриклеточной передачи сигнала от G-белков. Например, в случае сигнального каскада аденозиновых рецепторов магний вовлечен в регулирование уровней аденозина, цАМФ, а также в фосфорилирование белков. Аденозин – сигнальная молекула, основной функцией которой является цитопротекция при гипоксии, ишемии или других видах стресса. Аденозин также характеризуется сильным противовоспалительным эффектом. В ряде случаев он применяется как средство предотвращения желудочковой тахикардии.

К цАМФ-зависимой внутриклеточной передаче сигнала имеет прямое отношение фермент *аденилатциклаза* (рис. 5в), который, собственно, и синтезирует цАМФ. Аденилатциклазы активируются или тормозятся G-белками, которые в сочетании с мембранными рецепторами обеспечивают реакцию клетки на гормональные и другие стимулы. цАМФ является важной молекулой передачи сигнала от клеточных рецепторов к регуляторам транскрипции. В то же время кальций ингибирует сердечную форму аденилатциклазы (ген ADCY6), замещая функционально необходимые ионы магния [20]. Все аденилатциклазы имеют весьма схожую пространственную структуру и действуют по каталитическому механизму, в котором задействованы два ключевых иона магния [21]. Понижение активности аденилатциклаз при дефиците магния также будет уменьшать сократимость клеток миокарда и, как следствие, может приводить к избыточной секреции адреналина-



на, поскольку уменьшается минутный объем сердца.

Магний необходим для функции белков, отвечающих за *стабильность и реорганизацию цитоскелета мышечных клеток*. К таким белкам относятся прежде всего MARK-киназы (MARK1, MARK2), CDC42-киназы (CDC42BPA, CDC42BPB, CDC42BPG), миотонинкиназа (DMPK), калирин (KALRN) и O-маннозилтрансфераза 1 (POMT1). Последний белок отвечает за гликозилирование белков, и дефекты в гене POMT1 являются причиной мышечных дистрофий [22]. Уровни миотонинкиназы DMPK понижены в тканях у пациентов, страдающих миотонической дистрофией [23]. Титин (TTN) – ключевой компонент в сборке и функционировании мускулатуры, обеспечивающий связь на уровне отдельных микрофиламентов и взаимодействующий с тропомиозином и миозином. Дефекты в TTN являются причиной наследственных кардиомиопатий [24]. Таким образом, дефицит магния не только отрицательно влияет на сократимость миокарда, но и способен приводить к долговременным неблагоприятным изменениям структуры и самих мышечных клеток.

Креатинфосфокиназа (ген СКМ, рис. 5г) катализирует превращение аденозиндифосфата в АТФ, используя фосфокреатин как источник фосфата и образуя креатин как продукт реакции. В тканях с интенсивным метаболизмом (таких как миокард, мозг) фосфокреатин служит резервуаром энергии для быстрого синтеза АТФ при метаболической потребности. В клинической практике достаточно часто используется тест с определением активности креатинфосфокиназы. Нормальные значения должны быть в диапазоне 25–200 МЕ/л, а повышенное содержание свидетельствует о повреждении мышечной ткани, прежде всего миокарда. Таким образом, креатинфосфокиназа необходима для оперативного поддержания энергетического метаболизма сердечной мышцы. Магний необходим для функции

креатинфосфокиназы [25], его недостаток будет способствовать снижению метаболизма миокарда.

Магнийзависимые белки метаболизма соединительной ткани

Мы подробно проанализировали механизмы влияния магния на структуру соединительной ткани [26]. В магнийзависимое регулирование состояния соединительной ткани вовлечены по меньшей мере 20 белков. Возможные механизмы влияния дефицита магния на синтез и деградацию соединительной ткани включают активацию матричных металлопротеиназ, лизилоксидазы, глутаминазы, замедление синтеза коллагена, эластина и гиалоуронана, а также устранение ингибирования магнием металлопротеиназ и гиалоурионидаз, способствующих деградации соединительной ткани.

При дефиците Mg^{2+} белковый синтез соединительной ткани замедляется, активность матричных металлопротеиназ увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, поскольку

структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется. На структуру соединительной ткани, в частности хряща, могут также оказывать влияние магнийзависимые белки сигнальных путей пролиферации клеток и прежде всего активин рецептор типа 2В (ACVR2B), активирующий SMAD-транскрипционные регуляторы, что приводит к активации фибробластов и ускорению заживления ран.

Энергетический метаболизм

Энергетический метаболизм – достаточно широкое понятие, включающее анаболические и катаболические процессы с участием белков, жиров и углеводов, которые в конечном итоге способствуют накоплению резерва клеточного АТФ, этой универсальной молекулы энергопереноса в биологических системах. Всего лишь 1 мМ ионов магния находится в организме в свободном состоянии, остальная часть связана с белками и растворимыми соединениями (такими как АТФ, миозин скелетной мышцы, тропо-

Таблица 2. Магнийзависимые белки энергетического метаболизма сердечной мышцы

Ген	Белок	Функция
PRKAA1	АМР-активируемая протеинкиназа альфа-1	Выключение биосинтетических путей при истощении клеточного АТФ и в ответ на гипоксию
PRKAA2	АМР-активируемая протеинкиназа альфа-2	Выключение биосинтетических путей в ответ на гипоксию
ACSL1	КоА-лигаза 1 длинноцепочечных жирных кислот	Активация длинных цепей жирных кислот для синтеза клеточных липидов и для деградации
PGM3	Фосфоглюкомутаза 3	Гликолитический фермент
CLPP	Казеинолитическая пептидаза	Деградация неправильно свернутых белков митохондрий
ENO2	Гамма-енолаза	Фермент гликолиза, уровни ENO2 резко возрастают при сердечно-сосудистых заболеваниях
PFKP	6-фосфофруктокиназа	Фермент гликолиза
PKM2	Пируваткиназа M1/M2	Образование АТФ из фосфоенолпирувата
PKLR	Пируваткиназа R/L	Образование АТФ из фосфоенолпирувата
NMNAT1	NAD аденилтрансфераза 1	Синтез NAD
NMNAT2	NAD аденилтрансфераза 2	Синтез NAD
NUDT7	Дифосфатаза кофермента А	Деградация кофермента А и его эфиров



нин С миокарда), аминокислотами (в частности, с глицином, аланином, аспарагиновой кислотой) и различными ферментами. Взаимодействия магния с АТФ наиболее важны для энергетического метаболизма: Mg^{2+} стабилизирует молекулу АТФ путем нейтрализации избыточного отрицательного заряда фосфатов.

Дефицит магния негативно сказывается на функционировании многих белков ССС, которые поддерживают энергетический метаболизм и требуют магний в качестве кофактора. Эти магнийзависимые белки участвуют в синтезе важных коферментов, в метаболизме углеводов (например, в гликолизе), а в митохондриях – в метаболизме пирувата и жирных кислот (табл. 2). Снижение активности этих ферментов, прежде всего гликолитических, служит наиболее вероятным объяснением формирования инсулинорезистентности.

Никотинамидмононуклеотид (НАД), флавинонуклеотид (ФМН), флавинадениндинуклеотид (ФАД) и кофермент-А (КоА) служат коферментами многих различных ферментов и прежде всего ферментов, участвующих в реакциях энергетического метаболизма. Никотинамид-мононуклеотид-аденилтрансферазы 1 и 2 (гены NMNAT1, NMNAT2) катализируют формирование НАД из никотинамидрибонуклеотида и АТФ. Пероксисомальная кофермент-А-дифосфатаза (NUDT7) регулирует уровни КоА и ацил-КоА в ответ на требования метаболизма. Кофермент А играет ключевую роль в синтезе и окислении

жирных кислот, а также в окислении пирувата в цикле лимонной кислоты.

Гликолитические ферменты енолаза (ENO2), фосфоглюкомутаза (PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP) нуждаются в магнии в качестве кофактора (рис. 6). Енолаза, помимо известных функций в заключительном этапе гликолиза, участвует в ряде других процессов, таких как контроль роста клеток, гипоксия и аллергический иммунный ответ. Фосфоглюкомутаза-1 является биосинтетическим белком, который участвует и в гликолизе, и в глюконеогенезе. Фосфофруктокиназа конвертирует D-фруктозо-6-фосфат в 1,6-фруктозодифосфат и имеет важное значение для гликолитической деградации углеводов.

Магнийзависимые ферменты митохондриальной фракции ткани сердца участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот. Дефицит магния будет снижать активность каждого из этих ферментов, приводя к снижению количества АТФ, производимого в митохондриях.

