



ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ



- Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування
О.І. Мітченко, М.І. Лутай 6

АКТУАЛЬНО



- Современные принципы лечения
сердечно-сосудистой патологии
при метаболическом синдроме
А.Г. Обрезан, А.Н. Загородский 18
- Можливості хірургічної корекції метаболічного
синдрому у хворих із ожирінням
А.С. Лаврик, О.С. Тивончук, О.П. Дмитренко, О.А. Лаврик 30

ЛЕКЦІЯ



- Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний
механізм розвитку метаболічного синдрому
В.І. Паньків 24
- Патофизиологические аспекты
метаболического синдрома
Г.В. Порядин, Л.Н. Осолок 61

ПРАКТИКУМ



- Артериальная гипертензия у пациентов
с метаболическим синдромом
Е.Г. Купчинская 38
- Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда:
что надо знать практикующему врачу
И.С. Явелов 65

ОГЛЯД



- Кокрановский обзор клинических исследований:
экстракт семян конского каштана при лечении
хронической венозной недостаточности. 47
- Медикаментозная коррекция ожирения
И.И. Князькова 50

«Острые и неотложные состояния в практике врача»

*Научно-практический
журнал для хирургов,
анестезиологов,
реаниматологов,
травматологов,
неврологов,
ревматологов,
врачей общей практики*



Подписной индекс 95403
Тел.: (044) 391-31-40
www.emergency.health-ua.com

Засновник
Ігор Іванченко

Керівник проекту
Тетяна Артюніна

Видавець
ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»

Генеральний директор
Тетяна Артюніна

Медичний консультант
Валерій Кідонь

Шеф-редактор
Євгеній Нагорний
topjsn@gmail.com

Відповідальний секретар
Наталія Сахно

Медичний редактор
Ірина Кабардінова

Літературний редактор/коректор
Світлана Кабанова

Дизайн/верстка
Олексій Адулов

Директор з маркетингу і реклами
Галина Солом'яна
Solomyanaya@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження
(044) 391-31-40
Алла Калугіна
parubec@id-zu.com

Регістраційне свідоцтво
КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

Підписано до друку 09.07.2012 р.
Друкарня — ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим».
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3
Передплатний індекс — 94976

Тираж 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Статті та макети з позначкою *** публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Захищено авторським правом.

Адреса редакції:
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А,
2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Беловол Александр Николаевич

Член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, кафедра внутрішньої медицини №1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету (г. Харків)

Денисюк Віталій Іванович

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Дзяк Георгій Вікторович

Академик НАМН України, д.мед.н., професор, ректор Днепропетровської державної медичної академії (г. Дніпропетровськ)

Долженко Марина Николаевна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Зербино Дмитрій Деонисович

Д.мед.н., академик НАМН України і Української екологічної академії наук, директор інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (г. Львів)

Кобалава Жанна Давидовна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх захворювань і клінічної фармакології Російського університету дружби народів (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії (г. Львів)

Маньковский Борис Никитович

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Митченко Елена Ивановна

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпідемій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Мищенко Тамара Сергеевна

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

Московко Сергей Петрович

Д.мед.н., завідувач кафедри нервових захворювань Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Никульников Павел Иванович

Д.мед.н., завідувач відділом хірургії судин Інституту хірургії і трансплантології НАМН України (г. Київ)

Паньків Владимир Іванович

Д.мед.н., професор, завідувач відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України (г. Київ)

Пархоменко Александр Николаевич

Д.мед.н., професор, завідувач відділенням реанімації і інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Сиренко Юрий Николаевич

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Трощко Николай Дмитриевич

Член-корреспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор Інституту ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комиссаренко (г. Київ)

Фонякин Андрей Викторович

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Науково-дослідницького інституту неврології РАМН (г. Москва)

Яворская Валентина Алексеевна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології і нейрохірургії Харківської медичної академії послідипломного освіти (г. Харків)

Дорогие коллеги!

У вас в руках номер журнала, посвященный метаболическому синдрому. Мы подготовили этот выпуск, чтобы поделиться интересной и полезной информацией собственных исследований и наработок с врачами, которые хотя бы раз за свою практику сталкивались с проблемой лечения пациентов с метаболическим синдромом.

Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с ожирением и сахарным диабетом за последнее время становятся все более распространенной, актуальной и мультидисциплинарной проблемой. Такое неблагоприятное прогрессирование связано с существенным изменением активного образа жизни, неправильным питанием и неуклонным увеличением стрессовых нагрузок, что в свою очередь приводят к повышению артериального давления, развитию дислипидемий, сахарного диабета и ожирения. Сочетание этих патологий и обобщено термином «метаболический синдром», ключевым механизмом патогенеза которого является инсулинорезистентность.

Основная идея создания данного номера, как и всей концепции метаболического синдрома, — это выделение особой популяции лиц с высоким кардиоваскулярным риском; систематизация общих профилактических и лечебных мероприятий, включающих изменение образа жизни и питания в сочетании с необходимой медикаментозной терапией; профилактика таких серьезных осложнений, как сахарный диабет, атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт, которые значительно повышают показатели смертности в данной популяции.

Вы можете ознакомиться с новейшими практическими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению пациентов с дислипидемиями, изданными Ассоциацией кардиологов Украины (автор и модератор — Е.И. Митченко) и утвержденными на XII Национальном конгрессе кардиологов Украины. В данном руководстве описаны общее состояние проблемы, факторы риска, диагностический алгоритм, цели терапии и основные группы лекарственных средств, а также лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях.

Искренне надеюсь, что этот номер будет интересным и полезным для каждого врача и его практической деятельности!

*С уважением Елена Ивановна Митченко,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела дислипидемий Национального научного
центра «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины*





Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування*

Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України

Вступ

Стан проблеми

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати чільне місце в структурі смертності громадян України (65,2%). У переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклероз і атеротромбоз кровоносних судин, зумовлюючи в 67,5% розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС), а в 21,8% — цереброваскулярних захворювань. В Україні протягом 2009 р. тільки за зверненням до лікаря зареєстровано понад 8,6 млн пацієнтів з ІХС, з яких особи зі стенокардією становили близько 36%.

Етіологія виникнення всіх ССЗ, основними клінічними проявами яких є ІХС, ішемічний інсульт і захворювання периферичних судин, — мультифакторна. Ряд чинників ризику, що пов'язані зі способом життя, такі як тютюнопаління, недостатня фізична активність, нераціональне харчування, ожиріння, поряд з іншими, що нерідко є наслідком попередніх, — артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та дисліпідемією, можуть бути модифіковані. Поряд з цим існують фактори ризику, такі як вік, чоловіча стать та спадковість, які не змінюються. Адекватне виявлення та усунення модифікованих факторів ризику з урахуванням тих, що не змінюються, стратифікація ризику та індивідуалізація терапії поряд із визначенням віддаленого прогнозу конкретного пацієнта суттєво поліпшить ефективність усіх заходів лікувально-профілактичної роботи в державі.

Цей проект рекомендацій Асоціації кардіологів України (АКУ) з діагностики, профілактики та лікування дисліпідемій як важливої та невід'ємної частини профілактики ССЗ є третьою редакцією АКУ, що пропонується замість опублікованих у 2004 і 2007 рр. та відповідає запропонованому в 2011 р. консенсусу Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з атеросклерозу, присвяченому дисліпідеміям.

*Затверджено на XII Національному конгресі кардіологів України.

У цій редакції використані широковживані класи рекомендацій і рівні доказовості для оцінки терапевтичних підходів, що стали вже традиційними для більшості подібних методичних посібників. (табл. 1–2).

Визначення дисліпідемій

Дисліпідеміями слід вважати порушення функції та/або складу ліпідів та ліпопротеїнів крові, що можуть бути наслідком багатьох причин і здатні самостійно

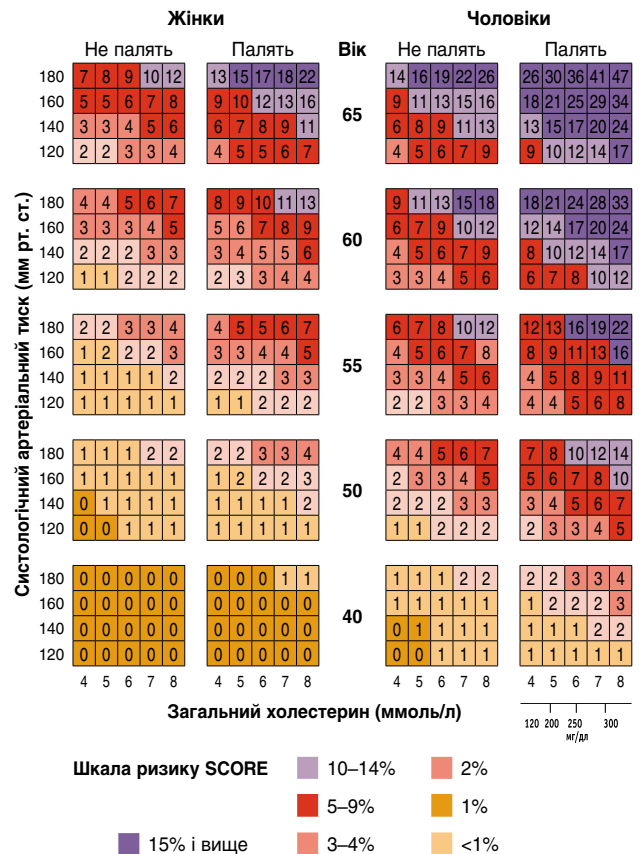


Рис. 1. 10-річний ризик фатальних ССЗ в європейських регіонах високого ризику з урахуванням статі, віку, систолічного АТ, рівня загального ХС і тютюнопаління

Примітки: щоб обчислити загальний ССР (фатальних + нефатальних) ССЗ, результат необхідно помножити на 3 у чоловіків та на 4 у жінок; діаграма використовується лише для пацієнтів без явних ССЗ, ЦД, ХЗН або значного підвищення рівня тільки одного фактора ризику



Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас рекомендацій	Визначення	Пропозиція щодо застосування
I	Наявні докази і/або досягнута загальна думка експертів щодо переваги, корисності та ефективності методу лікування або процедури	Рекомендовано/показано
II	Наявні суперечливі дані досліджень і/або різні думки експертів щодо корисності й ефективності методу лікування або процедури	
IIa	Дані досліджень і думки експертів схиляються у бік корисності й ефективності методу лікування або процедури	Слід застосовувати
IIb	Корисність та ефективність методу лікування або процедури меншою мірою підтверджені даними досліджень або думками експертів	Слід застосовувати
III	Згідно з наявними даними і загальною думкою експертів, метод лікування або процедура не є корисними й ефективними, а в окремих випадках є шкідливими	Не рекомендовано

або у поєднанні з іншими факторами ризику спричиняти маніфестацію атеросклеротичного процесу. Насамперед слід враховувати підвищення загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тому що саме з цими порушеннями пов'язане підвищення серцево-судинного ризику (ССР). Їх корекція можлива за рахунок модифікації способу життя і застосування терапії.

Поряд із цими порушеннями найбільше значення має так звана **атерогенна ліпідна тріада**, що характеризується підвищенням рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і пов'язаним із цим підвищенням рівня ТГ і «маленьких щільних часточок» ХС ЛПНЩ та зниженням рівня ХС ЛПВЩ.

Дисліпідемії можуть бути наслідком як генетичних порушень (первинні дисліпідемії), так/або супутніх захворювань (вторинні дисліпідемії).

Загальний кардіоваскулярний ризик

Визначення загального кардіоваскулярного ризику

Кардіоваскулярним ризиком слід вважати індивідуальний ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних подій протягом певного часу.

Принципи оцінки ризику можуть бути визначені таким чином:

1) пацієнти із встановленими ССЗ; ЦД 2-го типу; ЦД 1-го типу з мікроальбумінурією; з дуже високими проявами тільки одного фактора ризику (загальний ХС > 8 ммоль/л (320 мг/дл);

Таблиця 2. Рівні доказовості

Рівень доказовості	Визначення
A	Дані ґрунтуються на результатах чисельних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізу
B	Дані ґрунтуються на результатах одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
C	Наявна спільна думка експертів і/або результати невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів

Формули перерахунку:

Загальний ХС, ЛПНЩ і ЛПВЩ у ммоль/л × 38,7 = мг/дл

ТГ у ммоль/л × 88,6 = мг/дл

ХС ЛПНЩ > 6 ммоль/л (240 мг/дл); артеріальний тиск (АТ) >180/110 мм рт. ст.); хронічним захворюванням нирок (ХЗН) класифікуються як пацієнти з високим та дуже високим рівнем кардіоваскулярного ризику і потребують активної модифікації всіх факторів ризику;

2) для всіх інших пацієнтів слід використовувати таблицю SCORE (рис. 1) з метою оцінки загального кардіоваскулярного ризику, оскільки дуже багато хворих мають комбінацію факторів ризику, що може призвести до несподівано високого рівня ризику, який негайно треба модифікувати. Індивідуальний 10-річний ризик серцево-судинної смертності визначається за таблицями SCORE відповідно до статі пацієнта, статусу курця, віку, АТ та рівня загального ХС (див. рис. 1). Треба усвідомлювати, що наявність додаткових факторів підвищує рівень ССР. Він може бути вищим за визначений за допомогою SCORE:

- у соціально незахищених верств населення;
- у малорухливих пацієнтів із центральним типом ожиріння, що підвищує дію багатьох факторів ризику;
- у пацієнтів із ЦД, ССР, у яких втричі вищий серед чоловіків і в 5 разів серед жінок, ніж визначений за SCORE.

У виданих у 2011 р. спільних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з атеросклерозу, присвячених дисліпідеміям, для визначення індивідуального ССР у цього контингенту пацієнтів запропоновано чотири варіанти таблиці SCORE залежно від рівня ХС ЛПВЩ — 0,8; 1,0; 1,4 і 1,8 ммоль/л.

Рівні ризику

Оцінка загального ССР відповідає усвідомленню серцево-судинного континууму. Визначення індивідуального ССР необхідно для проведення всього комплексу діагностичних і лікувальних заходів з метою:

- підвищення інформованості про можливий ССР та його безпеку;



- запобігання подальшому зростанню загального ССР;
- сприяння заходам первинної профілактики.
Ризик також може бути підвищеним:
- в асимптомних пацієнтів із доклінічними проявами атеросклерозу, наприклад наявністю бляшок або потовщенням комплексу інтима-медіа (КІМ) загальних сонних артерій при ультразвуковому дослідженні (УЗД);
- у хворих із порушеннями функції нирок;
- у пацієнтів із наявністю в сімейному анамнезі випадків раннього виникнення великих серцево-судинних подій, що підвищує ризик в 1,7 раза у жінок та в 2 рази у чоловіків;
- на фоні низького рівня ХС ЛПВЩ та гіпертригліцеридемії (що було враховано при розробці таблиць SCORE у 2011 р.).

І навпаки, ССР може бути нижчим у пацієнтів із дуже високим рівнем ХС ЛПВЩ або випадками довголіття в сімейному анамнезі.

З огляду на ці міркування, можна запропонувати такі рівні загального ССР:

1. **Дуже високий ризик** встановлюється у пацієнтів, що мають:

- документовані ССЗ за даними інвазивного або неінвазивного тестування (наприклад коронарної ангіографії, ядерного магнітного резонансу, реєстрації атеросклеротичної бляшки за даними УЗД загальних сонних артерій), інфаркт міокарда в анамнезі, наявність коронарної реваскуляризації (черезшкірне коронарне втручання, аортокоро-

нарне шунтування) та інші артеріальні реваскуляризації, ішемічний інсульт, захворювання периферичних артерій (ЗПА);

- ЦД 2-го типу, ЦД 1-го типу з наявністю ураження органа-мішені (наприклад мікроальбумінурія);
- помірне та тяжке ХЗН (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²);
- розрахований за допомогою таблиць на 10 років ризик SCORE > 10%.

