

# Что нового можно предложить в кардиологии: догмы, парадигмы и стратегии

В.А. КОЗЛОВСКИЙ<sup>1</sup>; В.П. КУТНЯК<sup>1</sup>; В.И. ШМАЛИЙ<sup>2</sup>, к. мед. н.

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский институт физической культуры и спорта,

<sup>2</sup> Фармацевтическая фирма «ФарКоС»,

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

*Ключевые слова: факторы риска, максимальное употребление кислорода, количественное здоровье, Ритмокор®*

**П**ервичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) предполагает влияние на факторы риска (ФР), выявление групп высокого риска и назначение профилактических вмешательств [1–5, 31, 42]. Однако это сопряжено с необходимостью тщательной оценки данных. Фремингемская шкала менее эффективна, чем нагрузочные (спирометрия) пробы и Европейская шкала сердечно-сосудистого риска (SCORE), которые позволяют оценивать риск смерти от ССЗ даже у асимптомных пациентов [16].

Но значительно более принципиальным вопросом, на наш взгляд, является возможность определять не ФР, а определять и влиять на уровень (количество) здоровья, поскольку болезнь – это следствие, а не причина, и необходимость вмешательства должна обеспечивать комплексность [5, 7, 9, 14, 16].

Фундаментальные и уже классические исследования [24] позволили установить зависимость относительно риска смерти от заболеваний у **практически здоровых лиц** (т.е. у тех, у которых риск по SCORE минимален) в зависимости от уровня максимальной аэробной способности, т.е. показателя максимального потребления кислорода (МПК). В ряде хорошо спланированных исследований проводилось изучение кислородного обеспечения у больных со структурными заболеваниями сердца и ХСН. Во-первых, неожиданным моментом, установленным в Рочестерском эпидемиологическом исследовании, стал факт, что более

43% больных ХСН имеют ФВ ЛЖ > 50%. Аналогичная картина наблюдалась и во Фрамингемском исследовании: 51% больных с ХСН имели ФВ ЛЖ более 50%, и в исследовании ЭПОХА [16]. В то же время данные исследований показывают, что ожидаемая в будущем для Европы и Америки ситуация становится чрезвычайно сложной клинической задачей: доля больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (систолической функцией > 40%) превысит 80% для амбулаторных пациентов, хотя показатель смертности не меняется [16]. Во-вторых, ФВ уступает по значимости МПК. Это согласуется с данными исследования Р. Ponikvowski и соавт., которые установили, что основными **предикторами** смертности являлись: функциональный класс по NYHA ( $p=0,003$ ) и  $VO_{2max}$  ( $p=0,01$ ), также параметры временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, такие как SDNN ( $p=0,004$ ), SDANN ( $p=0,003$ ) и LF ( $p=0,003$ ), а сочетание SDNN менее 100 мс и  $VO_{2max}$  менее 14 мл/мин./кг дало возможность выделить пациентов с наибольшим риском смерти. ФВ ЛЖ ( $p=0,02$ ) в ряду значимости была сопоставима с желудочковыми нарушениями ритма ( $p=0,05$ ) [16].

Таким образом, МПК является практически универсальным показателем в стратификации СС риска и риска смерти от всех причин.

Как критерий можно ориентироваться и на пиковое потребление кислорода ( $VO_2$  и анаэробный порог (АП), обычно составляющий 60–70% от  $VO_{2max}$ ). У стабильных пациентов с ИБС и особенно ХСН пиковое  $VO_2$  и АП – высоковоспроизводимые показатели.

Так как уровень МПК и уровень порогового потребления кислорода ( $PO_2$ ) объективно отражают функциональные возможности организма и уровень здоровья, все мероприятия и медикаментозные воздействия, направленные на их повышение, будут, соответственно, способствовать и повышению уровня здоровья, особенно если эти воздействия будут положительно влиять и на ФР [18]. Именно в этом, по нашему мнению, лежит стратегия снижения социального бремени ССЗ.