Другие механизмы воздействия магнийзависимых белков на функционирование ССС

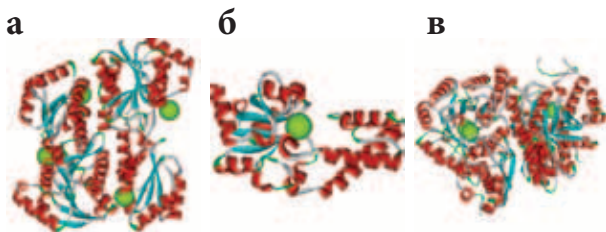
Помимо рассмотренных выше белков, участвующих в поддержании функционирования миокарда, структуры соединительной ткани и энергетическом метаболизме, магнийзависимые белки необходимы и для ряда других молекулярных физиологических механизмов, важных для сердечно-сосудистой системы. К этим механизмам относятся транспорт катионов, белки клеточного цикла, магнийзависимого восстановления ДНК, апоптоза и выживания клеток.

Транспорт катионов металлов не менее важен, чем транспорт жиров и высокомолекулярных соединений (белков, нуклеиновых кислот) посредством пузырьков. Катионы макро- и микроэлементов имеют решающее значение для поддержания здоровья материнского организма и плода. Кальциевые транспортеры АТР2В1

и АТР2В4 гидролизуют АТФ для удаления избыточного кальция из клетки. Медь-транспортирующая АТФаза (АТР7А) поддерживает транспорт меди для медь-зависимых белков в аппарате Гольджи, а при повышенном содержании внеклеточной меди регулирует ее отток из клетки. SLC41A1 является транспортером магния, а серин/треонинкиназа «без лизина» 1 (WNK1) контролирует транспорт хлорида натрия. Дефекты в гене WNK1 являются причиной гипоальдостеронизма, характеризующегося тяжелой гипертонией и гиперкалиемией, возникающими как результат хлоридного шунта в почечном дистальном нефроне [27].

В молекулярной биологии клеточным циклом называется последовательность закономерно сменяющих друг друга фаз от образования клетки в результате деления до деления ее на две дочерние клетки следующего поколения. Клеточный цикл контролируется в основном двумя классами молекул: циклинами и циклинзависимыми киназами [28]. Однако помимо этих основных регуляторов цикла сотни других белков вовлечены в поддержку прогрессии цикла, и 12 из них – магнийзависимые белки, высокие уровни экспрессии которых обнаружены в сердечной мышце (табл. 3). Дефицит магния приведет к снижению активности этих белков, что затормозит прогрессию клеточного цикла и сможет инициировать процессы апоптоза.

Магнийзависимое восстановление ДНК. Репарация ДНК подразумевает совокупность различных внутриклеточных процессов, направленных на выявление и исправление повреждений геномной ДНК. Умеренное количество повреждений ДНК может привести к ингибированию деления клеток («арест клеточного цикла») и индукции генов, ответственных за пострепликационный ремонт, рекомбинацию, вырезание нуклеотидов генов и контроль стабильности мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) [28].



Ионы магния в активных участках ферментов указаны как сферы: а – димер фосфофруктокиназы (модель на основе PDB 1pfk); б – фосфоглюкомутаза (PDB 1zol); в – димеренолазы (PDB 2akm).

Рис. 6. Магнийзависимые белки гликолиза



Активность ряда белков репарации ДНК, найденных в тканях сердца, зависит от магния (табл. 4). Таким образом, дефицит магния приведет к замедлению процессов репарации ДНК, что негативно скажется на выживании клеток миокарда и других тканей сердца, особенно в условиях стресса.

Магний и белки, ответственные за апоптоз и выживание клеток. Регуляция выживания и роста клеток включает ряд перекрывающихся каскадов внутриклеточной сигнализации. Магнийзависимые белки, связанные с процессами пролиферации клеток, принадлежат к нескольким из этих молекулярных каскадов. Все они поддерживают процессы пролиферации, и дефицит магния приведет к менее интенсивной пролиферации и, следовательно, к менее интенсивному восстановлению клеток сердечной мышцы (особенно клеток, пострадавших при ишемии).

Полный список магнийзависимых белков, связанных с пролиферацией, представлен в табл. 5. Большинство белков являются МАРК-киназами, активность которых важна для передачи внутриклеточных сигналов, апоптоза и выживания клеток. Некоторые из магнийзависимых белков относятся к сигнальным путям TGF-бета (transforming growth factor beta – трансформирующий фактор роста бета). TGF-бета играет важнейшую роль в регенерации тканей, клеточной дифференциации, эмбриональном развитии и регулировании иммунной системы. Воздействие TGF на клетки в культуре приводит к сверхпролиферации клеток и их перерастанию. TGF-бета сигнальные пути вовлечены в патогенез преэклампсии [29]. TGF-бета-рецептор (TGFBR1) активизирует транскрипционные регуляторы SMAD-типа. Активин рецептор-подобный белок 1 (ACVRL1) связывает и TGF-бета, и активин и необходим для развития артерий и вен. Серин/треонинпротеинкиназы типа WNK модулируют сигнальные пути типа SMAD.

Терапевтическое применение органических солей магния

Как показывают приведенные выше результаты систематического анализа, магний оказывает разностороннее воздействие на ме-

таболизм, структуру и функцию сердца и всей ССС. С учетом того, что дефицит магния встречается с частотой 30–50% случаев в различных популяциях, становится очевидным, что у значительного

Таблица 3. Магнийзависимые белки клеточного цикла (митотическое деление клетки)

Ген	Белок	Функция
POLG	ДНК-полимераза гамма-1	Репликация митохондриальной ДНК
LATS2	LATS киназа 2	Формирование митотического веретена при делении клетки, негативный регулятор андрогенных рецепторов
MAP3K11	Митоген-активируемая киназа киназы 11	Организация микротрубочек в ходе клеточного цикла
TOP1MT	Митохондриальная топоизомераза I	Стабилизирует митохондриальную ДНК при репликации
MAPK4	Митоген-активируемая киназа 4	Фосфорилирование белка 2, ассоциированного с микротрубочками (MAP2), способствует инициации цикла
MAPK6	Митоген-активируемая киназа 6	Инициация цикла клеточного деления
NEK4	Протеинкиназа Nek 4	Необходима для прогрессии цикла клеточного деления, ингибирование приводит к апоптозу
NEK6	Протеинкиназа Nek 6	Ингибирование приводит к апоптозу
NEK9	Протеинкиназа Nek 9	Ингибирование приводит к апоптозу
PTEN	Фосфатидилинозитол фосфатаза	Модулирует прогрессию клеточного цикла и выживание клеток, тормозит миграцию клеток и метаболизм глюкозы в жировой ткани
RNASEH2A	Рибонуклеаза H2	Репликация ДНК при делении клетки
SRPK1	Протеинкиназа SR 1	Регулирование сплайсинга, стабилизирует хроматин при сегрегации хромосом во время клеточного деления
SRPK2	Протеинкиназа SR 2	Регулирование сплайсинга, стабилизация хроматина
PPM1G	Фосфатаза 1G	Регулировка прогрессии клеточного цикла
PPM1K	Митохондриальная фосфатаза 1K	Регулировка проницаемости митохондриальных пор, необходимой для выживания и развития клеток

Таблица 4. Магнийзависимые белки репарации ДНК

Ген	Белок	Функция
ERCC2	Геликаза базального фактора транскрипции	Восстановление ДНК по механизму «вырезания нуклеотидов», регулирование витамин D-рецепторов
PolK	ДНК-полимераза каппа	Репарация ДНК
RECQL	АТФ-зависимая ДНК-хеликаза Q1	Репарация ДНК, взаимодействует с EXO1 и MLH1
TLK2	Серин/треонинкиназа TL 2	Репарация ДНК, сборка хроматина
TREX1	3' репарационная экзонуклеаза 1	Репарация ДНК
TREX2	3' репарационная экзонуклеаза 2	Репарация ДНК



количества пациентов с заболеваниями ССС будет наблюдаться определенная степень дефицита магния. Соответственно многие из рассмотренных выше молекулярных функций будут нарушены, что приведет к увеличению риска, например, инфаркта миокарда. Постинфарктное восстановление функционального состояния сердечной мышцы также будет затруднено при дефиците магния (вследствие дисбаланса апоптоза и пролиферации, ослабленной структуры соединительной ткани и т.д.).

При коррекции дефицита магния необходимо учитывать его биодоступность в различных препаратах и содержание в продуктах питания. Наилучшей биодоступностью обладает маг-

ний из натуральных источников – овощей, фруктов, орехов и т.д. Однако восполнение магниевого дефицита при заболеваниях ССС не может проводиться только за счет коррекции диеты. Фармакологическая поддержка магниевыми препаратами чрезвычайно важна. Препараты неорганического магния, такие как магния сульфат, обладают крайне низкой биодоступностью магния и рядом выраженных побочных эффектов [1]. Использование препаратов магния II поколения, основанных на органических солях магния и обладающих высокой биодоступностью, наиболее перспективно. Одним из таких препаратов является Магнерот – соль магния и оротовой кислоты. Оротовая кислота – один из продуктов биосинтеза пиримидинов. В организме человека оротовая кислота (рис. 7) синтезируется в печени из аспартата и карбамоилфосфата при условии физиологического состояния гепатоцитов. Пероральный прием оротовой кислоты рекомендуется после хирургических операций на сердце [30].