2. **Високий ризик** встановлюється у пацієнтів, що мають:

- значне підвищення тільки одного фактора ризику (загальний ХС > 8 ммоль/л (320 мг/дл); ХС ЛПНЩ > 6 ммоль/л (240 мг/дл); АТ > 180/110 мм рт. ст.), сімейні дисліпідемії, тяжка АГ;
- розрахований за допомогою таблиць на 10 років ризик SCORE вищий чи дорівнює 5% і нижчий 10% (5% ≤ SCORE < 10%).

3. **Помірний ризик** встановлюється у пацієнтів, які мають розрахований за допомогою таблиць на 10 років ризик SCORE вищий чи дорівнює 1% і нижчий 5% (1% ≤ SCORE < 5%). Багато осіб середнього віку належать до цієї категорії ризику. Цей ризик у подальшому змінюється з урахуванням раннього виникнення ССЗ у сімейному анамнезі, абдомінального ожиріння, фізичної активності, рівнів ХС ЛПВЩ, ТГ, С-реактивного білка, ліпопротеїну(а) (Лп(а)), фібриногену, гомоцистеїну, аполіпопротеїну (Апо) В і соціального класу.

4. **Низький ризик** встановлюється у пацієнтів, які мають розрахований на 10 років ризик SCORE менше 1% (SCORE < 1%).

Таблиця 3. Стратегія лікування залежно від ССР і рівнів ХС ЛПНЩ

Загальний ССР (SCORE), %	Рівень ХС ЛПНЩ				
	< 70 мг/дл < 1,8 ммоль/л	70–100 мг/дл 1,8–2,5 ммоль/л	100–155 мг/дл 2,5–4,0 ммоль/л	155–190 мг/дл 4,0–4,9 ммоль/л	> 190 мг/дл > 4,9 ммоль/л
> 1	Не потребує втручання	Не потребує втручання	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя, при неефективності слід застосувати лікарські препарати
Клас ^а /рівень ^б	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
Від ≥ 1 до < 5	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя, при неефективності слід застосувати лікарські препарати	Зміна способу життя, при неефективності слід застосувати лікарські препарати	Зміна способу життя, при неефективності слід застосувати лікарські препарати
Клас ^а /рівень ^б	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
Від ≥ 5 до < 10 або високий ризик	Зміна способу життя, застосування лікарських засобів	Зміна способу життя, застосування лікарських засобів	Зміна способу життя і негайне застосування лікарських засобів	Зміна способу життя і негайне застосування лікарських засобів	Зміна способу життя і негайне застосування лікарських засобів
Клас ^а /рівень ^б	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 або дуже високий ризик	Зміна способу життя, застосування лікарських засобів	Зміна способу життя і негайне застосування лікарських засобів	Зміна способу життя і негайне застосування лікарських засобів	Зміна способу життя і негайне застосування лікарських засобів	Зміна способу життя і негайне застосування лікарських засобів
Клас ^а /рівень ^б	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примітки: тут і далі клас^а — клас рекомендацій; рівень^б — рівень доказовості.



У подальшому стратегія втручання визначається згідно з таблицею 3 залежно від загального ССР і рівнів ХС ЛПНЩ.

Оцінка лабораторних характеристик ліпідів і ліпопротеїнів крові

Для цих аналізів використовуються стандартизовані, комерційно доступні методи. Можуть широко застосовуватися експрес-методи з використанням тест-смужок для визначення рівня загального ХС та інших ліпідів і ліпопротеїнів плазми крові.

Найчастіше лабораторним шляхом визначаються тільки три складових ліпідного спектра, а саме: ХС, ТГ і ХС ЛПВЩ. Прогностично значущий ХС ЛПНЩ у цій ситуації обчислюють за формулою Friedewald*:

- у ммоль/л:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ});$$

- у мг/дл:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,2 \times \text{ТГ}).$$

Примітки: * — обчислення дійсно тільки, якщо концентрація ТГ < 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Помилка у визначенні ХС ЛПВЩ або ТГ у пацієнтів, що порушили дієтичні рекомендації перед здачею крові, неухильно може спричинити помилку в обчисленні найбільш прогностично значущого ХС ЛПНЩ!

ХС не-ЛПВЩ розраховується методом простого вирахування ХС ЛПВЩ із загального ХС та, на відміну від ХС ЛПНЩ, не вимагає, щоб ТГ були менше ніж 5 ммоль/л. Для оцінки ССР треба розглядати ХС не-ЛПВЩ < 4 ммоль/л (150 мг/дл) як цільовий рівень терапії.

Рекомендації щодо визначення ліпідного профілю з метою оцінки загального ССР

Визначення ліпідного профілю показано особам із:

- ЦД 2-го типу (I, C);
- встановленою ІХС (I, C);
- АГ (I, C);
- курцям (I, C);
- індексом маси тіла > 30 кг/м² або окружністю талії > 94 см для чоловіків і > 80 см для жінок (I, C);
- з ранніми ССЗ у сімейному анамнезі (I, C);
- хронічним запальним захворюванням (I, C);
- ХЗН (I, C);
- сімейною дисліпідемією (I, C).

Визначення ліпідного профілю може бути застосоване у чоловіків віком старше 40 років і у жінок віком старше 50 років (IIa, C).

Рекомендації щодо визначення ліпідів з метою скринінгу ризику ССЗ

- Визначення загального ХС рекомендоване для оцінки ССР за допомогою шкали SCORE (I, C)
- Визначення ХС ЛПНЩ рекомендоване використовувати при первинному аналізі ліпідів для скринінгу та оцінки ризику (I, C)

- Визначення ТГ дає додаткову інформацію щодо ризику і їх визначення показане для його оцінки (I, C)
- Зниження рівня ХС ЛПВЩ є потужним фактором ризику і їх оцінка рекомендована для визначення ризику (I, C)
- Підвищені рівні ХС не-ЛПВЩ варто розглядати як альтернативний маркер ризику, особливо при комбінованій дисліпідемії, ЦД, метаболічному синдромі (МС) чи ХЗН (IIa, C)
- Визначення Лп(а) варто рекомендувати в певних випадках при високому ризику і в осіб із ранніми ССЗ у сімейному анамнезі (IIa, C)
- Визначення апоВ варто розглядати як альтернативний маркер ризику, особливо при комбінованій дисліпідемії, ЦД, МС чи ХЗН (IIa, C)
- Співвідношення апоВ/апоА1 поєднує в собі інформацію щодо ризику і може бути рекомендоване для альтернативного скринінгу ризику (IIb, C)
- Співвідношення ХС не-ЛПВЩ/ХС ЛПВЩ може бути рекомендоване для альтернативного скринінгу ризику (IIb, C)

Рекомендації щодо визначення ліпідів з метою характеристики дисліпідемії до початку лікування

- Визначення ХС ЛПНЩ рекомендовано використовувати при первинному аналізі ліпідів (I, C)
- Визначення ТГ дає додаткову інформацію щодо ризику та рекомендоване для діагностики і вибору тактики лікування (I, C)
- Визначення ХС ЛПВЩ рекомендоване до початку лікування (I, C)
- Визначення ХС не-ЛПВЩ варто рекомендувати для подальшої оцінки комбінованої дисліпідемії та дисліпідемії при ЦД, МС чи ХЗН (IIa, C)
- Визначення апоВ варто рекомендувати для подальшої характеристики комбінованої дисліпідемії та дисліпідемії при ЦД, МС чи ХЗН (IIa, C)
- Визначення Лп(а) варто рекомендувати в певних випадках при високому ризику і в осіб із ранніми ССЗ у сімейному анамнезі (IIa, C)
- Загальний ХС можна визначати, але, як правило, цього недостатньо для характеристики дисліпідемії до початку лікування (IIb, C)

Рекомендації щодо визначення ліпідів як цільового показника в профілактиці ССЗ

- Рівень ХС ЛПНЩ рекомендовано використовувати як цільовий показник лікування (I, A)
- Рівень загального ХС слід використовувати як цільовий показник лікування, якщо інші аналізи недоступні (IIa, A)
- Рівень ТГ необхідно визначати протягом лікування дисліпідемії з високим рівнем ТГ (IIa, B)
- Рівень ХС не-ЛПВЩ слід розглядати як вторинний цільовий показник при комбінованій дисліпідемії, ЦД, МС чи ХЗН (IIa, B)
- Рівень апоВ слід розглядати як вторинний цільовий показник лікування (IIa, B)



- Рівень ХС ЛПВЩ не рекомендовано використовувати як цільовий показник лікування (III C)
- Співвідношення ХС не-ЛПВЩ/ХС ЛПВЩ та apoB/apoA1 не рекомендовано використовувати як цільовий показник лікування (II C)

Цільові рівні лікування

Цільові рівні при лікуванні дисліпідемій у першу чергу базуються на результатах клінічних досліджень. Останнім часом в усіх дослідженнях щодо зниження рівня ліпідів використовують рівень ХС ЛПНЩ як індикатор відповіді на терапію. Тому саме він залишається первинною метою у більшості стратегій лікування дисліпідемій.

При неможливості визначення ХС ЛПНЩ слід використовувати такі цільові рівні загального ХС згідно з Європейськими рекомендаціями (2007): < 5 ммоль/л для загальної популяції; < 4,5 ммоль/л для пацієнтів із високим ризиком і < 4,0 ммоль/л для пацієнтів із дуже високим ризиком.

Рекомендації щодо цільових рівнів ХС ЛПНЩ

- У пацієнтів із дуже високим ССР (встановлене ССЗ, ЦД 2-го та 1-го типу з ураженням органів-мішеней, помірно або тяжке ХЗН чи ризик за шкалою SCORE > 10%) цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) і/або > 50% зниження, якщо досягнути цільових рівнів не вдалося (I, A)
- У пацієнтів із високим ССР (значне підвищення одного фактора ризику, ризик за шкалою SCORE становить > 5%–< 10%) необхідно досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл) (IIa, A)
- У пацієнтів із помірним ССР (ризик за шкалою SCORE становить > 1%–< 5%) варто досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л (< 115 мг/дл) (IIa, C)

Модифікація способу життя для покращення ліпідного профілю плазми крові

Більшість доказів зв'язку харчування з ССЗ базуються на дослідженні впливу дієтичних змін на рівень ліпідів. Цей факт є достовірним, однак виявлено, що дієта може впливати на атерогенез, прямо чи через традиційні фактори ризику, такі як рівень ліпідів, глюкози та АТ. Вплив зміни способу життя та дієтичного харчування на ліпопротеїни узагальнений і представлений у таблиці 4.

Контроль маси тіла є однією з основних проблем сучасного суспільства. Помірне зменшення маси тіла і регулярні фізичні навантаження середньої інтенсивності дуже ефективні для профілактики ЦД 2-го типу, зменшують усі метаболічні порушення та фактори ССР, пов'язані з інсулінорезистентністю, часто асоційовані з абдомінальним ожирінням. Абдомінальне ожиріння визначається, якщо окружність талії

Таблиця 4. Вплив модифікації способу життя на рівні ліпідів

Зміни способу життя	Ефективність впливу	Рівень доказовості
<i>Зміни способу життя, спрямовані на зниження рівнів ХС і ХС ЛПНЩ</i>		
Зменшення кількості насичених жирів у дієті	+++	A
Зменшення кількості трансжирів у дієті	+++	A
Збільшення кількості волокон у дієті	++	A
Зменшення кількості ХС у дієті	++	B
Споживання їжі, збагаченої фітостеролами	+++	A
Зменшення маси тіла	+	B
Додавання до раціону соєвих протеїнів	+	B
Підвищення звичайної фізичної активності	+	A
Споживання червоного ферментованого рису	+	B
Споживання полікосанолу	–	B
<i>Зміни способу життя, направлені на зниження рівня ТГ</i>		
Зменшення маси тіла	+++	A
Обмеження вживання алкоголю	+++	A
Обмеження споживання моно- та дисахаридів	+++	A
Підвищення звичайної фізичної активності	++	A
Зменшення загальної кількості вуглеводів у раціоні	++	A
Споживання продуктів, які містять омега-3 поліненасичені жири	++	A
Заміна насичених жирів на моно- або поліненасичені	+	B
<i>Зміни способу життя, направлені на підвищення рівня ХС ЛПВЩ</i>		
Зменшення кількості трансжирів у дієті	+++	A
Підвищення звичайної фізичної активності	+++	A
Зменшення маси тіла	++	A
Зменшення загальної кількості вуглеводів у раціоні та заміна їх ненасиченими жирами	++	A
Вживання алкоголю в обмеженій кількості	++	B
Серед їжі, багатій на вуглеводи, надання переваги тій, що має низький глікемічний індекс і високий вміст волокон	+	C
Відмова від тютюнопаління	+	B
Обмеження споживання моно- та дисахаридів	+	C

Примітки: +++ — загальна згода щодо ефективності впливу на рівень ліпідів; ++ — менша ефективність впливу на рівень ліпідів, сила доказів/поглядів на користь ефективності; + — суперечливі дані щодо ефективності впливу на рівень ліпідів, ефективність є менш визначеною за даними доказів/поглядів.



Таблиця 5. Дієтичні рекомендації щодо зниження рівня ХС і ХС ЛПНЩ

Продукти харчування	Віддавати перевагу	Вживати помірно	Обмежити вживання
Злаки	Цільні зерна	Хліб, рис і макаронні вироби, печиво, кукурудзяні пластівці	Тістечка, кекси, пироги, круасани
Овочі	Свіжі та варені		Приготовані в маслі або вершках
Бобові	Усі (включаючи сою і соєвий білок)		
Фрукти	Свіжі чи заморожені фрукти	Сушені фрукти, желе, варення, консервовані фрукти, шербет, фруктове морозиво	
Солодощі	Некалорійні солодощі	Сахароза, мед, фруктоза, глюкоза, шоколад, цукерки	Торти, морозиво
М'ясо і риба	Пісне м'ясо, жирна риба, птиця без шкірки	Пісні шматки яловичини, баранини, свинини або телятини, морепродукти, молюски	Сосиски, саямі, бекон, реберця, хот-доги, м'ясні субпродукти
Молочні продукти та яйця	Знежирене молоко, йогурти і білок яєць	Молоко, сири та інші молочні продукти низької жирності	Звичайний сир, вершки, яєчний жовток, цільне молоко незбиране, йогурти
Соуси і приправи	Оцет, кетчуп, гірчиця, соуси без жиру	Овочева олія, легкі маргарини, салатні соуси, майонез	Масло, важкі маргарини, пальмова і кокосова олія, смалець, соуси з яєчного жовтка
Горіхи/насіння		Усі	Кокос
Кулінарна обробка	Гриль, варити, на пару	Запекати	Смажити

становить у чоловіків > 94 см і > 80 см у жінок. Фізична активність повинна підтримуватися, метою є регулярні, щоденні фізичні вправи, тривалістю не менше ніж 30 хв/день.

Усі пацієнти мають бути проінформовані щодо корекції способу життя, що приводить до зниження ССР. Пацієнти з високим ризиком, зокрема особи з дисліпідеміями, по можливості, повинні отримати дієтичні рекомендації (табл. 5). Передові інноваційні стратегії дієтичного харчування сприяють нормалізації ліпідного профілю; вони базуються як на заміні деяких «ризикованих» компонентів їжі, так і на підтриманні вживання цільової «здорової» дієти; це так звані нутрієнти, що використовуються як альтернатива або додатково до ліпідознижувальної терапії. Обґрунтування призначення дієтичних продуктів при погіршенні здоров'я мають базуватися на результатах клінічних досліджень, що відповідають запропонованим потребам. Загалом даних щодо дієтичного харчування на сьогодні не достатньо. Суттєвим недоліком є відсутність довготривалих клінічних досліджень, що відображалося б на зміні ліпідного профілю і ССР.