Как на практике это можно реализовать? В качестве примера безопасной превентивной стратегии приведем данные о возможности снижения СС смертности при сахарном диабете продуктами и препаратами, содержащими магний. По данным мета-анализа 9 проведенных ранее исследований (25 000 человек), высокое содержание магния в пище снижает риск диабета на 23% [36]. Данные другого мета-анализа (286668 человек и 10000 случаев заболевания) показали, что включение в рацион дополнительного приема препаратов магния способствует снижению риска сахарного диабета [23], который, как известно, является важнейшим предиктором (ФР) смерти от ССЗ. В то же время данные мета-анализа (18000 человек) свидетельствуют не только о снижении риска заболевания, но и об улучшении течения уже существующего диабета – уменьшение инсулинорезистентности и метаболического синдрома [19]. Таким образом, возможность влияния как на предиктор болезни, так и на патогенетический механизм ее развития является стратегической.

В отношении магниевой терапии можно определить его патогенетическую значимость не только при сахарном диабете, но и при артериальной гипертензии (STOP-hypertension DASH) [23], где установлено, что применение магния, а еще в большей

степени, калия, снижает как систолическое, так и диастолическое артериальное давление, причем независимо от уровня калиемии или магниемии [19, 20]. Объяснить эти результаты возможно, если обратиться к молекулярным мишеням, на которые воздействуют эти элементы. В последнее время установлена значимость магничувствительных каналов (Magnesium-Sensitive TRPM6-7-like Channel) в поддержании сосудистого тонуса и мембранной организации кардиомиоцитов [27, 40]. Кроме того, установлено, что внутриклеточное содержание магния мало связано с уровнем магниемии, поскольку васкулярная патология ассоциирована с дефектом в системе генов, кодирующих белок-переносчик [27]. Последние молекулярные исследования установили, что внутриклеточная гипомагниемия (которая, кстати, встречается почти в 50%, по крайней мере, в американском регионе), вызванная дефектом в системе каналов-переносчиков, является стимулом пролиферации фибробластов и ответственна за развитие болезней, **ассоциированных** с возрастом [30].

Как показали результаты последних мета-анализов, это справедливо в отношении уровня С-реактивного белка, холестерина и липопротеидов низкой плотности, прогноза при метаболическом синдроме и сахарном диабете, т.е. магниевая терапия может быть эффективной стратегией модификации факторов риска и безопасного этиологического влияния на них [21–23, 33, 34, 36, 38, 43].

Кроме того, как показало Framingham Heart Study, длительная гипомагниемия коррелирует с высокой частотой возникновения нарушений сердечного ритма (желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибрилляции желудочков), а при оценке результатов PROMISE Study сделано заключение о большей частоте желудочковой экстрасистолии и высокой летальности в группе больных с гипомагниемией при сравнении с группами, в которых отмечалась норма- и гипермагниемия. Еще более неожиданными оказались результаты мета-анализов, посвященных эффективности и безопасности магниевой терапии при фибрилляции предсердий – успешный контроль частоты желудочкового ответа, особенно в сочетании с гликозидной терапией, а также модуляция эффективности препаратов 3 класса (ибутилида и амиодарона) при стратегии восстановления синусового ритма [25, 26, 34].

Данные исследования о значении уровней магниемии и калиемии в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности приведены [20, 27]. Установлено, что в расчете на 10 000 чел./лет смертность от сердечно-сосудистой патологии (прогрессирование СН) в группе пациентов с низким или низко-нормальным уровнем калия и магния достоверно была выше ( $p=0,024$ ), а от всех причин – приближалась к уровню достоверности ( $p=0,06$ ), но не влияла на количество госпитализаций [27].

Все вышеизложенное заставляет произвести переосмысление существующих догм и подчеркивает перспективность нового направления в терапии сердечно-сосудистых заболеваний – применение препаратов с полипотентным влиянием на факторы риска и патогенез болезни.

Остановимся на возможностях препаратов влиять на МПК.

Традиционно существуют так называемые «метаболические препараты» [26, 29], к которым в последнее время с позиций доказательности относят триметазидин и ранолазин [32, 38, 41]. Не останавливаясь на механизме их влияния на МПК, хотелось бы рассмотреть возможность принципиально нового биохимического влияния на энергетический (и как следствие МПК) метаболизм миокарда.