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. Например, препарат Магнерот (оротат магния) не вступает в реакцию с хлористоводородной кислотой в желудке и не оказывает слабительного действия. Показана эффективность оротата магния при состояниях, сопровождающихся дефицитом магния, в том числе у больных, подвергшихся коронарной хирургии [31–33]. Оротат оказывает антиаритмическое, сосудорасширяющее и кардиопротекторное воздействие. Повышая устойчивость кардиомиоцитов к ишемии, оротат магния благоприятно влияет на клиническое течение инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [34].

Повышение концентрации оротата в результате приема солей оротовой кислоты значительно увеличивает концентрацию уридинмонофосфата, уридиндифосфата и уридинтрифосфата. Эти три уридинфосфата, возможно, и являются сигнальными молекулами, опосредующими положительное воздействие оротата на ССС. Они обладают значительным кардиопротекторным действием, особенно в раннем периоде острой ишемии [35, 36]. Наиболее вероятно, что физиологическое действие уридинфосфатов осуществляется через пуринергические рецепторы, которые вовлечены в вазореактивные реакции, апоптоз и секрецию цитокинов. Подобно адренергическим и аденозиновым рецепторам, пуринергические рецепторы активируют G-белки, а через них – внутриклеточные магнийзависимые аденилатциклазы (рис. 8) [37, 38], которые обсуждались выше.

Эксперименты показывают, что оротовая кислота и оротат магния (на примере препарата Магнерот) способствуют улучшению липидного профиля (соотношение липопротеинов низкой и высокой плотности) [39]. Действие орото-

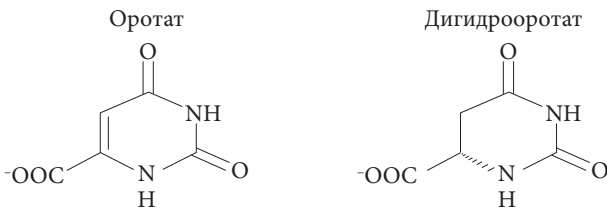
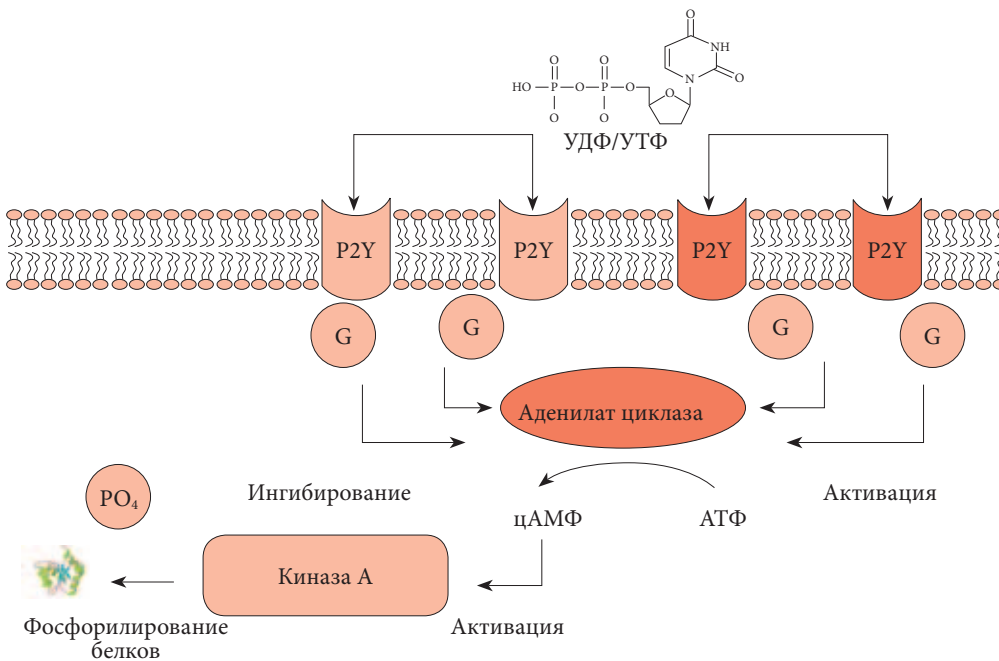


Рис. 7. Основные формы оротовой кислоты



УДФ – уридиндифосфат, УМФ – уридинмонофосфат, УТФ – уридинтрифосфат, P2Y – пуринергические рецепторы, G – G-белок, PO₄ – фосфат, присоединенный к белку, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Рис. 8. Внутриклеточная передача сигнала от пуринергических рецепторов



вой кислоты на липиды опосредовано также скорее всего пуринергическими рецепторами, которые действуют на транскрипцию многих генов с помощью фосфорилирования транскрипционного регулятора CREB.

Результаты исследований клинических применений препарата Магнерот подтверждают результаты фундаментальных исследований. Исследование, проведенное у 79 больных с тяжелой сердечной недостаточностью, получавших лечение оротатом магния, показало, что однолетняя выживаемость составила 76% по сравнению с 52% в группе плацебо [40]. Использование оротата магния увеличивает продолжительность физических нагрузок у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [41]. Прием препарата Магнерот у пожилых пациентов с ИБС улучшал параметры качества жизни и психоэмоционального статуса [42]. Позитивное влияние оротата магния в этих случаях может быть связано с коронарной вазодилатацией и повышением энергетического метаболизма кардиомиоцитов.

В случае идиопатического пролапса митрального клапана, который часто рассматривается как разновидность дисплазии соединительной ткани, положительный эффект обеспечивается не только через вазодилатацию и улучшение энергетического метаболизма, но также за счет структурных изменений соединительной ткани. Систематическое использование препарата Магнерот оказалось эффективным при лечении детей с синдромом дисплазии сердечной соединительной ткани (в частности, пролапсом митрального клапана и аномальными сухожильными хордами) [43]. Исследование, включавшее 144 пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана, показало, что использование оротата магния приводило к снижению максимального систолического и диастолического АД, а также среднего диастолического АД, снижению числа эпизодов тахикардии [44]. Шесть месяцев терапии полностью или частично уменьшают

Таблица 5. Магнийзависимые белки выживания и роста клеток

Ген	Белок	Функция
AGK	Ацилглицеролкиназа	Фосфорилирование моноацилглицерина с образованием лизофосфатидной кислоты, в результате чего активируются MAPK сигнальные пути, ведущие к усилению роста клеток
BMPR2	Рецептор типа 2 белка морфогенеза костей	Связывание БМК-7, БМК-2 и БМК-4, активация SMAD транскрипционных регуляторов, легочная гипертензия
CDIPT	Фосфатидилинозитолсинтаза	Фосфатидилинозитол – важная вторичная сигнальная молекула в передаче сигнала от G-белковых рецепторов, регулирующих рост клеток и кальциевые сигнальные каскады
CRRK	Церамидкиназа	Фосфорилирует церамид, сигнальную молекулу, участвующую в пролиферации клеток, апоптозе, фагоцитозе и воспалении
MAPK11	Митоген-активируемая киназа 11	Активируется при изменении осмолярности внеклеточной среды, под действием цитокинов или при стрессе
MAPK12	Митоген-активируемая киназа 12	Активируется провоспалительными цитокинами, при стрессе, играет роль в дифференциации миоцитов
MAPK14	Митоген-активируемая киназа 14	Активируется провоспалительными цитокинами, при стрессе, важна для синтеза или секреции IL-6
MAP2K5	Митоген-активируемая киназа киназы 5	Защита клеток от стресса, вызванного апоптозом, выживание клеток миокарда и нервной системы
NUAK1	SNF киназа 1	Подавляет Fas-индуцированный апоптоз путем фосфорилирования каспазы-6
CARK	Анкиринкиназа	Способствует кардиомиогенезу, защищает миокард от ишемического повреждения путем пресечения p38/JNK- апоптоза
PINK1	Митохондриальная киназа PINK1	Защищает митохондрии от избыточного стресса
STK25	Серин/треонинкиназа 25	Реакция на окислительный стресс, регулирует транспорт белков и клеточную адгезию

симптомы, сопутствующие пролапсу, более чем у половины пациентов [45].

Заключение

В данной работе проведен анализ молекулярных функций магнийзависимых белков тканей сердца. К соответствующим механизмам относятся, в частности, управление ионными каналами, регулировка уровней сигнальных молекул, гликолиз, везикулярный транспорт, внутриклеточная сигнализация от цитокинов, влияние на метаболизм соединительной ткани, апоптоз и деление клеток.