Узагальнення щодо способу життя та вибору корисних продуктів для зменшення загального ССР

- У дієтичних рекомендаціях слід враховувати місцеву кухню; в будь-якому випадку необхідно заохочувати до споживання інших корисних страв
- Необхідно споживати різноманітні продукти. Калорійність їжі необхідно підбирати з урахуванням профілактики надмірної маси тіла та ожиріння
- Слід заохочувати до споживання фруктів, овочів, бобових, горіхів, цільнозернових злаків і хліба, риби (особливо жирної)

- Насичені жири необхідно замінити продуктами з мононенасиченими і поліненасиченими жирами рослинного походження з метою досягти < 35% добової калорійності за рахунок споживання жирів, у тому числі < 7% за рахунок насичених жирів і < 1% — трансжирів, а споживання продуктів харчування, що містять ХС, не має перевищувати 300 мг/добу
- Споживання солі необхідно зменшити до 5 г/добу, не використовувати настільну солонку та обмежувати використання солі під час приготування їжі, віддавати перевагу свіжим чи замороженим несоленим продуктам; багато готової їжі та напівфабрикати, включаючи хліб, містять багато солі
- Необхідно обмежити вживання алкоголю до помірного (< 10–20 г/добу для жінок та < 20–30 г/добу для чоловіків), а пацієнтам із гіпертригліцеридемією необхідно утриматися від алкоголю взагалі
- Необхідно обмежити вживання напоїв (безалкогольних напоїв) і продуктів із додаванням цукру, особливо пацієнтам із гіпертригліцеридемією
- Слід заохочувати до фізичної активності, поставивши за мету виконувати регулярні щоденні навантаження щонайменше по 30 хв/день
- Необхідно уникати активного і пасивного тютюнопаління

Препарати для лікування гіперхолестеринемії

Вторинна дисліпідемія може мати різні причини; можливість вторинної гіперхолестеринемії (ГХЕ) повинна бути врахована перед початком лікування.

Статини значною мірою знижують рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ, а також серцево-судинну



захворюваність і смертність при проведенні первинної та вторинної профілактики. Таким чином, вони є препаратами вибору при лікуванні ГХЕ.

Причини вторинної ГХЕ

- Гіпотиреоз
- Нефротичний синдром
- Вагітність
- Синдром Кушинга
- Нервова анорексія
- Імунодепресанти
- Кортикостероїди

Загальні стратегії

- Визначати загальний ССР у хворих
- Рекомендувати пацієнту модифікувати ССР
- Визначити цільовий рівень ХС ЛПНЩ відповідно до рівня ССР
- Оцінити необхідний відсоток зниження рівня ХС ЛПНЩ для досягнення цільового рівня
- Вибрати статин, застосування якого дасть змогу досягти цього зниження
- Оскільки відповідь на лікування статинами є індивідуальною, титрування дози для досягнення цільових рівнів є обов'язковим
- Якщо при застосуванні статинів не досягнуто результату, слід розглянути комбіновану терапію

Практичний підхід для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ

У практичній діяльності доцільно враховувати необхідний відсоток зниження ХС ЛПНЩ, який визначається за допомогою таблиці 6. Для вибору раціонального препарату та дози слід використовувати результати метааналізу ефективності статинів згідно з рисунком 2. Непереносимість статинів, клінічний стан пацієнта і можливі взаємодії з супутніми препаратами слід також брати до уваги.

Рекомендації щодо медикаментозної терапії ГХЕ

- Необхідно призначати статини в максимально рекомендованих або максимально переносимих дозах для досягнення цільових рівнів (I, A)

Таблиця 6. Відсоток зниження рівня ХС ЛПНЩ, якого треба досягти, залежно від початкового рівня

Початковий рівень ХС ЛПНЩ		Відсоток зниження для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, %		
ммоль/л	мг/дл	< 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	< 2,5 ммоль/л (100 мг/дл)	< 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)
> 6,2	> 240	> 70	> 60	> 55
5,2–6,2	200–240	65–70	50–60	40–55
4,4–5,2	170–200	60–65	40–50	30–45
3,9–4,4	150–170	55–60	35–40	25–30
3,4–3,9	130–150	45–55	25–35	10–25
2,9–3,4	110–130	35–45	10–25	< 10
2,3–3,4	90–110	22–35	< 10	
1,8–2,3	70–90	< 22		

- У разі непереносимості статинів необхідно призначити секвестранти жовчних кислот або нікотинову кислоту (IIa, B)
- Інгібітор абсорбції ХС самостійно або в комбінації з секвестрантами жовчних кислот чи нікотиновою кислотою також можуть бути призначені при непереносимості статинів (IIb, C)
- Якщо не вдалося досягнути цільових рівнів, слід призначити комбінацію статинів з інгібіторами або секвестрантами жовчних кислот, або нікотиновою кислотою (IIb, C)

Препарати для лікування гіпертригліцеридемії

Гіпертригліцеридемія є фактором ризику ССЗ, проте до початку медикаментозної терапії необхідно врахувати можливі вторинні причини її розвитку.

Можливі причини гіпертригліцеридемії

- Генетична схильність
- Ожиріння
- ЦД 2-го типу
- Зловживання алкоголем
- Дієта з великим вмістом легкозасвоюваних вуглеводів

Зниження рівня ХС ЛПНЩ, %

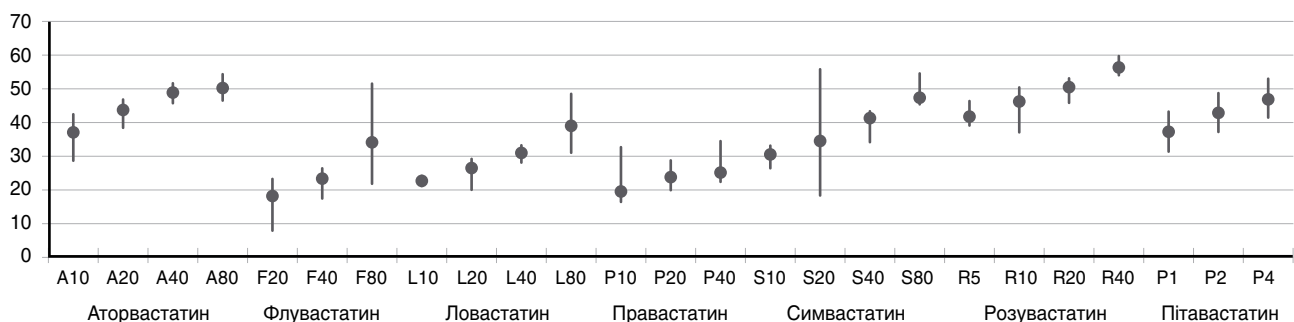


Рис. 2. Метааналіз терапевтичної еквівалентності: відсоток зниження ХС ЛПНЩ відповідно до дози статинів



- Захворювання нирок
- Гіпотиреоз
- Вагітність (фізіологічне підвищення рівня ТГ удвічі протягом третього триместра вагітності)
- Аутоімунні порушення, такі як парапротеїнемія чи системний червоний вовчак
- Препарати:
 - Кортикостероїди
 - Естрогени (особливо пероральні)
 - Тамоксифен
 - Антигіпертензивні препарати:
 - β-адреноблокатори (окрім карведилолу),
 - тіазиди
 - Ізотретиноїн
 - Смоли, що зв'язують жовчні кислоти
 - Циклоспорин
 - Антиретровірусні препарати (інгібітори протеази)
 - Психотропні препарати (фетотіазини, нейролептики другого покоління)

Рекомендації щодо медикаментозного лікування гіпертригліцеридемії

У пацієнтів із високим ризиком і рівнем ТГ > 2,3 ммоль/л (> 200 мг/дл), в яких не вдається знизити рівень ТГ шляхом модифікації способу життя, для зниження гіпертригліцеридемії застосовують такі препарати:

- рекомендовано: фібрати (I, B)
- слід призначити: ніацин (IIa, B)
- ніацин + ларопірант (IIa, C)
- омега-3 жирні кислоти (IIa, B).
- статини + нікотинова кислота* (IIa, A).
- статини + фібрати* (IIa, C).
- може бути призначено: комбінація з омега-3 жирними кислотами** (IIb, B).

Примітки: *дані щодо додаткового зниження рівня ліпідів порівняно з монотерапією; **дані щодо попередження ССЗ при застосуванні комбінованої терапії в цілому обмежені.

Препарати, що впливають на ХС ЛПВЩ

Низький рівень ХС ЛПВЩ є сильним і незалежним предиктором раннього розвитку атеросклерозу і ССЗ. Підвищення рівня ХС ЛПВЩ є необхідною вторинною метою при лікуванні пацієнтів із дисліпідеміями.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із низьким рівнем ХС ЛПВЩ

- На сьогодні ніацин найефективніше підвищує рівень ХС ЛПВЩ і його призначення може бути рекомендовано (IIa, B)
- Статини і фібрати однаково підвищують рівень ХС ЛПВЩ і їх можуть призначати (IIb, B)
- Ефективність фібратів щодо підвищення рівня ХС ЛПВЩ може знижуватися при довготривалому застосуванні у пацієнтів із ЦД 2-го типу (IIb, B)

Сумарна ефективність комбінації препаратів при лікуванні комбінованих дисліпідемії

- При лікуванні комбінованої дисліпідемії має підвищуватися рівень ХС ЛПВЩ і знижуватися рівень ТГ і ХС ЛПНЩ, що може бути досягнуто при призначенні статинів. Тому можна їх призначити в комбінації з нікотиновою кислотою, проте побічний ефект у вигляді почервоніння обличчя може знизити прихильність пацієнта до лікування
- Необхідно призначати комбінацію статинів і фібратів, контролюючи показники, що відображають можливий розвиток міопатії; але слід уникати призначення комбінації з гемфіброзілом
- Якщо рівень ТГ не вдається контролювати статинами і фібратами, можна призначити омега-3 жирні кислоти для подальшого зниження рівня ТГ, адже ці комбінації є безпечними і добре переносяться пацієнтами

У клінічній практиці часто спостерігають комбіновані дисліпідемії, тому важливо розглянути можливість комбінованої терапії в лікуванні різноманітних порушень ліпідного обміну.

Лікування дисліпідемії у різних клінічних ситуаціях

Сімейна дисліпідемія

Рівні ліпідів у плазмі крові переважно визначаються генетичними факторами. У найгірших випадках виникає сімейна гіперліпідемія. При підозрі на генетично детерміновану дисліпідемію пацієнт має бути направлений до спеціалізованого відділення, що займається порушеннями ліпідного обміну. Найтяжчою формою дисліпідемії є сімейна дисліпідемія, критерії діагностики та лікування якої представлені в таблиці 7.

Лікування сімейної дисліпідемії включає не лише рекомендації щодо модифікації способу життя і призначення ліпідознижувальної терапії, також пацієнт має пам'ятати про необхідність проходити обстеження на наявність вираженого атеротромбозу.

Рекомендації щодо діагностики та лікування пацієнтів із гетерозиготною сімейною ГХЕ

- Сімейна ГХЕ може бути запідозрена у пацієнтів із ССЗ віком молодше 50 років у чоловіків і молодше 60 років у жінок, у пацієнтів із раннім розвитком ССЗ чи відомою сімейною ГХЕ у родичів (I, B)
- Рекомендовано підтвердити діагноз згідно з клінічними критеріями або, при можливості, за допомогою ДНК-аналізу (I, C)
- Скринінг усієї родини рекомендований при виявленні пацієнта з сімейною ГХЕ; при можливості має бути виконаний каскадний скринінг (I, C)
- Пацієнтам із сімейною ГХЕ мають бути призначені статини у високих дозах, а при необхідності в комбінації з інгібіторами абсорбції ХС і/або секвестрантами жовчних кислот (I, C)



Таблиця 7. Діагностичні критерії клінічного діагнозу гетерозиготної сімейної ГХЕ, згідно з критеріями MedPed і ВООЗ

	Критерії	Бали
Сімейний анамнез	Ранній розвиток ССЗ* і/або ХС ЛПНЩ > 95-го центиля у родичів першого рівня спорідненості	1
	Сухожилльні ксантоми у родичів першого рівня спорідненості і/або діти віком молодше 18 років із ХС ЛПНЩ > 95-го центиля	2
Анамнез хвороби	Ранній розвиток коронарного атеросклерозу*	2
	Ранній розвиток церебрального/периферійного захворювання судин	1
Дані об'єктивного обстеження	Сухожилльні ксантоми	6
	Корнеальна дуга у віці молодше 45 років	4
ХС ЛПНЩ	> 8,5 ммоль/л (> 330 мг/дл)	8
	6,5–8,4 ммоль/л (250–329 мг/дл)	5
	5,0–6,4 ммоль/л (190–249 мг/дл)	3
	4,0–4,9 ммоль/л (155–189 мг/дл)	1
Встановлена сімейна ГХЕ		> 8
Достовірно сімейна ГХЕ		6–8
Можливо сімейна ГХЕ		3–5
Немає діагнозу		< 3

Примітка: MedPed — «Постав вчасно діагноз для попередження ранньої смерті; *ранній розвиток ССЗ або коронарного атеросклерозу; у чоловіків віком молодше 55 років, у жінок віком молодше 60 років.

- Дітям пацієнтів із сімейною ГХЕ рекомендовано: рання діагностика, дотримання відповідної дієти, медикаментозна терапія у старшому шкільному або дорослому віці (I, C)
- Діти з гомозиготною сімейною ГХЕ потребують особливої уваги з першого року життя (I, C)
- Лікування спрямоване на досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ як у пацієнтів із високим ризиком (< 2,5 ммоль/л, < 100 мг/дл) чи при наявності ССЗ, так і у пацієнтів із дуже високим ризиком (< 1,8 ммоль/л, < 70 мг/дл). Якщо цільових рівнів досягти не вдається, необхідне максимальне зниження рівня ХС ЛПНЩ шляхом застосування відповідних комбінацій препаратів та доз, які добре переносяться пацієнтом (IIa, C)

Жінки

Вплив ліпідознижувальної терапії на чоловіків і жінок є однаковим.

Лікування дисліпідемії у жінок

- Статини рекомендовані для первинної профілактики коронарного атеросклерозу у жінок із високим ризиком

- Статини рекомендовані для вторинної профілактики у жінок із такими ж показаннями і цільовими рівнями, як і у чоловіків
- Ліпідознижувальну терапію не слід призначати у разі планування вагітності, під час вагітності та в період годування груддю

Пацієнти похилого віку

Пацієнти похилого віку належать до групи високого ризику. У разі призначення ліпідознижувальної терапії у них значно знижується рівень захворюваності та смертності від кардіоваскулярної патології.

Рекомендації щодо лікування дисліпідемії у пацієнтів похилого віку

- Статини мають призначатися пацієнтам похилого віку зі встановленим діагнозом ССЗ так само, як і пацієнтам молодшого віку (I, B)
- У пацієнтів похилого віку часто є супутня патологія і порушена фармакокінетика, тому рекомендовано починати терапію статинами з менших доз і титрувати їх з обережністю до досягнення цільових рівнів ліпідів, таких самих, як і у пацієнтів молодшого віку (I, C)
- Пацієнтам похилого віку без ССЗ можуть бути призначені статини при наявності ще одного фактора ризику, окрім віку (IIb, B)

Метаболічний синдром і цукровий діабет

Пацієнти з МС і особливо з ЦД 2-го типу мають значно вищий ризик ССЗ порівняно із загальною популяцією. Патологічні зміни ліпідного профілю передують виникненню ЦД 2-го типу на декілька років і є спільними для хворих з абдомінальним ожирінням, МС і ЦД 2-го типу.