Этим подходом может служить стимуляция реакций пентозного шунта окисления глюкозы, собственно эволюционного механизма регулирования использования кислорода в зависимости от его наличия. Именно пентозный шунт обеспечивает «переключение» реакций между гликолизом и аэробным окислением [8, 29].

В условиях достаточного количества кислорода он не является основным для метаболизма глюкозы, однако в условиях гипоксии пентозофосфатный путь окисления глюкозы является важным поставщиком субстратов для гликолиза, являясь, таким образом, переключателем метаболических путей организма. Реакции пентозофосфатного шунта протекают, не лимитируясь наличием кислорода [8].

Препаратом, который влияет на реакции шунта, является Ритмокор®, содержащий глюконовую кислоту в виде магниевой и калиевой солей. В экспериментальных моделях коронарной недостаточности глюконовая кислота и ее соли восстанавливают нарушенный баланс калия и натрия в миокарде [8, 10], обладают антиишемическим [11] и антиаритмическим действием [10, 12, 15].

При моделировании экспериментальных патологий биохимические эффекты

Ритмокор® реализовались в мембраностабилизирующем, антигипоксическом, антиишемическом и антиаритмическом действиях [10, 15]. Ранее установлена выраженная антиаритмическая эффективность у больных ИБС с экстрасистолической аритмией курсового внутривенного введения Ритмокор®, а также его влияние на толерантность к физической нагрузке [12, 13]. Следует отметить положительное влияние глюконовой кислоты в виде магниевой соли на состояние эндотелиальной функции [39], что во многом определяет эффективность Ритмокор® при терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Важно отметить, что применение глюконовой кислоты в виде солей магния и калия имеет еще ряд неоспоримых преимуществ [10, 13, 15, 28, 39], как по биодоступности, так и по терапевтической эффективности. Возможно, что при этом наблюдается синергичность действия в Ритмокор® глюконовой кислоты и ионов магния и калия, поскольку ионы магния в значительной мере влияют на энергетический потенциал организма, вызывая увеличение МПК. В исследованиях с мечеными изотопами показано, что наибольшая биодоступность составляет именно магния глюконата, превышающая таковую для других форм почти в 2 раза [28].

Таким образом, Ритмокор® сочетает как патогенетический, так и влияющий на ФР механизм влияния.

Результаты клинических исследований Ритмокор® свидетельствуют об эффективности в отношении уменьшения количества желудочковой экстрасистолии [12] а также о влиянии на МПК при изучении переносимости физической нагрузки у пожилых пациентов с ИБС.

Полученные результаты показали, что применение Ритмокор® улучшает показатели толерантности к физической нагрузке и энергообмена у пациентов с ИБС. Так, в группе пациентов, которые принимали Ритмокор® на фоне базисной терапии ИБС, величина пороговой физической нагрузки (в отличие от плацебо) повысилась на  $8,3 \pm 2,6$  Вт ( $p < 0,01$ ). У получавших Ритмокор® больных достоверно изменялся уровень потребления кислорода организмом при выполнении дозированных нагрузок различной интенсивности. Также выявлен рост уровня физической нагрузки, на котором происходило включение анаэробных механизмов образования энергии (ПАНО), на  $6,7 \pm 3,1$  Вт ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение безопасных препаратов полипотентного типа действия, нормализующих естественные механизмы управления биохимического гомеостаза у больных с патологией сердечно-сосудистой системы, является неотъемлемой частью комплексной медикаментозной терапии ИБС.