Сформулированная обобщенная картина влияния магния на ССС на молекулярном уровне также позволяет выявить множественные механизмы, через которые осуществляется терапевтическое воздействие препаратов органического магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Восполнение дефицита магния посредством пищевых добавок или правильно сбалансированной диеты будет способствовать восстановлению нормального функционирования данных молекулярных каскадов, оказывая, таким образом, положительное



влияние на ССС. В целом магний положительно воздействует на энергетический метаболизм, структуру соединительной ткани и сосудистый тонус, способствуя уменьшению уровня катехоламинов в плазме. Оротат магния, ис-

пользуемый как ион-переносчик магния, способствует активации пуринергических рецепторов, что приводит к вазодилатации и к позитивным изменениям липидного профиля. Таким образом, с физиологической точки зрения магний

и оротат являются синергистами. На практике показано, что применение оротата магния в комплексной терапии положительно влияет на выживаемость и качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца. ☺

Литература

1. *Torshin I.Yu., Gromova O.A.* Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice // NY: Nova Science Publishers, Inc, 2009. 196 p.
2. *Rubenowitz E., Molin I., Axelsson G. et al.* Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction // *Epidemiology*. 2000. Vol. 11. № 4. P. 416–421.
3. *Booth J.V., Phillips-Bute B., McCants C.B. et al.* Low serum magnesium level predicts major adverse cardiac events after coronary artery bypass graft surgery // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 145. № 6. P. 1108–1113.
4. *Tsuji H., Venditti F.J. Jr, Evans J.C. et al.* The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // *Am. J. Cardiol.* 1994. Vol. 74. № 3. P. 232–235.
5. *Onalan O., Crystal E., Daoulah A. et al.* Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99. № 12. P. 1726–1732.
6. *Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J. et al.* Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study // *Hypertension*. 2013. Vol. 61. № 6. P. 1161–1167.
7. *Qu X., Jin F., Hao Y. et al.* Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 3. e57720.
8. *Konishi M., Tashiro M., Inoue H.* Magnesium and cardiac function // *Clin. Calcium*. 2012. Vol. 22. № 8. P. 1173–1179.
9. *Schimpf R., Borggreffe M., Wolpert C.* Clinical and molecular genetics of the short QT syndrome // *Curr. Opin. Cardiol.* 2008. Vol. 23. № 3. P. 192–198.
10. *Sausbier M., Hu H., Arntz C. et al.* Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by Ca²⁺-activated K⁺ channel deficiency // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. № 25. P. 9474–9478.
11. *Oudit G.Y., Sun H., Trivieri M.G. et al.* L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. № 9. P. 1187–1194.
12. *Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M. et al.* Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 4. P. 442–449.
13. *Priori S.G., Napolitano C., Tiso N. et al.* Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation*. 2001. Vol. 103. № 2. P. 196–200.
14. *Lehnart S.E., Mongillo M., Bellinger A. et al.* Leaky Ca²⁺ release channel/ryanodine receptor 2 causes seizures and sudden cardiac death in mice // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. № 6. P. 2230–2245.
15. *Hymel L., Schindler H., Inui M. et al.* Reconstitution of purified cardiac muscle calcium release channel (ryanodine receptor) in planar bilayers // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988. Vol. 152. № 1. P. 308–314.
16. *Chugun A., Sato O., Takeshima H. et al.* Mg²⁺ activates the ryanodine receptor type 2 (RyR2) at intermediate Ca²⁺ concentrations // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. Vol. 292. № 1. P. 535–544.
17. *Pessah I.N., Stambuk R.A., Casida J.E.* Ca²⁺-activated ryanodine binding: mechanisms of sensitivity and intensity modulation by Mg²⁺, caffeine, and adenine nucleotides // *Mol. Pharmacol.* 1987. Vol. 31. № 3. P. 232–238.
18. *Redondo P.C., Salido G.M., Pariente J.A. et al.* SERCA2b and 3 play a regulatory role in store-operated calcium entry in human platelets // *Cell. Signal*. 2008. Vol. 20. № 2. P. 337–346.
19. *Louch W.E., Vangheluwe P., Bito V. et al.* Phospholamban ablation in hearts expressing the high affinity SERCA2b isoform normalizes global Ca²⁺ homeostasis but not Ca²⁺-dependent hypertrophic signaling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. Vol. 302. № 12. P. 2574–2582.
20. *Collins T.P., Terrar D.A.* Ca(2+)-stimulated adenylyl cyclases regulate the L-type Ca(2+) current in guinea-pig atrial myocytes // *J. Physiol.* 2012. Vol. 590. Pt 8. P. 1881–1893.
21. *Zimmermann G., Zhou D., Taussig R.* Mutations uncover a role for two magnesium ions in the catalytic mechanism of adenylyl cyclase // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. № 31. P. 19650–19655.
22. *Van Reeuwijk J., Maugenre S., van den Elzen C. et al.* The expanding phenotype of POMT1 mutations: from Walker-Warburg syndrome to congenital muscular dystrophy, microcephaly, and mental retardation // *Hum. Mutat.* 2006. Vol. 27. № 5. P. 453–459.
23. *Ishigaki K., Muto A., Osawa M.* Clinical features and care of patients with congenital and childhood-onset myotonic dystrophy // *Rinsho Shinkeigaku*. 2012. Vol. 52. № 11. P. 1264–1266.
24. *Itoh-Satoh M., Hayashi T., Nishi H. et al.* Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 291. № 2. P. 385–393.
25. *Yang Y.C., Kao L.S.* Regulation of sodium-calcium exchanger activity by creatine kinase // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. Vol. 961. P. 163–173.
26. *Грачева О.Н., Громова О.А.* Дисплазия соединительной ткани во время беременности. М.: Миклош, 2012. 156 с.
27. *Wilson F.H., Disse-Nicodeme S., Choate K.A. et al.* Human hypertension caused by mutations in WNK kinases // *Science*. 2001. Vol. 293. № 5532. P. 1107–1112.



28. *Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell 4th edition. NY: Garland Science, 2002.*
29. *Taki A., Abe M., Komaki M. Expression of angiogenesis-related factors and inflammatory cytokines in placenta and umbilical vessels in pregnancies with preeclampsia and chorioamnionitis/funisitis // Congenit. Anom. (Kyoto). 2012. Vol. 52. № 2. P. 97–103.*
30. *Шилов А.М., Святов И.С., Чубарев М.В. и др. Результаты применения магнийсодержащих препаратов для лечения и профилактики гипер- и дислипидемии // Клиническая медицина 1998. Т. 76. № 4. С. 35–37.*
31. *Salerno C., Crifo C. Diagnostic value of urinary orotic acid levels: applicable separation methods // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2002. Vol. 781. № 1–2. P. 57–71.*
32. *Motyl T., Krzeminski J., Podgurniak M. et al. Variability of orotic acid concentration in cow's milk // Endocr. Regul. 1991. Vol. 25. № 1–2. P. 79–82.*
33. *Classen H.G. Magnesium orotate – experimental and clinical evidence // Rom. J. Intern. Med. 2004. Vol. 42. № 3. P. 491–501.*
34. *Стенура О.Б., Томаева Е.Е., Зверева Т.В. Оротовая кислота как метаболический агент // Вестник РАМН. 2002. № 2. С. 39–41.*
35. *Бульон В.В., Крылова И.Б., Родионова О.М. и др. Сравнительное изучение кардиопротекторных эффектов уридин-5'-монофосфата и уридин-5'-трифосфата на ранних сроках острой ишемии миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144. № 9. С. 297–300.*
36. *Krylova I.B., Kachaeva E.V., Rodionova O.M. et al. The cardioprotective effect of uridine and uridine-5'-monophosphate: the role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel // Exp. Gerontol. 2006. Vol. 41. № 7. P. 697–703.*
37. *Wee S., Peart J.N., Headrick J.P. P2 purinoceptor-mediated cardioprotection in ischemic-reperfused mouse heart // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. Vol. 323. № 3. P. 861–877.*
38. *Guns P.J., van Assche T., Franssen P. et al. Endothelium-dependent relaxation evoked by ATP and UTP in the aorta of P2Y2-deficient mice // Br. J. Pharmacol. 2006. Vol. 147. № 5. P. 569–574.*
39. *Jellinek H., Takacs E. Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate // Arzneimittelforschung. 2000. Vol. 50. № 12. P. 1071–1077.*
40. *Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) // Int. J. Cardiol. 2009. Vol. 131. № 2. P. 293–295.*
41. *Geiss K.R., Stergiou N., Neuenfeld H.U. et al. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. Vol. 12. Suppl. 2. P. 153–156.*
42. *Ezhov A.V., Pimenov L.T. Effect of adjuvant magnesium therapy on the quality of life and emotional status of elderly patients with stable angina // Adv. Gerontol. 2002. № 10. P. 95–98.*
43. *Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое применение магния оротаата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Кардиология. 2005. Т. 45. № 3. С. 79–84.*
44. *Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Мельник О.О. и др. Динамика показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана на фоне терапии магнеротом и алпрозоламом // Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 3. С. 55–58.*
45. *Шехтер А.Б., Мартынов А.И., Стенура О.Б. и др. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана // Терапевтический архив. 2000. Т. 72. № 9. С. 67–70.*

Magnesium orotate preparations in cardiovascular disorders: future directions

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin³, I.S. Sardaryan⁴, A.N. Gromov¹, K.V. Rudakov³

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Trace Element – Institute for UNESCO, Moscow

³ Dorodnicyn Computing Centre of RAS

⁴ Clinical center of the State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Saint Petersburg Medical Academy' of the Ministry of Health of Russia

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

Clinical and experimental studies have demonstrated that normal plasma magnesium levels play an important role in the maintaining of cardiovascular functions. Magnesium is essential for the prevention of arrhythmia, atherosclerosis and fatal myocardial infarction. Magnesium ions bind to specific Mg-binding proteins; magnesium deficit results in cardiovascular disorders.