Дисліпідемії при МС і ЦД 2-го типу

- Дисліпідемія при МС представляє кластер порушень ліпідів і ліпопротеїнів, що включає підвищення натще та постпрандIALних рівнів ТГ, апоВ, дрібних цільних ЛПНЩ і зниження рівнів ХС ЛПВЩ й апоА1
- ХС не-ЛПВЩ або апоВ є хорошими сурогатними маркерами насичених ТГ ліпопротеїнів і ремнант і є вторинною метою терапії. Рівні ХС не-ЛПВЩ < 3,3 ммоль/л (< 130 мг/дл) або апоВ < 100 мг/дл є бажаними
- Збільшення окружності талії і підвищення рівня ТГ розглядаються як простий метод виявлення високого ризику у пацієнтів із МС
- Атерогенна дисліпідемія є одним з основних факторів ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу

Рекомендації щодо лікування дисліпідемії при ЦД

- У всіх хворих із ЦД 1-го типу з наявністю мікроальбумінурії та захворюванням нирок зниження рівня ХС ЛПНЩ (принаймні на 30%)



при терапії статинами як препаратами першого вибору (можлива комбінація препаратів) рекомендується незалежно від базального рівня ХС ЛПНЩ (I, C)

- У пацієнтів із ЦД 2-го типу і ССЗ або ХЗН та у хворих віком старше 40 років без ССЗ з одним фактором ризику і більше чи маркерами ураження органів-мішеней рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл); вторинною метою є рівні ХС не-ЛПВЩ < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) і апоВ < 80 мг/дл (I, B)
- У всіх хворих на ЦД 2-го типу основною метою є досягнення рівня ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл). Вторинною метою є досягнення рівнів ХС не-ЛПВЩ < 3,3 ммоль/л (130 мг/дл) і апо В < 100 мг/дл (I, B)

Серцева недостатність і вади серця

Хоча результати деяких досліджень підтверджують, що холестеринзнижувальна терапія статинами може зменшити кількість випадків розвитку серцевої недостатності (СН) у пацієнтів з ІХС, у хворих із СН або вадами серця такої користі не відзначають.

Рекомендації щодо лікування дисліпідемії при СН або вадах серця

- Омега-3 поліненасичені жирні кислоти у дозі 1 г/добу можуть бути додатково призначені до основного лікування у хворих із СН (II–IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА)) (IIb, B)
- Холестеринзнижувальна терапія статинами не показана пацієнтам із СН середнього ступеня тяжкості і тяжкою СН (III–IV функціональний клас за НУНА) (III, A)
- Ліпідознижувальна терапія не показана пацієнтам із вадою серця без ІХС (III, B)

Аутоімунні захворювання

Аутоімунні захворювання характеризуються більш вираженими проявами атеросклерозу, що супроводжується вищими показниками серцево-судинної захворюваності і смертності порівняно із загальною популяцією.

Рекомендації щодо лікування дисліпідемії при аутоімунних захворюваннях

Поки що немає показань для превентивного застосування ліпідознижувальної терапії тільки на основі наявності аутоімунних захворювань (III, C)

Хвороби нирок

Зниження шлунково-клубочкової фільтрації (ШКФ) асоціюється з підвищенням ССР незалежно від наявності інших факторів ризику. Дисліпідемія при ХЗН характеризується підвищенням рівня ТГ і зниженням рівня ХС ЛПВЩ, тоді як зміни рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ менш виражені.

Пацієнти після трансплантації

Порушення ліпідів є загальними у пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів, та сприяють розвитку атеросклеротичних захворювань і артеріальних васкулопатій у трансплантаті, що призводить до виникнення великих судинних подій.

Рекомендації щодо застосування ліпідознижувальних препаратів у хворих із помірним і тяжким ХЗН (стадії II–IV), ШКФ 15–89 мл/хв/1,73 м²)

- ХЗН визнано як еквівалент ризику ІХС; у цих хворих зниження рівня ХС ЛПНЩ рекомендовано як основна мета терапії (I, A)
- Зменшення рівня ХС ЛПНЩ знижує ризик ССЗ у пацієнтів із ХЗН і повинно бути розглянуте (IIa, B)
- Статини повинні розглядатися для сповільнення розвитку ниркової недостатності та для запобігання прогресуванню кінцевої стадії захворювання нирок, що потребує проведення діалізу (IIa, C)
- Оскільки статини мають сприятливий вплив на патологічну протеїнурію (> 300 мг/добу), їх застосування повинно бути розглянуте у пацієнтів із ХЗН II–IV стадії (IIa, B)
- При помірній і тяжкій стадії ХЗН застосування статинів як монотерапії або в комбінації з іншими препаратами повинно бути розглянуте для досягнення рівня ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) (IIa, C)

Рекомендації щодо лікування дисліпідемії у пацієнтів після трансплантації

- Модифікація загального ССР є пріоритетною у хворих після трансплантації (I, C)
- Статини повинні розглядатися як препарати першої лінії у хворих після трансплантації. Лікування необхідно починати з низьких доз, обережно титрувати і звертати увагу на можливість взаємної потенціалізації лікарських засобів, особливо у хворих, які приймають циклоспорин (IIa, B)
- У пацієнтів, які не переносять статини, або з тяжкою дисліпідемією і високим резидуальним ризиком, незважаючи на прийом максимально толерантних доз статинів, альтернативною або додатковою терапією може бути: езетиміб у хворих із високим рівнем ХС ЛПНЩ; фіbrates або ніацин у хворих із гіпертригліцеридемією і/або низьким рівнем ХС ЛПВЩ (IIb, C)

Захворювання периферичних артерій

Пацієнти із захворюванням периферичних артерій (ЗПА) мають підвищений ризик коронарних подій, а наявність атеросклерозу периферичних судин вважається незалежним фактором ризику інфаркту міокарда та серцево-судинної смертності. ЗПА є еквівалентом ризику ІХС і терапевтичні стратегії вторинної профілактики повинні бути застосовані.

**Рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії у пацієнтів із ЗПА**

- ЗПА є умовою високого ризику; ліпідознижувальна терапія (особливо статинами) рекомендована для цих пацієнтів (I, A)
- Терапія статинами рекомендована для зменшення прогресування атеросклерозу сонних артерій (I, A)
- Терапія статинами рекомендована для попередження прогресування аневризми аорти (I, C)

Інсульт

Зв'язок між дисліпідемією й атеротромботичними подіями, включаючи ішемічний інсульт і транзиторну ішемічну атаку, добре вивчений. Ліпідознижувальна терапія продемонструвала сприятливий ефект щодо зменшення кількості негеморагічних інсультів та їх рецидивів.

Рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії для первинної та вторинної профілактики інсультів

- Терапія статинами для досягнення встановленої мети рекомендована пацієнтам із високим загальним ризиком (I, A)
- Терапія статинами рекомендована пацієнтам з іншими маніфестаціями ССЗ (I, A)
- Терапія статинами рекомендована пацієнтам, у яких в анамнезі наявний некардіоемболічний ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака (I, A)

Пацієнти з вірусом імунодефіциту людини

Висока інтенсивність антиретровірусного лікування є причиною підвищення рівня ХС ЛПНЩ і ТГ, що подвоює ризик ІХС у ВІЛ-інфікованих хворих порівняно з ВІЛ-неінфікованими пацієнтами. Немає даних щодо ефективності статинів, езетимібу, ніацину або фібратів у профілактиці ССЗ у ВІЛ-інфікованих хворих із дисліпідеміями.

Рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Ліпідознижувальна терапія, переважно статинами, повинна бути розглянута у ВІЛ-інфікованих хворих із дисліпідемією для досягнення цільового рівня

- ХС ЛПНЩ як для пацієнтів із високим ризиком (IIa, C)

Моніторинг ліпідів і ферментів крові у пацієнтів, у яких застосовують ліпідознижувальну терапію**Загальні рекомендації щодо моніторингу ліпідів і ферментів у пацієнтів, у яких застосовують ліпідознижувальну терапію****Контроль ліпідів**

Як часто потрібно визначати рівень ліпідів?

- Перед початком проведення ліпідознижувальної терапії, принаймні два вимірювання, з інтервалом

1–12 тиж, за винятком станів, коли негайне призначення необхідне, наприклад, при гострому коронарному синдромі

Як часто потрібно визначати рівень ліпідів у пацієнтів після початку проведення ліпідознижувальної терапії?

- 8 (+4) тиж після початку лікування
- 8 (+4) тиж після корекції терапії до досягнення цільового рівня

Як часто потрібно визначати рівень ХС або ліпідів після того, як у пацієнта досягнуто цільовий або оптимальний рівень ХС?

- Щорічно (якщо немає проблеми з комплаєнсом або іншої конкретної причини для частішого тестування)

Контроль печінкових і м'язових ферментів

Як часто потрібно визначати рівень печінкових ферментів (аланінамінотрансферази) у пацієнтів, які отримують ліпідознижувальну терапію?

- Перед лікуванням
- 8 тиж після початку лікування або після підвищення дози препарату
- Потім щорічно, якщо рівень печінкових ферментів не підвищився більше ніж у 3 рази

Якщо рівень печінкових ферментів починає підвищуватися у хворих, що отримують ліпідознижувальну терапію?

Якщо є підвищення менше ніж у 3 рази:

- Необхідно продовжити терапію
- Слід повторити аналізи на печінкові ферменти через 4–6 тиж.
- Якщо є підвищення більше ніж у 3 рази:
- Необхідно припинити прийом статинів або знизити дозу, повторити аналіз на печінкові ферменти через 4–6 тиж

• Обережне відновлення терапії може розглядатися після нормалізації рівня аланінамінотрансферази

Як часто треба визначати рівень креатинфосфокінази (КФК) у пацієнтів, які отримують ліпідознижувальну терапію?

До лікування

- Перед призначенням терапії
- Якщо базовий рівень КФК перевищено в 5 разів, терапію статинами не починати, повторити аналізи

Моніторинг

- Рутинне визначення рівня КФК не обов'язкове
- Необхідно визначити рівень КФК, якщо у пацієнта з'явилася міалгія
- Підвищена ймовірність розвитку міопатії та зростання рівня КФК може бути у пацієнтів похилого віку, у хворих, які отримують супутню терапію, з захворюваннями печінки або нирок

Якщо рівень КФК починає підвищуватися у хворих, приймають які отримують ліпідознижувальну терапію?

Якщо є підвищення більше ніж у 5 разів:

- Необхідно припинити терапію, перевірити функцію нирок і визначити рівень КФК кожні 2 тиж



- Розглянути можливість транзиторного підвищення рівня КФК з іншої причини, наприклад м'язові вправи (навантаження)
- Розглянути вторинні причини міопатії, якщо рівень КФК залишається підвищеним
Якщо є підвищення менше ніж у 5 разів:
- Якщо немає м'язових симптомів, продовжити прийом статинів (пацієнти повинні бути попереджені про симптоми; розглянути питання про подальше визначення рівня КФК)
- Якщо є м'язові симптоми, необхідно контролювати симптоми і регулярно визначати рівень КФК

Як покращити дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя та комплаєнсу до медикаментозної терапії

Поради з метою покращення дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя

- Розвивати ефективну співпрацю з пацієнтом
- Бути впевненим, що хворий розуміє, як спосіб життя впливає на ССЗ, і використовувати це для стимулювання цих змін у поведінці
- Вивчити можливі складнощі щодо дотримання цих рекомендацій

- Розробити з пацієнтом план змін способу життя, який був би реалістичним і досяжним
- Підтримувати зусилля пацієнтів змінити спосіб життя
- Залучати інших спеціалістів там, де це необхідно і можливо
- Розробити графік подальших візитів.

Поради щодо покращення прихильності пацієнтів до комплексної терапії

- Спростити дозовий режим прийому, якщо можливо за рахунок зниження добової дози і кількості супутніх препаратів
- Вибрати менш високовартісні препарати
- Надати пацієнтові чіткі інструкції письмово та усно
- Довести до відома пацієнта необхідність дотримання режиму лікування
- Підібрати режим прийому для пацієнта відповідно до його способу життя і потреб
- Співпрацювати з пацієнтом як з партнером під час лікування
- Використовувати поведінкові реакції (системи нагадування, сигнали, самоконтроль, зворотний зв'язок, підтримка)

Стаття друкується скорочено.

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського» НАМН України
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» НАМН України
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю Ендокринна патологія у віковому аспекті

1–2 листопада 2012 року, м. Харків

(Згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів,
науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2012 рік)

Пріоритетні програмні питання:

- Вплив вікового фактору на формування та характер перебігу ендокринної патології
- Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих із ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку
- Удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій

Тези українською або російською мовами надсилати **до 20 вересня 2012 року**

на e-mail: org@iper.com.ua, або на оптичному диску за адресою: 61002, м. Харків, вул. Артема, 10.

Друк матеріалів у збірнику тез – безкоштовний.

Місце проведення конференції: Харківський національний медичний університет, просп. Леніна, 4, корпус «Б».

Проїзд: ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова».

Контактні телефони оргкомітету: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38



А.Г. Обрезан, А.Н. Загородский,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Общество с ограниченной ответственностью «Международный медицинский центр «СОГАЗ»,
г. Санкт-Петербург

Современные принципы лечения сердечно-сосудистой патологии при метаболическом синдроме

По данным Международной диабетической федерации (IDF), у 25% взрослого населения мира отмечают метаболический синдром. Проблема заболеваемости и смертности от метаболического синдрома в настоящее время является весьма актуальной. Так, сахарный диабет 2-го типа развивается у лиц с метаболическим синдромом в 5 раз чаще, чем у здоровых; до 80% больных сахарным диабетом умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом — одно из основных направлений в комплексной терапии комбинации заболеваний и патологических состояний, входящих в его структуру.

Термин «метаболический синдром» впервые появился в медицинской литературе в 1967 г. (Jahnke K. et al.). Этим термином определялась ассоциация ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии как маркера инсулинорезистентности, повышенного уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме крови как индикаторов дислипидемии. В дальнейшем М. Hanefeld и W. Leonardt (1981) в обзорной статье по этой теме также стали применять термин «метаболический синдром». В процессе изучения данной проблемы разными авторами для описания комплекса эндокринно-метаболических нарушений, включаемых в структуру метаболического синдрома (МС), предлагалось большое количество наименований: синдром инсулинорезистентности (Haffner S.M., 1993), плюриметаболический синдром (Descovich G.C. et al., 1993), дисметаболический синдром (Groop L., Orho-Melandar M., 2001). Постепенно расширялось количество компонентов, составляющих понятие МС.

Так, G.M. Reaven в 1996 г. предложил включить в МС абдоминальное ожирение, часто сочетающееся с инсулинорезистентностью, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, дислипиде-

мию, ранний атеросклероз, недостаточное снижение уровня артериального давления (АД) в ночное время, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), микроальбуминурию, нарушение гемостаза, нарушение пуринового обмена, синдром ночного апноэ, стеатоз печени и поликистоз яичников.

Формулировка термина «метаболический синдром» и его диагностические критерии неоднократно подвергались уточнению. В 2009 г. шесть основных научных организаций: Международная диабетическая федерация (IDF), Национальный институт сердца, легких и крови (NHLBI), Американская ассоциация сердца (AHA), Всемирная федерация сердца (WHF), Международное общество атеросклероза (IAS) и Международная ассоциация по изучению ожирения (IASO) опубликовали промежуточный отчет, в котором было достигнуто единое новое определение МС.

Согласно приведенному документу МС диагностируется на основании трех из пяти следующих критериев:

- увеличенная окружность талии (> 80 см у женщин и > 94 см у мужчин — для лиц европеоидной расы);



- повышение уровня триглицеридов > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): у мужчин < 40 мг/дл (1,0 ммоль/л), у женщин < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л);
- повышенное АД (систолическое АД > 130 мм рт. ст., диастолическое АД > 85 мм рт. ст.);
- повышенный уровень глюкозы крови натощак > 100 мг/дл.

Исследования метаболического синдрома, их значение для клинической медицины

В настоящее время МС является одной из основных проблем общественного здоровья XXI века. МС диагностируется у 25% взрослого населения мира, а в США выявляется почти у половины жителей в возрасте старше 50 лет. Несмотря на актуальность проблемы изучения МС в России, основные сведения о его эпидемиологии, патогенезе, критериях диагностики получены в результате исследований, проведенных в странах Европейского Союза и США. Заболеваемость, этнические и генетические особенности МС у населения Российской Федерации изучены недостаточно. Тем более, учитывая детальную проработку проблемы МС, проведены лишь единичные исследования этого комплекса симптомов в отдельных регионах страны. По результатам первого российского исследования, проведенного на случайной выборке взрослого населения (n = 1800) в г. Чебоксары (Чувашская Республика, Приволжский федеральный округ), оказалось, что у 20,6% лиц в возрасте 30–69 лет отмечают МС (у женщин в 2,4 раза чаще); с возрастом количество больных увеличивается.