## Литература

- Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: Медпресс-информ, 2003 – 296 с.
- Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития (основы негэнтропийного онтогенеза). – М.: Наука, 1982. – 270 с.
- Апанасенко Г.Л. Валеология: неизбежность новой стратегии здравоохранения // Укр. Мед. Часопис. – №5. – 2003. – С. 89–92.
- Апанасенко Г.Л., Попова Л.А. Медицинская валеология. – Киев, 1998. – 248 с.
- Астахова А.В., Лепехин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль качества лекарств. – М., «Когито-Центр», 2004.
- Безматерных Л.Э., Куликов В.П. Диагностическая эффективность методов количественной оценки индивидуального здоровья // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, №3. – С. 79–85.
- Гаркави Л.К., Квакина Е.Б. Понятие здоровья с позиции теории неспецифических реакций организма // Валеология. – 1996. – №2. – С. 15–20.
- Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. – М.: Медицина, 1993. – 254 с.
- Дудина Е.А. Аэробные возможности и состояние здоровья: клинико-морфофункциональные параллели // Теория и практика физической культуры. – 2006. – №1. – С. 82.
- Козловський В.О. Взаємодія антиаритмічної, антигіпоксичної та мембранопротекторної дії лікарських засобів // Вісник Вінницького державного університету. – 2003. – №1. – С. 1–2.
- Коркушко О. В., Ішук В. О., Шатило В. Б., Козловський В. О. Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань та метаболічної терапії Ритмокормор на серцево-судинну систему хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку // Biomedical and biosocial anthropology. – 2006. – №7. – С. 60–65.
- Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ішук В.А., Асанов Э.О., Тарасенко О.Б. Эффективность и безопасность Ритмокорра® у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – №3–4. – С. 171–176.
- Коркушко О.В., Ярошенко Ю.Т., Писарук А.В., Шатило В.Б. // Комплексная оценка функционального состояния организма у лиц старших возрастных групп по данным нагрузочного тестирования // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – Т.11, №4. – С. 370–380.
- Либис Р.А., Коц Я.И., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Качество жизни как критерий успешной терапии больных хронической сердечной недостаточностью // Русс. мед. журн. – 1999. – №2. – С. 12.
- Липницький Т.М., Денисюк В.О., Козловський В.О. Вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів при аритміях серця, спричинених активацією процесів перекисного окислення ліпідів // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т.7, №2. – С. 131–133.
- Напалков В. А. Сулимов, Н. М. Сеидов. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания // Лечащий врач. – №4. – 2008. – с. 41–43
- Решетников А.В. Социология медицины (введение в научную дисциплину): Руководство. – М.: Медицина, 2002. – 976 с.
- Сорокин О.Г., Ушаков И.Б., Щербина Н.В. и др. Метод количественной оценки адаптационного состояния организма и возможности практического его использования // Валеология. – 1996. – №2. – С. 38–41.
- Adamopoulos C, Pitt B, Sui X, Love TE, Zannad F, Ahmed A. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study // Int. J. Cardiol. – 2008. – Jul 29.
- Alper AB, Campbell RC, Anker SD, Bakris G, Wahle C, Love TE, Hamm LL, Mujib M, Ahmed A. A propensity-matched study of low serum potassium and mortality in older adults with chronic heart failure // Int. J. Cardiol. – 2008.
- Almozino-Sarafian D, Berman S., Mor A., Shteinshnaider M., Gorelik O., Tzur I., Alon I., Modai D., Cohen N. Magnesium and C-reactive protein in heart failure: an anti-inflammatory effect of magnesium administration? // Eur. J. Nutr. – 2007. – №4. – P. 230–237.
- Ball L.J., Birge S.J. Prevention of brain aging and dementia // Clin. Geriatr. Med. – 2002. – V.18, №3. – P.485–503.
- Barbagallo M., Dominguez L.J., Resnick L.M. Magnesium metabolism in hypertension and type 2 diabetes mellitus. // Am. J. Ther. – 2007. – 4. – P. 375–85.
- Blair S.N., Kohl H.W., Barlow C.E., Paffenbarger R.S. Jr., Gibbons L.W., Macera C.A. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men // JAMA. – 1995. – V. 273, – P. 1093–1098.
- Cagli K., Ozek O., Ergun K., Budak B., Demirtas E., Birincioglu C.L., Pac M. Effect of low-dose amiodarone and magnesium combination on atrial fibrillation after coronary artery surgery. J. Card. Surg. 2006; 5; 458–64.