Molecular functions of >100 'cardiac' magnesium-dependant proteins were analyzed. The proteins were divided into 8 classes depending on their functions: cardiac control, maintenance of cardiac connective tissue, energy metabolism, intracellular transport, cell cycle, DNA reparation, apoptosis and cell proliferation. Description of integrated molecular mechanisms of cardiovascular effects of magnesium contributes to better understanding of synergistic interactions between magnesium ions, cations, organic acids (orotate, lactate, etc.) and vitamins, results in the rational use of mineral supplements and improves the quality of studies of magnesium preparations.

Key words: cardiovascular system, magnesium, proteomics, magnesium orotate, Magnerot, orotic acid



Фибрилляция предсердий у коморбидных больных в клинической практике кардиолога

В рамках «Российских дней сердца» (Москва, 4–6 апреля 2013 г.) состоялся симпозиум «Фибрилляция предсердий у коморбидных больных в клинической практике кардиолога», посвященный проблеме профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (ФП), в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа или недостаточностью функции почек.

В докладах были рассмотрены общие принципы антитромботической профилактики на основе оценки у больного риска инсульта и риска кровотечений, изложенные в Российских национальных рекомендациях по ведению больных с ФП 2012 г., была подчеркнута необходимость обязательного учета возраста больных и клиренса креатинина при выборе перорального антикоагулянта и его дозировки.

Все докладчики отметили преимущества новых пероральных антикоагулянтов, среди которых особо выделили ингибитор Ха фактора ривароксабан (Ксарелто). Препарат удобен в применении, поскольку назначается один раз в день в фиксированной дозе, не требует контроля международного нормализованного отношения (МНО) крови, хорошо переносится и имеет благоприятный профиль по отношению к сердечно-сосудистой системе. Это особенно важно для больных с коронарными рисками, составляющих основной пул пациентов с ФП.

В России проблема профилактики инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий (ФП), остается чрезвычайно актуальной, о чем свидетельствует высокая частота инсультов, 80% из которых являются ишемическими. Каждый третий пациент с инсультом погибает, 80% выживших больных пополняют армию инвалидов и только 20% способны вернуться к работе¹.

Как известно, ишемические инсульты отличаются по природе. Самый частый из них – атеротромботический инсульт (50%). Второе место (от 20 до 25%) занимают кардиоэмболические инсульты, преимущественно связанные с образованием тромбов в полости левого предсердия

при ФП. Частота лакунарного инсульта составляет 20%, гемодинамического – 15%, инсульта по типу гемореологической микроокклюзии – 9%. Как правило, один из шести инсультов случается у пациента с ФП². В целом при ФП отмечается пятикратное увеличение риска развития инсультов³. Риск инсульта присутствует у пациента как с симптомными, так и бессимптомными формами ФП⁴. При этом он одинаков у больных с пароксизмальной и постоянной формой ФП. Именно поэтому, независимо от того, какая тактика ведения пациента с ФП будет выбрана – восстановление синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений, первое место должна занимать

профилактика тромбоэмболических событий⁵. Проблеме антикоагуляции при ФП посвящено много разных документов, в том числе рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) (2012) и совместные рекомендации по диагностике и лечению ФП Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) и Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – ACC) (2001, 2006, 2010, 2011). Все они ставят проблему антикоагуляции у больных ФП на очень высокую позицию, не менее важную, чем собственно антиаритмическая терапия.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Сложный пациент с фибрилляцией предсердий: простая профилактика инсульта

Современным принципам профилактики кардиогенных тромбоэмболий у пациентов с ФП и новым средствам антикоагулянтной терапии был посвящен доклад д.м.н., профессора Галины Анатольевны БАРЫШНИКОВОЙ (кафедра семейной медицины ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ), которая подчеркнула, что, выбирая антитромботическую терапию, нужно всегда взвешивать ожидаемую пользу и риск. В этом помогают общепринятые шкалы риска инсульта у больных с ФП CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc и шкала риска кровотечений HAS-BLED.

Шкала CHADS₂ включает такие факторы риска инсульта, как сердечная недостаточность (С – 1 балл), гипертония (Н – 1 балл), пожилой возраст (А – 1 балл), сахарный диабет (D – 1 балл) и наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (S – 2 балла). Если пациент набирает максимальное количество баллов (6 баллов), значит, ежегодный риск развития инсульта составляет 18%. При наборе двух баллов по шкале CHADS₂ вероятность развития инсульта в течение года составляет 4%, трех – 5,9%, четырех – 8,9%, пяти – 12,5%. Такой больной нуждается в обязательном назначении антикоагулянтной терапии. Если у пациента по шкале CHADS₂ нет

баллов или есть 1 балл, необходима более точная оценка по усовершенствованной шкале CHA₂DS₂-VASc (рис. 1)^{6, 7}. В этой новой шкале дифференцировали возраст (кроме возрастной группы старше 75 лет выделена группа от 65 до 74 лет) и параметр «возраст старше 75 лет» оценили в 2 балла. Были добавлены два дополнительных критерия «стоимостью» в 1 балл – женский пол и сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, поражение аорты, периферических артерий и т.д.). Если по новой шкале пациент набирает 0 баллов, ему можно не назначать никакой антиромботической терапии, поскольку риск инсульта менее 1%.



Профессор
Г.А. Барышникова

Шкала HAS-BLED оценивает риск кровотечений – осложнения антикоагулянтной терапии – и учитывает наличие артериальной гипертонии, нарушения функции печени и почек, кровотечения в анамнезе, лабильность международного нормализованного отношения (МНО), возраст, сопутствующую терапию

Факторы риска	Баллы
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Возраст ≥ 75 лет	2
ХСН*	1
Артериальная гипертония	1
Сахарный диабет	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Сосудистые заболевания	1

Сложите баллы →

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Риск инсульта в течение года, %
9	23,64
8	22,38
7	21,50
6	19,74
5	15,26
4	9,27
3	5,92
2	3,71
1	2,01
0	0,78

* Или фракция выброса левого желудочка ≤ 40%.

ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рис. 1. Баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc и риск инсульта у пациента с ФП

¹ Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 5. С. 2–8.

² Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary // Rev. Esp. Cardiol. 2006. Vol. 59. № 12. P. 1329.

³ Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. 1991. Vol. 22. № 8. P. 983–988.

⁴ Page R.L., Tilsch T.W., Connolly S.J. et al. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide // Circulation. 2003. Vol. 107. № 8. P. 1141–1145.

⁵ Lip G.Y., Tse H.F. Management of atrial fibrillation // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9587. P. 604–618.

⁶ Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d124.

⁷ Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.



Таблица 1. Риск кровотечения у пациентов с ФП (шкала HAS-BLED)

Факторы риска	Баллы*
(H) Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.)	1
(A) Нарушение функции почек (гемодиализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы АСТ/АЛТ) (1 балл за каждое)	1 + 1
(S) Инсульт	2
(V) Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям	1
(L) Лабильное МНО	1
(E) Пожилой возраст (> 65 лет)	1
(D) Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС), или злоупотребление алкоголем (1 балл за каждое)	1 + 1
Максимальное число баллов	9

* Риск высокий при сумме баллов ≥ 3 .

(табл. 1). Риск кровотечения считается высоким, если больной набирает 3 балла и более.

Таким образом, при выборе тактики лечения пациентов с ФП необходимо прежде всего рассчитать риск развития инсульта и риск развития кровотечений. Задача врача значительно осложняется тем, что одни и те же факторы способствуют повышению риска и инсульта, и кровотечений.

Текущие рекомендации ESC по ведению больных с ФП в отношении антитромботической терапии свелись к тому, что пациент с неклапанной ФП, набравший хотя бы 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (за исключением женщин моложе 65 лет без других факторов риска), нуждается в назначении оральных антикоагулянтов⁸. И если в предыдущих рекомендациях под оральными антикоагулянтами понимали, как правило, только антагонист витамина К варфарин, то сегодня список пополнился прямым ингибитором тромбина дабигатраном и блокаторами фактора Ха. При высоком риске кардиоэмболии терапия антиагрегантами недостаточно эффективна, а при минимальном – нерациональна, так как будет сопровождаться увеличением риска геморрагических осложнений.