В 2008 г. начато многоцентровое национальное исследование НИКА (Национальное исследование риска сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме). Это исследование позволит получить сведения о распространенности симптомов МС в России, выявить особенности эпидемиологии МС в различных регионах Российской Федерации, определить прогностическое значение различных комбинаций и пороговых значений факторов риска, входящих в состав МС, и определить наиболее информативные критерии МС для российской популяции. Предусматривается обследование 100 человек в каждом регионе в качестве пилотного исследования (всего 3000–4000 человек). Продолжительность исследования составит 10 лет, его завершение планируется в 2018 г.

Многочисленные ранее полученные популяционные данные свидетельствуют о том, что у лиц с МС в 2 раза выше риск смерти и в 3 раза больше вероятность возникновения инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с лицами без МС. Как показано на рисунке, риск возникновения инфаркта миокарда достоверно выше у пациентов с МС, чем у больных, имеющих его отдельные компоненты:

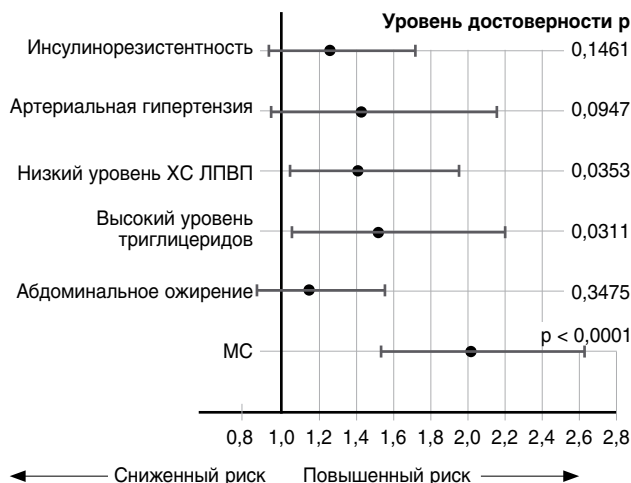


Рисунок. Риск возникновения инфаркта миокарда у пациентов с МС по сравнению с его отсутствием

инсулинорезистентность, АГ, низкий уровень холестерина (ХС) ЛПВП, повышенный уровень триглицеридов и абдоминальное ожирение.

На основании приведенных выше сведений можно заключить, что изучение МС представляется актуальным для врачебной практики и проблема побуждает исследователей к дальнейшему обсуждению и интерпретации вновь получаемых научных данных.

Некоторые аспекты патогенеза метаболического синдрома

Среди критериев диагностики МС первое место занимает абдоминальное ожирение, которое определяет запуск сложных патофизиологических механизмов. В последних исследованиях показано, что клетки жировой ткани — адипоциты — секретируют в кровь биологически активные вещества, называемые цитокинами жировой ткани (адипоцитокинами). К ним относят гепаринсвязывающий эпидермальноподобный фактор роста, лептин, фактор некроза опухолей α (ФНО-α), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, ангиотензиноген. В гепатоцитах эти воспалительные цитокины стимулируют синтез белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген.

В последние годы в жировой ткани был выявлен ген, кодирующий синтез белка адипонектина. Он является белком плазмы крови, который ингибирует воспалительные адипоцитокины. Адипонектин постоянно вырабатывается и секретируется нормальными жировыми клетками и содержится в кровотоке в очень высоких концентрациях. При повреждении стенки сосудов адипонектин связывается с субэндотелиально расположенным коллагеном и предотвращает развитие основных атерогенных клеточных реакций: адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, пролиферации гладкомышечных клеток, образования пенных клеток, а также разрыва атеросклеротических бляшек. Показано, что снижение концентрации адипонектина в плазме крови коррелировало с чувствительностью тканей



Таблица 1. Показатели толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и потокзависимой дилатации диаметра плечевой артерии у пациентов с ССЗ

Показатель	ССЗ без СД	ССЗ + компенсированный СД	ССЗ + декомпенсированный СД
Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, мм	1,41 ± 0,58	1,34 ± 0,58	1,35 ± 0,47
Потокзависимая дилатация плечевой артерии, %	7,9 ± 0,44	8,26 ± 0,78	8,87 ± 1,04

к инсулину, что позволяет предполагать его связь с развитием инсулинорезистентности.

В исследованиях, проведенных в Италии и Японии, приведены данные, что высокие уровни адипонектина в плазме крови сопровождались более низким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем в группах с его низкими концентрациями, а при снижении уровня адипонектина в плазме крови < 4 мкг/мл повышался риск развития ИБС. В исследовании Y. Matsuzawa и соавторов (2004) было показано, что при гипoadипонектинемии развивается дисфункция эндотелия, которая может быть одной из причин развития АГ.

Концентрация адипоцитокинов повышается с накоплением жира во внутренних органах и влияет на сосудистое русло всего организма. Этот постулат косвенно подтверждается проведенными инструментальными исследованиями (табл. 1): при ССЗ без сахарного диабета (СД), ССЗ с компенсированным СД и ССЗ с декомпенсированным СД. Ультразвуковыми исследованиями диагностировалось патологическое утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии (в качестве нормы экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов в 2007 г. выбраны значения толщины стенки < 0,9 мм) и равнозначное снижение потокзависимой дилатации плечевой артерии в группе пациентов с ССЗ и декомпенсированным СД.

Таблица 2. Показатели СРБ, гликолизированного гемоглобина, инсулина, микроальбуминурии у пациентов с ССЗ

Показатель	ССЗ без СД	ССЗ + компенсированный СД	ССЗ + декомпенсированный СД
СРБ, мг/л	6,87	9,29	17,46
Гликолизированный гемоглобин, %	—	5,56	9,79
Инсулин, пг/мл	9,39	8,5	5,58
Микроальбуминурия, мг/сут	8,46	25,2	42,83

Секретируемые жировой тканью метаболиты воспаления, в частности ФНО-α, связаны с воспалительными реакциями, сопровождающимися атеросклероз и СД. СРБ как типичный маркер воспаления является фактором риска развития атеросклероза и ССЗ. Установлено, что, кроме синтеза в печени, СРБ может вырабатываться непосредственно в жировой ткани. В исследованиях (Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М., 2009) показано, что концентрация СРБ превышает норму (0–5 мг/л) во всех трех группах больных, а в группе пациентов с ССЗ в сочетании с декомпенсированным СД — в 3 раза (табл. 2).

Учитывая сложное взаимодействие адипонектина с медиаторами воспаления и влияние этого меняющего комплекса факторов на инсулинорезистентность и эндотелий сосудов, можно предположить, что имеется связующее звено между абдоминальным ожирением, ИБС, СД 2-го типа, так как подтверждена реципрокная связь между уровнем адипонектина и факторами риска этих заболеваний.

Таким образом, при МС на сердечно-сосудистую систему воздействует комбинация патогенных факторов, и снизить риск негативных исходов можно только комплексной терапией, направленной на все звенья патологического процесса, включающей немедикаментозное и медикаментозное лечение ожирения, препараты, влияющие на инсулинорезистентность, гиполипидемические и гипотензивные лекарственные средства.

Принципы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом: отечественный и зарубежный опыт

При назначении фармакотерапии для лечения ССЗ у пациентов с МС препаратами выбора будут лекарственные средства, не оказывающие отрицательного влияния на метаболизм, липидный профиль и чувствительность к инсулину.

Лечение ССЗ как основного звена танатогенеза в комплексной терапии МС отличается от лечения ССЗ у пациентов без МС.

Комплексная терапия МС предполагает воздействие на его основные компоненты: абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию, АГ, инсулинорезистентность для достижения главных целей: уменьшения массы тела, нормализации ночного дыхания, хорошего метаболического контроля, оптимизации уровня АД, предупреждения острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Для лечения АГ при МС в широкой клинической практике применяются основные группы гипотензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, мочегонные препараты, β-адреноблокаторы, α₁-адреноблокаторы, антагонисты кальция, препараты центрального действия (агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов) с учетом их влияния на метаболизм и липидный профиль.



Таблица 3. Влияние гипотензивных препаратов на метаболизм

Препарат	Частота новых случаев СД
ИАПФ, блокаторы АТ-рецепторов	Снижение на 20%
Диуретики	Повышение риска возникновения новых случаев СД
β-Адреноблокаторы	Повышение риска возникновения новых случаев СД

Были проведены клинические исследования для изучения негативного воздействия гипотензивных препаратов на метаболизм и риск развития СД. Установлено, что α₁-адреноблокаторы и иАПФ несколько улучшают периферическое действие инсулина, в то время как антагонисты кальция и антагонисты рецепторов ангиотензина II остаются метаболически нейтральными в этом отношении. В то же время тиазидные диуретики и неселективные β-адреноблокаторы способны снижать чувствительность к инсулину и ухудшать дислипидемию. Аналогичные результаты получены Орие и соавторами (2004) (табл. 3) при метаанализе семи многоцентровых крупных рандомизированных исследований (58 100 пациентов) по терапии АГ различными группами антигипертензивных препаратов.

ИАПФ считаются препаратом выбора при лечении АГ, ассоциированной с МС в большинстве стран мира. В то же время в новом руководстве для врачей в Великобритании отмечается, что иАПФ и антагонисты кальция не должны широко применяться в качестве препарата первого выбора для лечения АГ у миллионов британцев с этим заболеванием.

Проведенные крупномасштабные клинические исследования подтвердили высокую безопасность применения иной подгруппы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с МС и СД 2-го типа, что составляет серьезную дополнительную перспективу для их применения при комбинациях МС и СД с АГ.

Антагонисты кальция: дигидропиридиновые (лерканидипин, амлодипин, лацидипин, нимодипин, фелодипин, нифедипин), недигидропиридиновые (верапамил и дилтиазем), по данным большинства клинических и научных наблюдений, не влияют на углеводный обмен и инсулинорезистентность. По данным отдельных литературных источников, лерканидипин обладает высокой селективностью к гладкомышечным клеткам сосудов кролика в эксперименте, что исключает отрицательное инотропное действие, имеются сведения о его положительном влиянии на метаболизм липидов. В целом антагонисты кальция могут быть рекомендованы для лечения АГ у пациентов с МС, являясь метаболически нейтральными или метаболически полезными.

Препараты центрального действия (агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов) длительное время по-

зиционируются в качестве метаболически полезных препаратов при комбинации АГ и МС. В последнее время активно изучалось применение моксонидина для лечения АГ при МС. Абдоминальное ожирение сопровождается нарушением функции эндотелия, повышением тонуса симпатической нервной системы и повышением АД. Моксонидин активирует имидазолиновые рецепторы 1-го типа в среднем мозге, уменьшает центральную симпатическую импульсацию, снижает общее периферическое сопротивление, содержание в крови ренина и ангиотензина II, адреналина и норадреналина в покое и при нагрузке, предсердного натрийуретического фактора (при нагрузке), альдостерона, уменьшает резистентность тканей к инсулину. В исследовании D. Giussepe и соавторов (2009) было показано, что монотерапия моксонидином 0,4 мг/сут у пациентов с умеренной АГ и СД 2-го типа оказала более благоприятное влияние на большинство показателей углеводного обмена и липидный профиль, чем комбинация моксонидина 0,2 мг/сут и ирбесартана 150 мг/сут.

Применение мочегонных препаратов (петлевых и тиазидных диуретиков) в качестве гипотензивных средств при МС ограничивается их отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен. В настоящее время препаратом выбора среди мочегонных препаратов является пролонгированная форма индапамида по фармакологическим свойствам близкого к тиазидным диуретикам. Индапамид ретард не изменяет показатели углеводного обмена у пациентов с АГ и СД, не влияет на показатели липидного обмена (содержание в плазме крови триглицеридов, ХС, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП). Препарат способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца и имеет органопротективное действие.

Назначение β-адреноблокаторов для снижения АД при МС должно иметь обоснованные показания, поскольку β-адреноблокаторы повышают риск развития СД до 20% по сравнению с новыми гипотензивными препаратами. На основании данных, полученных при проведении многоцентровых исследований, перспективным является применение селективного β₁-адреноблокатора — небиволола, который имеет вазодилатирующие свойства. Небиволол эффективно снижает АД у пациентов с МС и СД 2-го типа; степень снижения АД не зависит от массы тела пациентов, эффективность терапии не снижается у пациентов, которые курят, не влияет на углеводный обмен (Van Nuetel L, et al., 1994). Необходимо отметить, что наличие СД не является противопоказанием для назначения любого типа β-блокатора, то есть прогрессирование МС до уровня СД, ассоциированного с другими ССЗ, может быть достаточным условием для отсутствия дополнительных ограничений в назначении препаратов этой группы.

Кроме гипотензивной терапии, при МС показано назначение и препаратов иных групп, нацеленных



на коррекцию протромботического статуса, атерогенеза, избыточной массы тела.

Так, для профилактики ИБС у больных с МС рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК). Американская ассоциация сердца рекомендует профилактическое назначение АСК у большинства пациентов с риском возникновения ИБС в течение ближайших 10 лет выше 10% по Фремингемской шкале риска. Следует считать правильным включение в эту категорию больных с МС, если риск ИБС у них выше 10%. Таким образом, для всех больных с высоким риском ИБС необходимо начать или продолжить терапию АСК в низких дозах. При наличии противопоказаний к АСК у пациентов с атеросклеротическими ССЗ необходимо рассмотреть возможность применения клопидогрела. Более того, по отдельным данным, для больных с умеренно высоким риском ИБС также целесообразно рассмотреть возможность профилактического назначения АСК в низких дозах.

Протромботическое состояние у больных с МС характеризуется повышением уровней фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа и других медиаторов воспаления, поэтому, кроме коррекции агрегации, препараты АСК показаны и для профилактики последствий провоспалительного статуса. Действительно, уровень СРБ > 3 мг/л рассматривается как нетрадиционный фактор риска ИБС. Недавно опубликованы совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Центра по контролю и предупреждению заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) по определению СРБ в клинической практике. Согласно этим рекомендациям, определение уровня СРБ должно проводиться по решению врача и ограничиваться пациентами с промежуточным риском ИБС по Фремингемской шкале риска, то есть от 10 до 20%. Цель определения СРБ у этой категории больных — выделение лиц с его высоким уровнем, у которых категория риска должна быть повышена с промежуточного до высокого. Практические действия после установления высокого риска ИБС — это более агрессивная (интенсивная) модификация образа жизни, назначение АСК в невысоких дозах и выбор более низких целевых значений ХС ЛПНП.

Гиполипидемическая стратегия при МС отображена в совместном научном заявлении Американской ассоциации сердца и Национального института сердца, легких и крови «Диагностика и лечение метаболического синдрома». Так, несмотря на первичную патогенетическую значимость в развитии МС триглицеридов для атерогенной дислипидемии у больных с МС первичной целью курации признан ХС ЛПНП. У таких больных следует снизить уровень ХС ЛПНП до целевых значений, предложенных АТР III (Adult Treatment Panel III — Третья группа экспертов по лечению взрослых Национальной образовательной программы по холестерину США). Вторичной целью для терапии проявлений атероген-

ной дислипидемии при МС признан ХС не-ЛПВП: если триглицериды превышают 2,3 ммоль/л, следует снизить их до целевых уровней согласно рекомендациям АТР III. И, наконец, если после достижения целевых значений триглицеридов сохраняется концентрация ХС ЛПВП < 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин, следует добиваться повышения ХС ЛПВП в максимально возможной степени при стандартной терапии атерогенной дислипидемии.