- Cargnoni A, Pasini E, Ceconi C et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // Eur. Heart J. Supplements. – 1999. – 1. – P. 40–48.
- Chubanov V, Schlingmann KP, Waring J, Heinzinger J, Kaske S, Waldegger S, Schnitzler MM, Gudermann T. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia due to a missense mutation in the putative pore-forming region of TRPM6. J. Biol. Chem. – 2007, Mar 9. – 282 (10). – 7656–67. Epub 2006 Dec 29.
- Coudray C., Ramebeau M., Feillet-Coudray C., Gueux E., Tressol J.C., Mazur A., Rayssiguier Y. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. Magnes Res. – 2005. – 4. – P. 215–23.
- Diaz R, Paolasso E, Piegas L et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial // Circulation. 1998, 98: 2227–2234.
- David W. Killilea, Bruce N. Ames Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts PNAS. – 105. – 5768–5773.
- Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases in Elderly People: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1995 (Technical Report Series, No. 853).
- Fantini E., Athias P., Demaison L., Grynberg A. Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat // Fundam Clin Pharmacol. – 1997. – 11(5). – 427–39.
- Hirano T. Metabolic syndrome and small dense LDL-cholesterol. Rinsho Byori. 2007. – 5. – 434–8.
- Ho K.M., Sheridan D.J., Paterson T. Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a meta-analysis. Heart. – 2007. – 11. – 1433–40.
- Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related Morbidity and Mortality: A Cost-of-Illness Model. Archives of Internal Medicine. October 1995. – 155. – 1949–1956.
- Larsson S.C., Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. J. Intern. Med. – 2007. – 2. – 2008–14.
- Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. – 1998, Apr 15. – 279 (15). – 1200–1205.
- Lopaschuk G, Belke D, Gamble J et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. Biochim. Biophys. Acta. – 1994. – 1213. – 263–276.
- Mak I.T., Komarov A.M., Kramer J.H., Weglicki W.B. Protective mechanisms of Mg-gluconate against oxidative endothelial cytotoxicity. Cell Mol. Biol. – 2000. – 46 (8). – 1337–44.
- Macianskiene R, Gwanyanya A, Verecke J, Mubagwa K. Cell Physiol Biochem. – 2008. – 22 (1–4). – 109–118.
- McComack J, Barr R, Wolff A et al. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic and reper-fused ischemic rat hearts. Circulation. – 1996. – 93. – 135–142.
- McGuire D. K., B. D. Levine B.D., J. W. Williamson J.W., P. G. Snell P.G., C. G. Blomqvist C.G., B. Saltin B., J. H. Mitchell J.H. A 30-Year Follow-Up of the Dallas Bed Rest and Training Study: I. Effect of Age on the Cardiovascular Response to Exercise // Circulation. – 2001. – V.104, №12. – P.1350 – 1357.
- Pokan R., Hofmann P., von Duvillard S.P., Smeal G., Wonisch M., Lettner K., Schmid P., Shechter M., Silver B., Bachl N. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. Br. J. Sports Med. – 2006. – 10. – 882.

## Резюме

### Що можна запропонувати у кардіології: догми, парадигми і стратегії

В.А. Козловський, В.П. Кутняк, В.І. Шмалій

У статті «Що можна запропонувати у кардіології: догми, парадигми і стратегії» наводиться огляд літературних джерел, що свідчать про необхідність альтернативного впливу не тільки на фактори ризику серцево-судинних захворювань, але і на показник кількісного визначення рівня здоров'я, і необхідності застосування препаратів поліпотентної дії, яким є Ритмокорм®.

**Ключові слова:** фактори ризику, максимальне споживання кисню, кількість здоров'я, Ритмокорм®

## Summary

### That new it is possible to offer in cardiology: dogmas, paradigms and strategies

V.A. Kozlovsky, V.P. Kutnyak, V.I. Schmahl

In the article «That new it is possible to offer in cardiology: dogmas, paradigms and strategies» the review of literary sources, testifying to the necessity of alternative influence not only on the predictors of heart diseases is conducted. But also on the index of quantitative determination of health and to the necessity of application of drugs of polypotent action wick as Rhythmkor®.

**Keywords:** predictors, maximal consumption of oxygen, amount of health, Rhythmkor®