Несмотря на то что долгие годы непрямые антикоагулянты считались препаратами выбора при ФП,

на практике их получали не более половины нуждающихся в них больных. В Московской области, например, непрямые антикоагулянты получают только 16% пациентов, нуждающихся в этой терапии. А среди тех, кто получает варфарин, МНО в рекомендованном диапазоне от 2 до 3 определяется всего лишь у 4% больных. Эта ситуация обусловлена тем, что врачи часто боятся геморрагических осложнений при лечении варфарином. Действительно, варфарин очень хорошо изучен, но лечить им больных сложно. Препарат имеет узкое терапевтическое окно, его эффект непредсказуем, медленно развивается и так же медленно прекращается. Существует множество факторов, способных как ослабить, так и усилить эффект варфарина. Среди них не только генетические особенности, сопутствующие заболевания, злоупотребление алкоголем и острая алкогольная интоксикация, но и терапия, которую получают пациенты по каким-либо другим поводам. Изменять уровень МНО, повышая или снижая его, способны 180 препаратов. Варфарин может взаимодействовать и с пищевыми продуктами. Необходимость корректировать недельную дозу в зависимости от определяемого уровня МНО может привести к чередованию приема препарата в дозе 2,5 и 5 мг в разные дни недели. Такой режим терапии

трудно поддерживать, особенно пациентам пожилого возраста. Более того, необходимость постоянного контроля антикоагулянтного эффекта, контроля уровня МНО означает регулярное посещение поликлиники и лаборатории, что проблематично для многих пациентов. Все эти особенности применения варфарина не свидетельствуют в его пользу при выборе тактики ведения пациента, нуждающегося в антикоагулянтах.

В этой связи можно только приветствовать появление новых оральных антикоагулянтов – препаратов с предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой. Их точка приложения – один фактор свертывания: либо тромбин, либо Ха фактор. В отличие от варфарина, новые оральные антикоагулянты характеризуются широким терапевтическим диапазоном и отсутствием необходимости рутинного контроля коагуляции.

Один из новых оральных антикоагулянтов с хорошо доказанной эффективностью – препарат ривароксабан. Этот прямой, специфичный ингибитор Ха фактора имеет период полувыведения 5–13 часов, 1/3 препарата выводится почками в неизменном виде, 2/3 – метаболизируется в печени^{9, 10, 11}. Ривароксабан принимают внутрь один раз в день. Этим определяется более высокий по сравнению с варфарином уровень приверженности пациентов режиму приема, поскольку меньше возможностей его нарушить. Среди других преимуществ препарата следует отметить отсутствие взаимодействия с часто используемыми кардиологическими лекарствами, фиксированную дозу 20 мг для большинства пациентов, для пациентов с умеренным снижением функции почек – 15 мг однократно в сутки. Кроме того, не требуется лабораторный мониторинг. Сравнимая ривароксабан с другими новыми оральными антикоагулянтами (табл. 2), профессор Г.А. Барышникова особо подчеркнула, что ривароксабан – это лекарство, а, например, дабигатран – пролекарство,

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

соответственно образование его активного метаболита зависит от функции печени.

Особое внимание профессор Г.А. Барышникова уделила результатам исследования эффективности ривароксабана при ФП – ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation – клиническое исследование прямого ингибитора фактора Ха для приема внутрь один раз в день ривароксабана по сравнению с антагонистами витамина К для профилактики инсульта и эмболии при фибрилляции предсердий)¹². В этом исследовании не ставилась цель доказать, что новый препарат лучше варфарина, поскольку варфарин – препарат с доказанной эффективностью. Планировалось показать, что новый препарат не уступает варфарину по эффективности и профилю безопасности. Для участия в исследовании было отобрано свыше 14 тысяч пациентов, у которых имелось не менее 2–3 баллов по шкале CHADS₂, то есть включались больные с более высоким риском, чем в большинстве других исследований. У пациентов в исследовании ROCKET AF чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность, они чаще были в более пожилом возрасте, у них чаще регистрировался сахарный диабет и чаще были инсульты или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Больные были рандомизированы в группу ривароксабана и группу варфарина. Доза ривароксабана составляла

Таблица 2. Сравнение фармакологических характеристик новых антикоагулянтов

Показатель	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Точка приложения	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха	Фактор Ха
Биодоступность, %	6,5	80–100*	~66	50
Связывание с белками плазмы, %	34–35	92–95	87	40–59
Дозировка для профилактики инсульта при ФП	Фиксированная 2 р/сут	Фиксированная 1 р/сут	Фиксированная 2 р/сут	Фиксированная 2 р/сут
Пролекарство	Да	Нет	Нет	Нет
Период полувыведения, ч	12–14	5–9 (молодые здоровые) 11–13 (пожилые)	8–13	9–11
T _{max} , ч	~6	2–4	1–3	1–2
Мониторинг свертывания	Нет	Нет	Нет	Нет

* 15–20 мг во время еды.

20 мг для большинства пациентов, в подгруппе больных с умеренно сниженным клиренсом креатинина – 15 мг. Дозу варфарина подбирали, ориентируясь на уровень МНО. Главной конечной точкой была частота развития инсульта или эмболий вне центральной нервной системы.

Анализ результатов исследования показал: инсульт или внемозговая эмболия регистрировались в группе ривароксабана на 21% реже, чем в группе варфарина, что было признано главным результатом исследования ROCKET AF. Эмболия вне центральной нервной системы также гораздо реже регистрировалась в группе ривароксабана (рис. 2)¹³.

Что касается профиля безопасности, частота кровотечений, побочных эффектов не различалась, но снижение гемоглобина более чем на 2 г/л чаще регистрировалось в группе ривароксабана, гемотранс-

фузия также чаще потребовалась в группе ривароксабана. Однако кровоизлияния в критические органы либо кровоизлияния, которые привели к смерти пациентов, развивались в группе ривароксабана гораздо реже – внутричерепное кровоизлияние в группе ривароксабана регистрировалось на 33% реже, фатальное кровотечение – на 50% реже (табл. 3).

Препарат изучался и в подгруппе больных с умеренной почечной недостаточностью, и у больных пожилого возраста, и у больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе: во всех подгруппах приема ривароксабана результаты были не хуже, чем в группе терапии варфарином. На основании данных исследования ROCKET AF был сделан вывод, что ривароксабан не уступает варфарину по эффективности и безопасности, то есть ривароксабан не менее эффективен в профилактике

⁸ Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. 2012. Vol. 14. № 10. P. 1385–1413.

⁹ Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A. et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3. № 3. P. 514–521.

¹⁰ Kubitz D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor // Clin. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 78. № 4. P. 412–421.

¹¹ Roehrig S., Straub A., Pohlmann J. et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. № 19. P. 5900–5908.

¹² ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study // Am. Heart J. 2010. Vol. 159. № 3. P. 340–347.

¹³ Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.

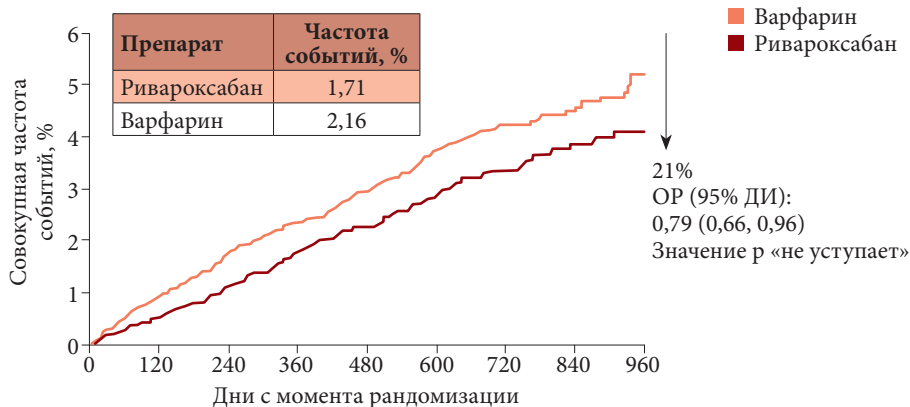


Первый международный образовательный форум «Российские дни сердца»

Таблица 3. Безопасность лечения ривароксабаном и варфарином у больных с ФП в исследовании ROCKET AF

Клинически значимые кровотечения	Ривароксабан	Варфарин	Отношение рисков (ОР) (95% ДИ)	Величина p
	Частота событий*	Частота событий*		
Крупные кровотечения	3,6	3,4	1,04 (0,90–1,20)	0,58
Снижение Hb \geq 2 г/л	2,8	2,3	1,22 (1,03–1,44)	0,02
Трансфузии (> 2 ед)	1,6	1,3	1,25 (1,01–1,55)	0,04
В критический орган	0,8	1,2	0,69 (0,53–0,91)	0,007
Смертельные	0,2	0,5	0,50 (0,31–0,79)	0,003
Внутричерепные кровоизлияния	0,5	0,7	0,67 (0,47–0,93)	0,02
Некрупные клинически значимые кровотечения	11,8	11,4	1,04 (0,96–1,13)	0,35

* Частота событий на 100 пациенто-лет.