Не только выбор сопутствующей терапии, нацеленной на коррекцию АГ, дислипидемии, протромботического или провоспалительного статуса, имеет свои особенности при МС. «Осью» МС является инсулинорезистентность, имеющая клиническое проявление в виде развернутой клинической картины СД, нарушенной толерантности к углеводам или нарушенной гликемии натощак. Современный взгляд на проблему выбора гипогликемизирующих препаратов также учитывает факт ассоциации дисгликемических и гемодинамических нарушений, наличие или отсутствие развернутой клинической картины МС. Так, препаратами выбора для коррекции гипергликемии в условиях сопутствующих метаболических и гемодинамических расстройств признаны бигуаниды, оказывающие положительное влияние на сердечно-сосудистую систему и метаболические процессы. В то же время «глитазоны» — препараты из группы «инсулин-сентайзеров» — несмотря на четкое патогенетическое обоснование их применения при МС, не рекомендованы больным с гемодинамическими нарушениями именно в связи с их негативным влиянием на прогноз при ИБС и недостаточности кровообращения. Секретогены инсулина (препараты сульфонилмочевины), как показано в проспективных наблюдениях, повышают инсулинорезистентность, что также не позволяет считать их препаратами выбора при ассоциированных в рамках МС гликемических и гемодинамических нарушениях. Интересна текущая позиция по отношению к инсулинотерапии при МС. На сегодня считается, что раннее начало инсулинотерапии у больных с МС (за исключением случаев декомпенсации СД) представляется желательным, так как, скорее всего, будет усугублять клинические проявления гиперинсулинизма. Однако следует отметить, что во избежание осложнений СД компенсация углеводного обмена должна быть достигнута любой ценой. При неудовлетворительном эффекте от ранее перечисленных видов лечения должна быть назначена инсулинотерапия, возможно, в допустимых комбинациях с пероральными гипогликемизирующими препаратами. В отсутствие противопоказаний предпочтительна комбинация с бигуанидами.

Интересным представляется вопрос о рекомендованной степени гликемического контроля. В январе 2009 г. на сайте журнала *Circulation* Американская диабетическая ассоциация, Американская коллегия кардиологов, Американская ассоциация сердца



опубликовали совместный документ на основании результатов исследования VADT и с учетом двух предшествующих работ (ACCORD, ADVANCE). Приведенные исследования обосновали неожиданные результаты: интенсивная гипогликемизирующая терапия не приводила к желаемому снижению сердечно-сосудистых осложнений. Сегодня это положение активно используется в интенсивной терапии. В амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях также принята стратегия менее жесткого контроля гликемии.

В заключение хотелось бы привести современные положения о терапии ожирения при МС. Разумеется, не всякий случай МС предусматривает избыточную массу тела, поскольку ключевым критерием диагностики МС считается факт абдоминального ожирения. Тем не менее ожирение составляет центральное звено патогенеза не только метаболических, но и гемодинамических нарушений, что указывает на ключевую необходимость коррекции избыточной массы тела при МС. Несмотря на важную патогенетическую значимость обсуждаемого компонента МС, фармакология средств при терапии ожирения не предлагает адаптированных средств для коррекции индекса массы тела, ассоциированных с метаболическими расстройствами. Более того, большинство препаратов

оказывают влияние преимущественно на серотониновый и норадреналиновый метаболизм, имеют побочные сердечно-сосудистые эффекты в виде повышения АД. Еще более интересными представляются сведения Davenport и соавторов (2009) о более благоприятных исходах при сердечно-сосудистых событиях у лиц с избыточной массой тела или с ожирением I степени по сравнению с таковыми у больных с нормальной массой тела.

Выводы

На основании приведенных данных можно сделать такой вывод, что при лечении ССЗ у пациентов с МС фармакотерапию следует назначать с учетом влияния применяемых лекарственных препаратов на метаболизм глюкозы и липидный профиль. С другой стороны, коррекция дисгликемии и других метаболических расстройств требует учета многочисленных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, проблемы курации сердечно-сосудистых и дисметаболических изменений при МС представляются комплексными, интересными и требующими дальнейших исследований и дискуссий.

Статья печатается в сокращении.

Впервые опубликована в журнале «Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза», 2012, № 1.

АНОНС

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами

Конференція з міжнародною участю Секрети судинної хірургії: новітні мініінвазивні технології, діагностика та лікування атеросклеротичних та тромботичних уражень судин

18–19 жовтня 2012 року, м. Київ

(Згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України та НАМН України на 2012 рік)

Основні програмні питання конференції

- Сучасні діагностичні можливості та міждисциплінарний підхід до розроблення діагностично-лікувального алгоритму у хворих з судинною патологією
- Мініінвазивні та гібридні технології в хірургічному лікуванні захворювань судин (рентгеновакулярні, мініінвазивні та гібридні втручання на судинах)
- Ангіологія: профілактика, консервативне лікування та реабілітація пацієнтів із судинними захворюваннями (погляд різних спеціалістів)

У конференції братимуть участь провідні спеціалісти з променевої діагностики, кардіології, неврології, ендокринології, ревматології, гематології та інших галузей медицини.

Подорож для особистої участі у роботі Конференції, карта-схема розташування установи, бронювання готелів, друкування матеріалів та інше будуть розміщені на сайті технічного організатора конференції ТОВ «Ворлдсервіс груп»; тел.: (044) 209-08-59, 520-27-27; сайт: www.worldservice.ua

Місце проведення: 01014, м. Київ, вул. Верхня, 5.

З питань участі в конференції контактувати:

Гупало Юрій Миронович — (044) 254-64-28, (067) 93-67-820;

e-mail: Uriy_Gupalo@ukr.net

Електронні варіанти матеріалів надсилати до 15 серпня 2012 Осадчому Олександрю Іллічу — (044) 254-68-71; 067-76-76-489;

e-mail: Osadchy2006@rambler.ru

Якобчуку Анатолію Володимировичу — (044) 254-68-71; 050-543-02-02;

e-mail: Yakobchuk@poliklinka-1.gov.ua



В.І. Паньків,
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ



Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому

Метаболічний синдром (МС) — це комплекс метаболічних порушень і серцево-судинних захворювань (ССЗ), патогенетично взаємопов'язаних через інсулінорезистентність (ІР) з порушенням толерантності до глюкози (ПТГ), атерогенною дисліпідемією (підвищенням тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зниженням ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)), артеріальною гіпертензією (АГ) на фоні абдомінального ожиріння. Зарубіжні та вітчизняні дослідники, а також експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) характеризують МС з його основною клінічною ознакою (абдомінальним ожирінням) як пандемію ХХІ ст. Серед населення економічно розвинених країн, за даними різних авторів, поширеність МС становить від 25 до 40%. На сьогодні реєструється «омолодження» цієї патології. Так, частота розвитку МС у підлітків і осіб молодого віку підвищилася за останні 60 років у 1,5 раза, а наявність надмірної маси тіла у дітей в економічно розвинених країнах досягає 14%.

Ожиріння, АГ, порушення вуглеводного і ліпідного обміну є факторами ризику розвитку ССЗ, які, за оцінками експертів ВООЗ, посідають провідне місце серед причин смертності населення індустріально розвинених країн. Порушення, які властиві МС, тривалий час мають безсимптомний перебіг, нерідко починають формуватися в підлітковому та юнацькому віці, задовго до клінічної маніфестації АГ, атеросклеротичних уражень судин, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, що визначає неоднорідність клінічних проявів на різних етапах розвитку цієї патології. Практично всі складові МС є небезпечними факторами ризику розвитку ССЗ. Наявність МС у 3–6 разів підвищує ризик розвитку АГ, ЦД 2-го типу і смертності.

Згідно із сучасними уявленнями про регуляцію метаболізму глюкози і ліпідного обміну, основу патогенезу МС формують два патофізіологічні дефекти, що контролюють динаміку рівнів глікемії: ІР — зниження чутливості до інсуліну інсулінозалежних тканин; порушення функції β-клітин підшлункової залози. На першому етапі (доклінічна форма МС) гіперглікемія зумовлена зниженням засвоєння глюкози м'язовою і жировою тканиною в результаті первинної ІР і компенсаторної гіперпродукції глюкози печінкою. У відповідь на гіперглікемію для збереження нормального обміну глюкози підвищується секреція інсуліну β-клітинами підшлункової залози. За цих умов первинна ІР на фоні неадекватної секреції інсуліну призводить до розвитку ПТГ.

На другому етапі хронічна персистуюча гіперглікемія супроводжується глюкозотоксичністю, що сприяє розвитку вторинної ІР і десенситизації β-клітин підшлункової залози з погіршенням їх секреторної активності.

ІР розглядається як порушена біологічна відповідь периферичних тканин організму на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну. Біологічна дія інсуліну полягає у регуляції метаболічних реакцій (обмін вуглеводів, жирів і білків) і мітогенних процесів (росту, диференціювання тканин, синтезу ДНК, транскрипції генів). Тому сучасне поняття ІР не зводиться до параметрів, що характеризують тільки метаболізм вуглеводів, а містить також зміни обміну жирів, білків, функції клітин ендотелію, експресії генів та ін.

Термін «інсулінорезистентність» не слід ототожнювати із «синдромом інсулінорезистентності» або «метаболічним синдромом», описаним G. Reaven, до складу якого входять ПТГ, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, АГ, гіперурикемія, гіперкоагуляція,

мікроальбумінурія і деякі інші системні порушення. ІР виникає і при інших патологічних або фізіологічних станах, що не входять до поняття «метаболічний синдром»: полікістоз яєчників, хронічна ниркова недостатність, інфекції, терапія глюкокортикоїдами, вагітність, старіння.

Поширеність ІР була вивчена у великому популяційному дослідженні, проведеному в Італії в м. Брунек, що включало 888 осіб віком від 40 до 79 років. При аналізі ІР методом НОМА було виявлено, що ІР трапляється у 10% осіб без метаболічних порушень; у 58% осіб з АГ (артеріальний тиск (АТ) > 160/95 мм рт. ст.); у 63% осіб із гіперурикемією (сечова кислота сироватки крові > 416 мкмоль/л у чоловіків і > 387 мкмоль/л у жінок); у 84% осіб із гіпертригліцеридемією (тригліцериди > 2,85 ммоль/л); у 88% осіб із низьким рівнем холестерину ЛПВЩ (< 0,9 ммоль/л у чоловіків і < 1,0 у жінок); у 66% осіб із ПТГ.

При поєднанні ЦД 2-го типу (чи ПТГ) з дисліпідемією, гіперурикемією та АГ, тобто з основними компонентами МС, частота виявлення ІР досягає 95%. Це свідчить про те, що дійсно рушійним механізмом розвитку МС є ІР.

ІР периферичних тканин має важливе значення для розвитку МС. Клінічно найбільш важливою є втрата чутливості до інсуліну з боку м'язової, жирової тканини і печінки. ІР м'язової тканини проявляється зменшенням надходження глюкози з крові до міоцитів та її утилізації в м'язових клітинах. ІР жирової тканини проявляється в резистентності до антиліполітичної дії інсуліну, що призводить до нагромадження вільних жирних кислот (ВЖК) і гліцерину. ВЖК надходять до печінки, де стають основним джерелом формування атерогенних ліпопротеїнів дуже низької щільності. ІР тканини печінки характеризується зниженням синтезу глікогену й активацією процесів розпаду глікогену до глюкози (глікогеноліз) і синтезу глюкози *de novo* з амінокислот, лактату, пірувату, гліцерину (глюконеогенез), внаслідок чого глюкоза з печінки надходить до кровотоку. Ці процеси в печінці активуються внаслідок відсутності їх пригнічення інсуліном.

Уперше гіпотеза про значення ІР у патогенезі порушень вуглеводного обміну виникла ще у 1939 р. Н. Himsworth і R. Keeg використали термін «інсулінонечутливість» (синонім ІР) для опису слабого зниження глікемії у відповідь на введення екзогенного інсуліну в хворих на цукровий діабет з надмірною масою тіла. ІР периферичних тканин задовго випереджує розвиток ЦД 2-го типу і може виявлятися у найближчих родичів пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не мають порушень вуглеводного обміну. Тривалий час наявна ІР компенсується надмірною продукцією інсуліну β-клітинами підшлункової залози (станом гіперінсулінемії), що підтримує вуглеводний обмін у нормі. Гіперінсулінемія прирівнюється до маркерів ІР і вважається передвісником розвитку ЦД 2-го типу. Згодом при підвищенні ступеня ІР β-клітини не справляються зі збільшенням

навантаженням глюкозою, що призводить до поступового виснаження інсуліносекреторної здатності β-клітин і клінічної маніфестації ЦД.

Насамперед негативного впливу зазнає функція швидкої секреції інсуліну у відповідь на харчове навантаження (тобто перша фаза секреції інсуліну), тоді як друга фаза (фаза базальної секреції інсуліну) залишається надмірною. Розвиток гіперглікемії ще більше посилює ІР периферичних тканин і пригнічує інсуліносекреторну функцію β-клітин. Цей механізм отримав назву «глюкозотоксичність».

Припускають, що феномен ІР має певну генетичну основу, закріплену в процесі еволюції. Згідно з гіпотезою про «ощадливий генотип», запропонованою V. Neel у 1962 р., ІР — це еволюційно закріплений механізм виживання в несприятливих умовах, коли періоди достатку чергувалися з періодами голоду. Наявність ІР забезпечувала нагромадження енергії у вигляді відкладень жиру, запасів якого вистачало на те, щоб пережити голод. У процесі природного відбору як найбільш доцільні закріплювалися ті гени, які забезпечували ІР і нагромадження енергії. Гіпотеза підтверджується в експерименті на мишах, яких піддавали тривалому періоду голодування. Виживали тільки ті миші, в яких була генетично опосередкована ІР. У сучасних умовах у країнах із високим рівнем життя механізми ІР, які збереглися в генетичній пам'яті, продовжують «працювати» на нагромадження енергії, що призводить до розвитку абдомінального ожиріння, дисліпідемії, АГ і ПТГ.

ІР розглядається як зниження реакції інсуліночутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації. Вивчення генетичних факторів, що зумовлюють розвиток ІР, свідчить про її полігенний характер. У розвитку порушень чутливості до інсуліну мають значення: мутації генів субстрату інсулінового рецептора (CIP-1), глікогенсинтетази, гормоночутливої ліпази, β₃-адренорецепторів, фактора некрозу пухлин α (ФНП-α), роз'єднуючого протеїну (UCP-1), а також молекулярні дефекти білків, що передають сигнали інсуліну (підвищення експресії Rad-білка і роз'єднуючого протеїну (UPC-1) — інгібітору тирозинкінази інсулінового рецептора в м'язовій тканині, зниження мембранної концентрації й активності внутрішньоклітинних транспортерів глюкози — GLUT-4 у м'язовій тканині).

Важливу роль у розвитку і прогресуванні ІР і пов'язаних з нею метаболічних розладів відіграє жирова тканина абдомінальної ділянки, нейрогормональні порушення, супутні абдомінальному ожирінню, підвищена активність симпатичної нервової системи. Застосування комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії дало можливість вивчити топографію жирової тканини в абдомінальній ділянці і розділити її на вісцеральну (інтраабдомінальну) і підшкірну. Підтверджено взаємозв'язок між вісцеральною жировою тканиною, ІР і порушеннями метаболізму. Дослідження показали, що значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини, зазвичай, поєднується з метаболічними



порушеннями. Встановлена чітка кореляція між ступенем розвитку вісцеральної жирової тканини і величиною окружності талії.

Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, має більшу іннервацію, ширшу мережу капілярів і безпосередньо сполучається з порталною системою. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність β -адренорецепторів (особливо β_3 -типу), кортикостероїдних і андрогенних рецепторів і відносно низьку щільність α_2 -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку — до антиліполітичної дії інсуліну (особливо в постпрандіальний період), забезпечуючи належну сприйнятливості до гормональних змін, які часто супроводжують абдомінальне ожиріння.

Гормональні порушення, супутні вісцерально-абдомінальному ожирінню: підвищення кортизолу, тестостерону й андростендіону у жінок, зниження прогестерону, тестостерону у чоловіків, зниження соматотропного гормону, підвищення інсуліну інорадреналіну. Вони насамперед сприяють відкладенню жиру переважно у вісцеральній ділянці, а також безпосередньо або опосередковано — розвитку ІР і метаболічних порушень. Експериментальні і клінічні дослідження із застосуванням клемп-методу показали пряму залежність між ступенем розвитку абдомінально-вісцеральної жирової тканини і вираженістю ІР.