Случаи повышенного риска									
Ривароксабан	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496	634
Варфарин	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538	685

Частота событий на 100 пациенто-лет.

Рис. 2. Влияние терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином на профилактику инсульта и внемозговой эмболии (первичная эффективность) у пациентов с ФП в исследовании ROCKET AF*

* Основано на протоколе соответствия лечения популяции.

инсульта и внемозговой эмболии. А учитывая низкую приверженность пациентов, получающих варфарин, режиму приема препарата, можно утверждать: ривароксабан у этих больных однозначно более эффективен.

Таким образом, ривароксабан (Ксарелто) – это доказанная альтернатива варфарину у пациентов с ФП и риском инсульта от умеренного до высокого. В настоящее время,

согласно последним европейским рекомендациям, в этих ситуациях следует рассматривать возможность назначения новых оральных антикоагулянтов вместо варфарина. Пока препарат Ксарелто не рекомендуется только пациентам с ФП и протезами сердечных клапанов, поскольку не завершено исследование его эффективности у больных, которым пожизненно назначается варфарин. Еще одно

важное преимущество ривароксабана, выявленное в сравнительных исследованиях, – снижение риска развития инфаркта миокарда на 22%, тогда как в случае назначения препарата дабигатран, наоборот, риск инфаркта миокарда оказался увеличенным на 30%¹⁴.

Профессор Г.А. Барышникова рассмотрела ряд практических вопросов, важных при лечении Ксарелто.

✓ Как перевести больного с приема варфарина на препарат Ксарелто? Прекращаем терапию варфарином, контролируем уровень МНО, и, когда он падает ниже 3, можно назначать препарат Ксарелто. Всем больным выдается специальная карта, в которой написано: «Я принимаю препарат Ксарелто». Эту карту пациент всегда должен иметь при себе на случай, если предстоит внезапные хирургические вмешательства, например при травме.

✓ Почему не требуется мониторинг при лечении Ксарелто? Потому что в большинстве исследований, которые проводились с ривароксабаном, было продемонстрировано, что его антикоагулянтная активность предсказуема, то есть при фиксированной дозе ожидается конкретный антитромботический эффект. У препарата широкое терапевтическое окно, короткий период полувыведения.

✓ Как при необходимости перейти с приема Ксарелто на варфарин? Надо какое-то время принимать оба препарата. Варфарину нужно время, несколько дней, для развития эффекта. Когда уровень МНО превысит 2, можно отказаться от Ксарелто и продолжить терапию только варфарином.

✓ Что делать при запланированных хирургических операциях? Последняя доза Ксарелто должна быть принята не позднее чем за 24 часа до предполагаемого

¹⁴ Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // BMJ Open. 2012. Vol. 2. № 5. pii: e001592.

¹⁵ Grand'Maison A., Charest A.F., Geerts W.H. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2005. Vol. 5. № 5. P. 291–305.

¹⁶ Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2011. Vol. 80. № 6. P. 572–586.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

вмешательства. Лечение можно возобновить сразу или когда доктор уверен, что обеспечен адекватный гемостаз. Почему за 24 часа? Самое сильное влияние на свертываемость наблюдается в течение 8 часов после приема препарата, а затем оно уменьшается – минимальное влияние регистрируется по истечении 24 часов. Но даже через 9–15 часов выраженность влияния препарата на свертываемость крови уже умеренная, а в диапазоне от 16 до 24 часов – низкая. Чем позднее в течение 24 часов удастся отложить время хирургического вмешательства, тем безопаснее будет для пациента. В чрезвычайной ситуации, если нет времени ждать сутки, например при аппендиците, больного оперируют, не назначая никаких нейтрализующих средств. Если при этом не удалось избежать геморрагических осложнений, небольшое кровотечение не считается основанием для отказа от терапии Ксарелто. Можно пропустить очередную дозу, предположительно, этого будет достаточно. При умеренном и тяжелом кровотечении применяются компрессия, хирургичес-

кое лечение, введение жидкости, в крайнем случае – введение свежзамороженной плазмы либо концентрата протромбинового комплекса. Если препарат был принят только что и развивается кровотечение, можно принять «вдогонку» активированный уголь – он абсорбирует часть невсосавшегося препарата. Вообще любой человек, который начинает терапию ривароксабаном, должен внимательно изучить инструкцию, чтобы знать противопоказания и ситуации, когда препарат следует применять с осторожностью.

✓ *Можно ли комбинировать препарат ривароксабан с антиагрегантами?* В исследовании ROCKET AF участвовали пациенты, которым приходилось назначать и антитромбоциттарную терапию. Это никак не влияло на эффективность и безопасность ривароксабана, не ухудшало антитромботическую активность и не увеличивало риск развития неблагоприятных событий и смерти. Если речь шла о тройной терапии, то есть если к ривароксабану или варфарину добавлялись два антитромбоциттарных препарата – и аспирин, и клопи-

догрел, частота осложнений возрастала. На сегодняшний день рекомендаций по такой тройной антитромботической терапии нет. К препарату ривароксабану в случае крайней необходимости можно добавлять только один антитромбоциттарный препарат.

✓ *Почему Ксарелто выпускается в трех дозах: 10, 15 и 20 миллиграммов?* 20 и 15 мг – это те дозы, которые применялись в исследовании ROCKET AF для больных без нарушения и с нарушением функции почек соответственно. 10 мг – это профилактическая доза при различных ортопедических операциях на крупных суставах, ее эффективность доказана в исследованиях серии RECORD.

Подводя итог, профессор Г.А. Барышникова выделила доказанные преимущества препарата ривароксабан (Ксарелто) – высокую эффективность, хорошую переносимость, однократный прием в сутки в фиксированной дозе, отсутствие необходимости мониторинга МНО, удобство применения – и подчеркнула, что Европейское общество кардиологов (ESC) однозначно одобрило применение ривароксабана для профилактики кардиоэмболий у пациентов с ФП.

Кардиологический больной со сниженной функцией почек и фибрилляцией предсердий

Особенностям профилактики инсульта у пациентов с ФП со сниженной функцией почек был посвящен доклад д.м.н., профессора Виталия Андреевича СУЛИМОВА (заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета, директор клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В.Н. Виноградова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России). Хроническая болезнь почек является одним из самостоятельных

факторов риска инсульта и кровотечения¹⁵. Почти каждый третий больной с ФП имеет либо начальную, либо умеренно выраженную стадию хронической болезни почек – это сочетание увеличивает риск развития инсульта в 1,4 раза. Терминальная стадия хронической болезни почек тоже не редкость среди больных с ФП. Примерно 20% больных, страдающих хронической болезнью почек в терминальной стадии, имеют дополнительно ФП. А среди больных с ФП около 5% имеют снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин, что соответствует терминаль-



Профессор
В.А. Сулимов

ной стадии хронической болезни почек – у этих больных риск инсульта возрастает многократно, достигая 5–10-кратного увеличения¹⁶. Проблема лечения больных с коморбидностью – сочетанием ФП

Первый международный образовательный форум
«Российские дни сердца»

и почечной недостаточности – заключается в том, что не существует специальных клинических исследований, которые были бы посвящены использованию пероральных антикоагулянтов для профилактики инсультов и тромбоэмболических осложнений у этой категории больных. В клинических исследованиях, проводившихся ранее, участвовали только больные с легкой и умеренно выраженной степенью почечной недостаточности, а больные с тяжелой почечной недостаточностью исключались. Из существующих данных об эффективности новых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином профессор В.А. Сулимов представил результаты трех ключевых исследований, включавших больных с умеренной почечной недостаточностью, – исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) с дабигатраном в двух дозах (150 мг или 110 мг 2 раза в день)¹⁷, исследования ROCKET-AF с ривароксабаном (15 мг 1 раз в день)¹⁸ и исследования ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) с апиксабаном (5/2,5 мг 2 раза в день)¹⁹. Эти исследования показали, что все три новых пероральных антикоагулянта лучше, чем варфарин, снижают общую частоту инсульта и тромбоэмболии. Наиболее значимо они снижали риск геморрагического инсульта: на 50–75% в сравнении с варфарином. Поскольку конечной точкой в этих исследованиях была сумма ишемического, геморрагического и неуточненного инсульта, оказалось, что у больных с умеренно выраженной хронической бо-

лезнью почек все эти три препарата имеют преимущество по сравнению с варфарином.