Інтенсивний ліполіз у вісцеральних адипоцитах призводить до виділення великої кількості ВЖК, здебільшого в порталну циркуляцію. У печінці ВЖК перешкоджають зв'язуванню інсуліну гепатоцитами, зумовлюючи розвиток ІР на рівні печінки, зниження екстракції інсуліну печінкою і розвиток системної гіперінсулінемії.

У свою чергу гіперінсулінемія через порушення авторегуляції інсулінових рецепторів підвищує периферичну ІР. ВЖК також пригнічують гальмівну дію інсуліну на глюконеогенез, сприяючи збільшенню продукції глюкози печінкою. У м'язовій тканині, згідно з гіпотезою Randle, ВЖК конкурують із субстратом у циклі глюкоза–жирні кислоти, зменшують утилізацію глюкози міоцитами, що також сприяє розвитку гіперглікемії та компенсаторної гіперінсулінемії.

Як показали дослідження останніх років, жирова тканина виконує авто-, пара- і ендокринну функції і секретує велику кількість речовин, що мають різні біологічні ефекти, які можуть призводити до розвитку супутніх ожирінню ускладнень, у тому числі й ІР.

Найбільш вивченими на сьогодні є ФНП- α і лептин. Багато дослідників розглядають ФНП- α як медіатор ІР при ожирінні. Експресія ФНП- α найбільш виражена в адипоцитах вісцеральної жирової тканини. ФНП- α знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора і фосфорилування тирозину СІР-1, а також гальмує експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози GLUT-4 у м'язовій і жировій тканині.

Лептин, що секретується переважно адипоцитами, чинить свій вплив на рівні гіпоталамуса, регулюючи харчову поведінку й активність симпатичної нервової системи, а також ряд нейроендокринних функцій. Участь лептину в регуляції обміну глюкози інтенсивно вивчається. Багатьма дослідженнями показано, що в печінці він може гальмувати дію інсуліну на глюконеогенез шляхом впливу на активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази — ферменту, обмежуючого швидкість глюконеогенезу. У деяких дослідженнях було виявлено, що лептин чинить гальмівний вплив на фосфорилування тирозину СІР-1 у м'язовій тканині. Встановлено незалежну від індексу маси тіла позитивну кореляцію між продукцією лептину, гіперінсулінемією та ІР. Повідомляється про здатність лептину підвищувати захоплення глюкози жировими клітинами.

Із зовнішніх факторів, які негативно впливають на чутливість тканин до інсуліну, найбільше значення мають гіподинамія і надмірне споживання жирів. Гіподинамія супроводжується зниженням транслокації транспортерів глюкози (GLUT-4) у м'язових клітинах. За оцінками G. Reaven, ІР можна виявити у 25% осіб, що ведуть малорухливий спосіб життя.

Надмірне споживання тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти, призводить до структурних змін фосфоліпідів мембран клітин і порушення експресії генів, контролюючих проведення інсулінового сигналу всередину клітини, тобто до розвитку ІР. Гіпертригліцеридемія, особливо постпрандіальна, часто спостерігається у пацієнтів з абдомінальним типом ожиріння і супроводжується надмірним відкладенням ліпідів у м'язах. Це порушує активність ферментів, які беруть участь у метаболізмі глюкози, тобто призводить до ІР. Це далеко не повний перелік можливих механізмів розвитку ІР при абдомінально-вісцеральному ожирінні, що зумовлює необхідність подальших досліджень у цій галузі.

Гіпертригліцеридемія розглядається як фактор, який пришвидшує розвиток ССЗ. Установлена незалежна кореляція між гіпертригліцеридемією й атеросклерозом сонних артерій. Інші дослідження свідчать про те, що гіпертригліцеридемія, особливо в постпрандіальний період, сприяє зниженню рівня холестерину ЛПВЩ, утворенню дрібних щільних часток ЛПНЩ і порушенню реологічних властивостей крові.

Розлади з боку згортальної системи крові при МС характеризуються підвищенням рівня фібриногену і вмісту рівня інгібіторів фібринолізу — фактора VII та інгібітору активатора плазміногену 1 (ІАП-1). Високий рівень ІАП-1, що секретується переважно вісцеральною жировою тканиною, розглядається як один із найважливіших параметрів МС. Високий рівень ІАП-1, як свідчать дослідження, є незалежним предиктором інфаркту міокарда у чоловіків з ішемічною хворобою серця (ІХС). Вважають, що при підвищенні рівня ІАП-1 в осіб із МС мають значення також гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія і високий рівень ФНП- α . Показано також, що

зменшення маси вісцерального жиру супроводжується зниженням рівня ІАП-1.

АГ часто є одним із перших клінічних проявів МС. Водночас взаємозв'язок між АГ, ІР і гіперінсулінемією при МС продовжує активно обговорюватися. У розвитку АГ при синдромі ІР провідне значення має комплексний вплив гіперінсулінемії і супутніх метаболічних порушень. Основні механізми впливу хронічної гіперінсулінемії на АТ полягають у блокуванні трансмембранних іонообмінних зв'язків (Na^+ , K^+ і Ca^{2+} -залежної АТФази), підвищуючи вміст внутрішньоклітинного Na^+ і Ca^{2+} , зменшуючи вміст K^+ , що призводить до підвищення чутливості судинної стінки до пресорних дій. Водночас підвищується реабсорбція Na^+ у проксимальних і дистальних канальцях нефрону, сприяючи затримці рідини і розвитку гіперволемії, а також збільшенню вмісту Na^+ і Ca^{2+} у стінках судин. Відбувається стимуляція проліферації гладеньком'язових клітин судинної стінки, звуження артеріол, що призводить до збільшення судинного опору. Крім того, підвищується активність симпатичної нервової системи зі збільшенням судинного тону, а також активність ренін-ангіотензинової системи. Усі зазначені ефекти в сукупності сприяють підвищенню АТ.

При синдромі ІР розвивається дисфункція ендотелію судин і, зокрема, порушується синтез оксиду азоту в судинній стінці (оксид азоту є потужним вазодилатором). Він чинить стримуючий вплив на проліферацію гладеньком'язових клітин, гальмує адгезію моноцитів до ендотелію судинної стінки, зменшує перекисне окиснення ліпідів, тобто обереігає стінки судин від ушкодження. Тому розвиток дисфункції ендотелію сприяє пришвидшенню розвитку атеросклеротичних уражень судин.

В експериментальних дослідженнях М. Stumvoll (1999) було показано, що жирова, м'язова тканина і печінка мають неоднакову чутливість до інсуліну. Так, наприклад, у нормі для пригнічення на 50% ліполізу в жировій тканині необхідно близько 10 мкОд/мл інсуліну, для пригнічення на 50% продукції глюкози печінкою необхідно вже близько 30 мкОд/мл інсуліну, а для збільшення на 50% захоплення глюкози м'язовою тканиною дозу інсуліну необхідно підвищити до 100 мкОд/мл. Отже, жирова тканина і в нормі, і при МС має мінімальний ступінь ІР, тканина печінки — проміжний, а м'язова тканина — максимальний. Тому в процесі розвитку порушень вуглеводного обміну, при виснаженні секреторної функції β -клітин і відносному зменшенні гіперінсулінемії, спочатку випадає функція захоплення глюкози м'язовою тканиною, потім зазнає негативного впливу глікогенсинтетична функція печінки і в останню чергу відбувається зниження ліполітичної функції жирової тканини.

Серцево-судинна смертність серед хворих на ЦД 2-го типу в 3–4 рази вища, ніж у осіб, у яких не відзначають метаболічних порушень. Припускають, що в основі пришвидшеного атерогенезу і високої летальності внаслідок ІХС в осіб із МС може лежати ІР і супутня їй гіперінсулінемія. Існує немало клінічних

Таблиця. Фізіологічні ефекти інсуліну на рівні клітин

Інсулін стимулює	Інсулін пригнічує
<ul style="list-style-type: none"> Захоплення глюкози Синтез глікогену Захоплення амінокислот Синтез ДНК Синтез білка Синтез жирних кислот Транспортування іонів 	<ul style="list-style-type: none"> Ліполіз Глюконеогенез Апоптоз

доказів, що гіперінсулінемія є незалежним фактором ризику розвитку ІХС в осіб без порушень вуглеводного обміну: дослідження Paris prospective (близько 7000 обстежених), Busselton (понад 1000 обстежених) і Helsinki Policemen (982 обстежених) (метааналіз В. Balkau).

Ці дані мають експериментальне обґрунтування. Роботи R. Stout у 80-х роках ХХ ст. і K. Naruse (2009) свідчать про те, що інсулін здійснює прямий атерогенний вплив на стінки судин, зумовлюючи проліферацію і міграцію гладеньком'язових клітин, синтез ліпідів у гладеньком'язових клітинах, проліферацію фібробластів, активацію згортальної системи крові, зниження активності фібринолізу. Отже, гіперінсулінемія здійснює вагомий внесок у розвиток і прогресування атеросклерозу в осіб із МС.

Гіперінсулінемія вважається непрямим маркером ІР. Оцінити безпосереднє значення ІР для розвитку атеросклерозу доволі тяжко у зв'язку зі складністю методик, що використовуються для вірогідного виявлення ІР. У 1999 р. завершилося велике дослідження IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), метою якого було оцінити взаємозв'язок між ІР (шляхом визначення при внутрішньовенному тесті толерантності до глюкози) і серцево-судинними факторами ризику в популяції осіб без ЦД і хворих на ЦД 2-го типу. В якості маркера атеросклеротичного ураження судин вимірювалася товщина стінки сонної артерії. У результаті дослідження була виявлена чітка пряма залежність між ступенем ІР і вираженістю абдомінального ожиріння, атерогенністю ліпідного спектра крові, активацією системи коагуляції, а також товщиною стінки сонної артерії як серед осіб без ЦД, так і у хворих на ЦД 2-го типу. За допомогою проведення розрахункових методів було показано, що на кожен одиницю ІР товщина стінки сонної артерії збільшується на 30 мм.

Розуміння механізмів розвитку ІР надзвичайно важливе для виявлення генів, відповідальних за її розвиток, для розробки нових підходів до лікування ІР. У нормі інсулін шляхом з'єднання зі своїм рецептором на поверхні клітин м'язової, жирової тканини або печінки регулює процеси, зазначені в таблиці.

Після приєднання інсуліну до свого рецептора відбувається автофосфорилізація цього рецептора за участю тирозинкінази і подальше його з'єднання із СІР-1 або СІР-2. У свою чергу молекули СІР активують фосфатидилінозитол-3-кіназу, стимулюючи транслокацію GLUT-4 — транспортера глюкози через мембрану клітини. Цей механізм забезпечує активацію



метаболических (транспортування глюкози, синтез глікогену) і мітогенних (синтез ДНК) ефектів інсуліну.

Дослідження в галузі молекулярної біології і генетики показали, що в осіб із МС наявні генетичні дефекти, відповідальні за передачу сигналу після з'єднання інсуліну зі своїм рецептором (пострецепторні дефекти). Насамперед порушується транслокація переносника глюкози GLUT-4. Це результат генетичних дефектів на рівні СІР-1 і/або фосфатидилінозитол-3-кінази. При МС також виявлена порушена експресія й інших генів, що забезпечують метаболізм глюкози і ліпідів: гена глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глюкокінази, ліпопротеїналіпази, синтази жирних кислот та ін.

Генетична схильність до ІР може не реалізуватися і не проявитися клінічно (у вигляді МС) за відсутності відповідних факторів навколишнього середовища: надмірного калорійного харчування і низької фізичної активності. Ці фактори самі по собі сприяють збільшенню абдомінального ожиріння, нагромадженню ВЖК і, отже, посиленню наявної ІР.

Існує кілька методів визначення ІР. Найточнішим методом, визнаним золотим стандартом оцінки ІР, є еуглікемічний інсуліновий клемп, розроблений і запропонований R. DeFronzo, R. Andres і співавторами (1979). Згідно з цією методикою пацієнтові одночасно проводять інфузію інсуліну для підтримання певного рівня гіперінсулінемії (вище базального) та інфузію глюкози для підтримання стабільного рівня глікемії. При зниженні глікемії нижче базального рівня швидкість інфузії глюкози підвищують і, навпаки, при підвищенні рівня глікемії швидкість інфузії глюкози знижують. Загальна кількість глюкози, введена за певний час (індекс М), є показником впливу інсуліну на метаболізм глюкози. Чим більше глюкози необхідно ввести за одиницю часу для підтримання стабільного рівня глікемії, тим більше пацієнт чутливий до дії інсуліну. Якщо кількість уведеної глюкози невелика, пацієнт резистентний до інсуліну. Однак цей метод досить трудомісткий і високовартісний, що не дає змоги його використовувати в клінічній практиці.

Інший метод є спрощеною моделлю клемпа (мінімальна модель) і ґрунтується на багаторазовому визначенні глікемії та інсуліну крові в процесі проведення внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози. Потім за допомогою комп'ютерної обробки даних обчислюється індекс чутливості до інсуліну. Цей метод повністю корелює з методом клемпа в осіб із МС.

Найпростішим і найзручнішим для застосування в клінічній практиці методом оцінки ІР є зміна концентрації інсуліну плазми крові натще. Гіперінсулінемія при нормоглікемії зазвичай свідчить про наявність ІР і є передвісником розвитку порушень вуглеводного обміну. Складність становить стандартизація цього методу, оскільки нормальні значення інсулінемії вкрай варіабельні. Запропоновані різні індекси для оцінки ІР, які обчислюються за співвідношенням концентрації інсуліну і глюкози плазми крові натще і/або після харчового навантаження. Одним із таких загальноприйнятих роз-

рахункових індексів є індекс НОМА, розроблений D. Matthews (1985):

$$\text{інсулін сироватки крові натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза плазми крові натще (ммоль/л)} / 22,5$$

Чим вищий індекс НОМА, тим нижча чутливість до інсуліну і, отже, вища ІР. Метод широко застосовується в умовах стаціонару, однак внаслідок високої варіабельності даних не рекомендується для використання з метою рутинного скринінгу. Цей метод прийнятний більшою мірою для визначення ІР в осіб без порушень вуглеводного обміну, але з групи ризику його розвитку. Відомо, що при розвитку ЦД 2-го типу важливим є уже не ІР, а зниження секреції інсуліну. При розгорнутій клінічній картині ЦД 2-го типу вміст інсуліну сироватки крові знижується, але при цьому підвищується показник глюкози плазми крові натще, внаслідок чого можна за допомогою проведення розрахункового методу отримати хибнопідвищений показник ІР.

Отже, аналіз механізмів ІР і секреції інсуліну для розвитку МС підтверджує ключове значення ІР у цьому процесі.

Література

1. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988; 37: 1595–1607.
2. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders/ The Brunneck Study // *Diabetes*. — 1998; 47: 1643–1648.
3. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром. Возможности диагностики и лечения. Подготовлено на основе рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. — 2008: 1–16.
4. Березин А.Е. Концепция «пациента высокого кардиоваскулярного риска»: в центре внимания — сахарный диабет и метаболический синдром (обзор клинических рекомендаций) // *Укр. мед. часопис*. — 2007; 2(58): 20–23.
5. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит // *Пробл. эндокринологии*. — 2010; 3: 47–51.
6. Мітченко О.І., Корпачев В.В. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Українська асоціація кардіологів, Українська асоціація ендокринологів. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації. — К., 2009. — 42 с.
7. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // *Lancet*. — 2005; 366 (9491): 1059–1062.
8. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. — 2009; 120 (16): 1640–1645.
9. Borch-Johnsen K., Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome // *Diabetologia*. — 2010; 53 (4): 597–599.

Повний список літератури, який включає 14 пунктів, знаходиться в редакції.