Между собой новые пероральные антикоагулянты различаются прежде всего звеном коагуляции, на которое воздействует тот или иной препарат: если дабигатран действует на второй фактор свертывания, то ривароксабан и апиксабан, которые зарегистрированы в России, блокируют Ха фактор. Время начала действия тоже несколько варьирует, при этом все они действуют быстро, эффект достигается в первые 2–3 часа. С точки зрения безопасности использования этих препаратов у больных с заболеваниями почек важны данные о том, что дабигатран преимущественно выводится через почки (до 80%). В меньшей степени это касается апиксабана (25–30%) и ривароксабана (35–45%).

Для принятия решения о назначении пероральных антикоагулянтов у больного с ФП и хронической болезнью почек врач должен сначала оценить риск инсульта по рекомендуемым шкалам. Если у больного набирается больше 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, он является кандидатом на постоянный прием пероральных антикоагулянтов. Далее надо обязательно рассчитать клиренс креатинина, не просто посмотреть концентрацию креатинина в плазме крови, а именно рассчитать клиренс креатинина по формуле MDRD (получена в исследовании MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study) либо по формуле Кокрофта – Голга. Выбор антикоагулянтной терапии будет зависеть от клиренса креатинина.

У больных с терминальной стадией хронической болезни почек любая

попытка назначения антитромбоцитарной терапии, будь то просто монотерапия аспирином или назначение любого перорального антикоагулянта, заканчивается трагично. Пятилетние наблюдения 41 тысячи диализных больных показали, что смертность этих больных без лечения намного меньше, чем при попытке назначить аспирин, клопидогрел или варфарин²¹. По этой причине таким больным не рекомендуется какая-либо антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия.

Согласно последним российским рекомендациям по ведению больных с ФП (РКО, 2012), частично совпадающим с канадскими рекомендациями 2012 г., у больных хроническим заболеванием почек 1–3-й стадий (соответственно с клиренсом креатинина выше 30 мл/мин) антитромботическая терапия проводится так же, как у больных с нормальной функцией почек, и основывается на оценке риска инсульта и кровотечений. Если клиренс креатинина 15–30 мл/мин и соответствует 4-й стадии хронической болезни почек, но больной еще не на диализе, антикоагулянты назначают по тому же принципу, но преимущество перед новыми пероральными антикоагулянтами имеет варфарин. Его можно применять в этом диапазоне клиренса креатинина, поскольку варфарин менее опасен с точки зрения геморрагических осложнений. Если клиренс креатинина ниже 15 мл/мин, никакое рутинное назначение антитромботической терапии не подразумевается.

В российских рекомендациях 2012 г. по ведению больных с ФП предлагается стандартный под-

¹⁷ 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.

¹⁸ Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 19. P. 2387–2394.

¹⁹ Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.

²⁰ Huisman M.V., Lip G.Y., Diener H.C. et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice // Thromb. Haemost. 2012. Vol. 107. № 5. P. 838–847.

²¹ Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. № 4. P. 872–881.

²² Chatterjee S. Presented at AHA 2012.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

ход к назначению новых антикоагулянтов, будь то ривароксабан, апиксабан или дабигатран: в дозах 20 мг ежедневно для ривароксабана, 150 мг два раза в день для дабигатрана и 5 мг для апиксабана. В случае когда клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, новые анти тромботические препараты применять не рекомендуется. Следование этим рекомендациям позволяет

обеспечить безопасность терапии новыми пероральными антикоагулянтами.

Завершая свое выступление, профессор В.А. Сулимов подчеркнул, что для безопасности антикоагулянтной терапии при ФП ключевым положением является обязательная оценка клиренса креатинина у каждого больного перед назначением новых антикоагулянтов. На фоне

длительного приема пероральных антикоагулянтов необходим повторный контроль функции почек стандартно 1 раз в год. При возникновении какого-либо интеркуррентного заболевания, способного повлиять на функцию почек, это влияние должно быть сразу оценено по клиренсу креатинина, и при необходимости должна быть изменена доза препарата.

Больной с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом

Другая сложная ситуация – сочетание ФП и сахарного диабета (СД) 2 типа – была рассмотрена в докладе к.м.н. Сергея Валентиновича КАКОРИНА (отделение неотложной кардиологии ГКБ № 4, Москва). СД ассоциирован с серьезными осложнениями, 8 из 10 больных СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от инсульта у этих больных повышена в 2–4 раза. У больных с СД 2 типа острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу встречается в 3,8 раза чаще, чем у больных с нормальным углеводным обменом. Нарушение углеводного обмена выявляется у 43–60% больных с ОНМК по ишемическому типу, а по данным С.В. Какорина – у 79% больных с ОНМК, которые лечились в реанимационном отделении.

СД 2 типа – это независимый фактор риска развития ФП. Частота СД у больных с ФП составляет, по разным источникам, от 13 до 20%. С.В. Какорин отметил, что, по данным литературы и результатам

собственных наблюдений, больные с нарушенным углеводным обменом и СД примерно в два раза чаще имеют ФП. СД 2 типа всегда ассоциирован с ишемической болезнью сердца, а также такими факторами риска ФП, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность. Кроме того, СД 2 типа предрасполагает к более частому развитию тромбоза глубоких вен голени и тромбозам легочной артерии у лежачих больных с инсультом.

С.В. Какорин обратил внимание на то, что у больных СД 2 типа с ФП ишемический инсульт может быть как кардиоэмболическим, так и атеротромботическим, преимущественно связанным с атероматозом сонных артерий. Именно у таких больных антикоагулянтная терапия особенно актуальна. Выбор антикоагулянтной терапии при СД 2 типа в сочетании с ФП проводится по стандартному принципу оценки и сопоставления риска инсульта и риска кровотечений по



К.м.н.
С.В. Какорин

соответствующим шкалам с предпочтительным выбором новых пероральных антикоагулянтов. Учитывая высокий риск инфаркта миокарда у больных СД 2 типа, С.В. Какорин выделил преимущество назначения у этой категории сложных больных ривароксабана (Ксарелто), который не только не хуже варфарина снижает риск инсультов и внемозговых эмболий, но и, по данным метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований, способен достоверно снижать риск развития инфаркта миокарда (отношение шансов 0,82; 95% ДИ 0,72–0,93; $p=0,002$)²², а также риск венозных тромбозов и тромбоэмболий.

Заключение

Правильное и своевременное применение анти тромботической терапии позволяет снизить риск инсультов и внемозговых кардиогенных эмболий у больных

с ФП, а соответственно, снизить летальность и инвалидизацию этих больных.

Современные рекомендации по ведению больных ФП подчеркивают первоочередную зна-

чимось антикоагулянтной терапии и отдают предпочтение применению новых пероральных антикоагулянтов – ривароксабана, дабигатрана и апиксабана, эффективность и безопасность которых доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. ☺

1 РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

г. МОСКВА

5-6 декабря 2013 г.



**Тел.: 8(495) 414-62-70,
8(495) 414-61-18, 8(499) 149-08-51
E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.gipertonik.ru**

ТОРАСЕМИД
Диувер®
Таблетки 5 мг и 10 мг
№20 и №60

ЕЩЁ МНОГОЕ ПРЕДСТОИТ УСПЕТЬ!



- Замедляет развитие фиброза миокарда¹
- Уменьшает сердечно-сосудистую смертность в 2 раза²



ПУСТЬ ВАШЕ СЕРДЦЕ НЕ ПОДВЕДЕТ

TEVA

На информационный ресурс «Информационный центр»
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Решение 170943 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, этаж 1 |
Тел. +7 495 6482234 | Факс +7 495 6482235 | www.teva.ru
Получа компания Teva: ООО «Тева» | ООО «ПТФБРА РУС» |
ООО «ДатексБра РУС» | ТМБ | ПТББ | teva.com

1. Torcaso M, Smith TJ, Haidich A et al. Effects of torasemide on left ventricular function and cardiovascular factors in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2003;67 (5):681-686. 2. Gough J, Dyer I, Kaskasidis A et al. Heart failure: results of the TORIC study. *The European Journal of Heart Failure*. 4 (2002):507-512.

Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Простая и удобная профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском¹
- Защита с первого дня лечения

УДОБСТВО

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Не требует подбора дозы
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете

Более подробная информация на сайтах: www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микро-низированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) отсутствуют, поэтому применение ривароксабана не рекомендуется у данной категории пациентов. **СОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30-15 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина между 30 и 15 мл/мин, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения); – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антиромботические средства). – Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, тахикардия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоточивость десен и ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кратковременный обморок, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 23.04.2013. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*150 Лет Науки Для Лучшей Жизни. **15 мг для пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 49–30 ммоль/л). 1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202
www.bayerhealthcare.ru



150 Years
Science For A Better Life®