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна академія медичних наук України
 Ужгородський національний університет МОНМС України
 Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України
 Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України
 Управління охорони здоров'я Закарпатської облдержадміністрації
 Асоціація ангіологів і судинних хірургів України
 Асоціація хірургів Закарпаття

IV З'їзд судинних хірургів і ангіологів України

12–14 вересня 2012 року, м. Ужгород

(Згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій та семінарів і пленумів МОЗ, МОНМС та НАМН України на 2012 рік)

Наукова тематика з'їзду

- Ураження брахіоцефальних артерій
- Синдроми обкрадування в судинній хірургії
- Мезентеріальні тромбози
- Хронічні оклюзійні захворювання артерій нижніх кінцівок
- Гострі артерійні тромбози та емболії
- Синдром грудного виходу
- Аневризми аорти та периферійних артерій
- Вазоренальна гіпертензія
- Венозний тромбоемболізм
- Профілактика тромбоемболії легеневої артерії
- Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок
- Варикотромбофлебіт
- Консервативне лікування хронічної венозної та артеріальної недостатності
- Травми артерій та вен
- Вторинна профілактика мозкових інсультів та транзиторних ішемічних атак
- Проблеми атеротромбозу
- Каротидна ендартеректомія та стентування
- Синдром діабетичної стопи

На з'їзд запрошуються судинні хірурги, ангіологи, неврологи, хірурги, анестезіологи, лікарі ультразвукової діагностики, ендovasкулярні хірурги і нейрорентгенологи.

Офіційні мови конференції: українська, російська, англійська.

Усі відомості щодо організації та проведення З'їзду, контактні дані та вимоги до оформлення статей та тез доповідей знаходяться на сайті <http://sudyny.uzhgorod.ua/> та доступні до завантаження. Користуйтеся, будь ласка, вимогами розміщеними на сайті.

Термін подачі матеріалів до 1 липня 2012 року.

Роботи, надіслані після вказаного терміну, або оформлені всупереч вимогам, розглядатися і публікуватися не будуть.

Голова оргкомітету — професор Василь Іванович Русин — тел. (050) 542-51-67, (0312) 61-59-99;
 тел./факс: (0312) 61-35-70; e-mail: roff75@mail.ru

Члени оргкомітету:

професор Вячеслав Васильович Корсак — тел.: (050) 540-68-82, тел./факс: (0312) 61-35-70;
 Костянтин Євгенович Румянцев — тел.: +380509509584, тел./факс: (0312) 61-59-99; e-mail: roff75@mail.ru



Можливості хірургічної корекції метаболічного синдрому у хворих із ожирінням

Ожиріння є фактором ризику розвитку багатьох захворювань, що зумовлюють високий рівень смертності. Одним із найбільш значимих серед них є метаболічний синдром (МС), що представляє собою комплекс захворювань, основними з яких є: інсулінорезистентність, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у розвинених країнах світу від 20 до 50% населення має надмірну масу тіла чи ожиріння. В Україні у 30–35% жителів відзначають ожиріння або надмірну масу тіла, а у 8–10% цих хворих спостерігаються крайні ступені ожиріння.

Консервативне лікування МС є низькоефективним, особливо при морбідному ожирінні (МО). Досвід застосування бариатричних операцій показав, що вони можуть суттєво коригувати порушення вуглеводного та ліпідного обміну у хворих із МО і розглядатися як патогенетично обґрунтований метод лікування МС.

У середині ХХ ст. почали застосовувати перші патогенетично спрямовані операції для лікування ожиріння. Бариатрична хірургія [грец. *barys* — важкий, пов'язаний із масою тіла, та грец. *iatrike* — медицина] — розділ загальної хірургії, направлений на зменшення надлишку маси тіла хворих із МО шляхом виконання операцій на органах шлунково-кишкового тракту.

На сьогодні відомі бариатричні операції можна розподілити на 3 групи: мальабсорбтивні втручання; операції, що зменшують об'єм шлунка (гастро-рестрективні) та комбіновані оперативні втручання (гібридні).

У результаті довготривалого 14-річного спостереження за пацієнтами, що перенесли шунтування шлунка (ШШ), W. Pories і R. Albercht встановили, що у 82,9% хворих, у яких до операції діагностували ЦД 2-го типу, і у 98,7% пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози відзначена вірогідна, швид-

ка та стабільно тривала нормоглікемія, нормальні рівні глікованого гемоглобіну та інсуліну в після-операційний період. Однак автори окремо зазначають, що лише зменшення маси жирової тканини внаслідок операції не може пояснити антидіабетичний ефект ШШ за Ру [15]. Порівняльна оцінка результатів хірургічного методу лікування показала, що він дає кращі результати лікування ЦД 2-го типу, ніж консервативний підхід [16]. При цьому рівень смертності, в тому числі інтраопераційної, за тривалий час спостереження був майже в 3 рази нижчий, ніж у групі хворих, які отримували консервативне лікування [17].

Для діагностики ожиріння та визначення його ступеня використовували індекс маси тіла (ІМТ) згідно з Міжнародною класифікацією ожиріння, що була прийнята ВООЗ у 1997 р. (табл. 1). ІМТ вираховували як відношення маси тіла в кілограмах (кг) до зросту в метрах в квадраті (м²):

$$ІМТ = \text{маса тіла, кг} / (\text{зріст} \times \text{зріст}), \text{ м}^2$$

Крім того, в бариатричній хірургії існує необхідність виокремлення морбідного суперожиріння при ІМТ ≥ 50 кг/м² і морбідного «супер-суперожиріння» при ІМТ ≥ 60 кг/м².

Таблиця 1. Класифікація ступенів ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 1997)

Маса тіла	ІМТ, кг/м ²	Ризик виникнення супутніх захворювань
Дефіцит маси тіла	< 18,5	Низький (підвищений ризик інших захворювань)
Нормальна маса тіла	18,5–24,9	Звичайний
Надмірна маса тіла	25,0–29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30,0–34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35,0–39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня (МО)	$\geq 40,0$	Надзвичайно високий



Для оцінки ефективності лікування хворих із ожирінням визначали надлишок маси тіла (EW), втрату маси тіла (WL) та втрату надлишку маси тіла в процентах (% EWL).

Надлишок маси тіла — це різниця між фактичною масою тіла та ідеальною, яка визначається за Міжнародною таблицею маси тіла та зросту (Metropolitan Height and Weight Tables, Converted to Metric System, 1983). **Втрата маси тіла** — це різниця між масою тіла перед операцією та певною послідувальною післяопераційною масою тіла хворого. **Процент втрати надлишку маси тіла** — це відношення величини втрати маси тіла до величини надлишку маси тіла до операції, помножене на 100.

Згідно з Міждисциплінарними європейськими рекомендаціями з хірургії морбідного ожиріння, показання до бариатричної хірургії такі [117]:

- 1) хворі вікової групи від 15 до 70 років;
- 2) ІМТ ≥ 40 кг/м²;

3) ІМТ 35–40 кг/м² із супутніми захворюваннями, що пов'язані з ожирінням, та ймовірність покращення їх перебігу після хірургічного лікування (метаболічні розлади, кардіореспіраторні захворювання, тяжкі остеоартрити та ін.). При чому критерій ІМТ може бути поточний або задокументований раніше.

Показання до виконання бариатричних операцій у хворих віком старше 60 років повинні розглядатися індивідуально. У таких випадках основна мета хірургічного методу — покращення якості життя. Тому необхідно ретельно оцінити всі переваги та недоліки.

Проте не всім хворим із ожирінням показано виконання бариатричної операції, яка не є косметичним втручанням, а передусім спрямована на уникнення патологічних наслідків МО. Необхідна готовність хворого до проведення певної бариатричної операції та його розуміння в обов'язковості довготривалого післяопераційного спостереження. Крім того, пацієнт має бути достатньо проінформованим і адекватно підготовленим до потенційних ускладнень втручання. Такий скринінг забезпечує відповідний відбір пацієнтів, за який цілком несуть відповідальність хірург та операційна команда (Recommendations for Facilities Performing Bariatric Surgery, ST-34, the American College of Surgeons). При виконанні роботи автори користувалися критеріями відбору, визначеними Національним інститутом здоров'я США, що розділені на 6 основних категорій: вік; ІМТ; сімейний анамнез тяжких супутніх захворювань, що пов'язані з ожирінням; загальний стан та наявність тяжких супутніх захворювань, що пов'язані з ожирінням; неефективність серйозного консервативного лікування; психічна адекватність та готовність для довготривалої програми спостереження (Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report NIH Publication No. 98-4083. September 1998. National Institute of Health).

ШШ (група А) — комбінована бариатрична операція, при якій також створюється «малий» шлунок

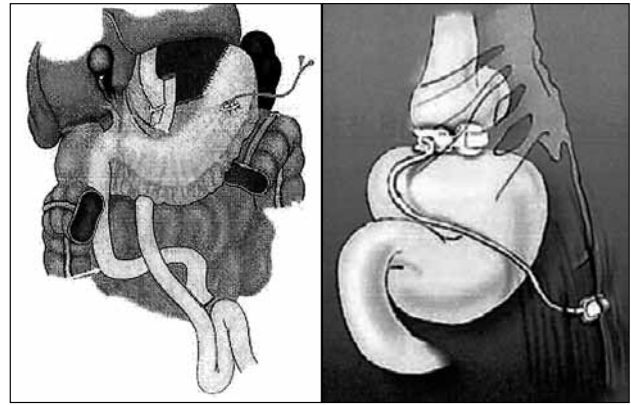


Рис. 1. Схеми операцій: А — ШШ; Б — БШ

об'ємом 30 мл, але іншим способом, — внаслідок виключення більшої частини шлунка, дванадцятипалої кишки і початкового відділу порожньої кишки для проходження по них їжі. Методика операції передбачає пересічення стінки шлунка і порожньої кишки та виконання реконструкції (переміщення) частини тонкої кишки і шлунка, як показано на рисунку 1.

Бандажування шлунка (БШ, група Б) — це шлунково-обмежувальна бариатрична операція, що спрямована на створення «малого» шлунка, що має об'єм 20–15 мл шляхом накладання бандажа на шлунок. Завдяки невеликому об'єму та відносно вузькому співустью їжа затримується і виникає швидке насичення. Це найбільш фізіологічна, оборотна (можливість видалити бандаж без порушення анатомії шлунка і стравоходу) бариатрична операція.

Особливості стану вуглеводного обміну у хворих із ожирінням та метаболічним синдромом

Як зазначено в таблиці 2, лише у п'ятій частині (20,4%) серед 147 хворих із МО у доопераційний період відзначали нормальні показники рівня глюкози у крові, рівень пептиду у сироватці крові натще був у 1,9 раза вищий порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

У 38,8% хворих спостерігали порушення глікемії натще, і ця група розглядалася як перехідний стан від норми до патології. У четвертій частині обстежених (26,5%) виявлена порушена толерантність до глюкози, а у 14,3% — ЦД 2-го типу різного ступеня тяжкості.

У доопераційний період у хворих із МО рівень інсуліну натще зазнавав значних коливань: від нормальних значень (2,52–9,7 мкМО/мл) до підвищених (33,73–49,20 мкМО/мл), а в 1 хворого він був у ≥ 6 разів вищим від норми (66,70 мкМО/мл). Як зазначено в таблиці 3, у групі хворих із МО з нормоглікемією спостерігалася статистично вірогідна ($p < 0,001$) гіперінсулінемія: рівень інсуліну натще був у 3,5 раза вищим ($33,4 \pm 4,5$ мкМО/мл), ніж у контрольній групі. Стимуляція глюкозою спричиняла неадекватне підвищення рівня гормону в



Таблиця 2. Результати глюкозотолерантного тесту (ГТТ) у 147 хворих із МО до операції

Час забору крові	Рівень глюкози в капілярній крові (ммоль/л)			
	норма, n (%) 30 (20,4%)	порушення глікемії натще, n (%) 57 (38,8%)	порушена толерантність, n (%) 39 (26,5%)	ЦД, n (%) 21 (14,3%)
Натще	5,2 ± 0,3	5,7 ± 0,3	6,0 ± 0,2	11,8 ± 1,2
30 хв	6,1 ± 0,4	8,4 ± 1,0	9,8 ± 0,4	13,4 ± 0,8
60 хв	6,6 ± 0,4	9,4 ± 1,0	13,6 ± 1,5	15,3 ± 1,0
90 хв	5,1 ± 0,2	5,9 ± 0,2	11,3 ± 1,0	15,4 ± 1,0
120 хв	4,9 ± 0,1	5,9 ± 0,2	7,9 ± 0,3	14,1 ± 0,6
180 хв	4,5 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,4 ± 0,1	11,7 ± 0,3

групі хворих із МО з нормоглікемією: на 30-й хвилині — в 1,3 раза, на 60-й хвилині — в 6,4 раза, на 90-й хвилині — в 8 разів, а на 120-й і 180-й хвилині — в 4,3 раза ($p < 0,05$ — $p < 0,001$). Концентрація С-пептиду у сироватці крові натще наближалася до норми, але при стимуляції проявляла тенденцію до підвищення. Наприкінці дослідження концентрація гормону залишалася в 2 рази вищою, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$) (див. табл. 2).

У хворих на ЦД початковий рівень інсуліну був у 2,8 раза вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), але нижчим, ніж у групі хворих із нормоглікемією. Продукція інсуліну на стимуляцію глюкозою на 30-й хвилині практично не відрізнялася в абсолютних цифрах ($p > 0,5$) від значень контрольної групи. Проте динаміка підвищення

була різною: якщо в контрольній групі на 30-й хвилині рівень інсуліну був вищим в 3,7 раза від рівня натще, то в групі хворих на ЦД та групі пацієнтів із нормоглікемією — лише в 1,4 раза.

Рівень С-пептиду натще в групі хворих на ЦД був у 1,6 раза вищим, ніж у контрольній групі і становив $3,2 \pm 0,5$ пг/мл із вірогідністю $p < 0,05$. У подальшому його рівень хоча підвищується на 120-й хвилині, але не настільки суттєво як рівень інсуліну, а на 180-й хвилині наближається до початкового рівня ($p > 0,5$).

Проведені дослідження показали, що до операції у хворих із МО всіх вищезазначених груп, особливо у пацієнтів із нормальними показниками ГТТ, була наявна виражена гіперінсулінемія. Хворі, що увійшли до групи із порушеною толерантністю до

Таблиця 3. Показники рівня інсуліну (мкМО/мл) та С-пептиду (пг/мл) у хворих із МО до операції

Група обстежених	Показник	Час забору крові під час ГТТ					
		натще	через 30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв
		1	2	3	4	5	6
Контрольна група, n = 25	Інсулін	9,5 ± 1,4	35,4 ± 2,7	19,7 ± 2,3	10,5 ± 1,8	8,2 ± 1,5	7,4 ± 1,9
	С-пептид	2,0 ± 0,5	5,5 ± 0,9	5,9 ± 0,9	5,3 ± 0,7	4,5 ± 0,7	3,3 ± 0,6
Нормальний ГТТ (рівень глікемії), n = 30	Інсулін р	33,4 ± 4,5 < 0,001	46,9 ± 2,7 < 0,05	126,9 ± 25,3 < 0,001	80,5 ± 12,4 < 0,001	34,3 ± 2,1 < 0,001	31,9 ± 2,9 < 0,001
	С-пептид р	3,9 ± 0,4 < 0,05	3,2 ± 0,4 < 0,05	6,0 ± 0,7 > 0,5	5,9 ± 0,6 > 0,5	2,0 ± 0,4 < 0,005	3,3 ± 0,5 > 0,5
Порушення глікемії натще, n = 57	Інсулін р	21,9 ± 1,2 < 0,002	66,1 ± 3,9 < 0,001	61,3 ± 5,8 < 0,001	45,9 ± 3,1 < 0,001	37,8 ± 2,9 < 0,001	21,1 ± 2,7 < 0,001
	С-пептид р	2,7 ± 0,4 > 0,5	3,9 ± 0,5 > 0,5	4,5 ± 0,5 > 0,5	6,3 ± 0,9 > 0,5	5,6 ± 0,8 > 0,5	7,0 ± 0,9 < 0,01
Порушена толерантність до глюкози, n = 39	Інсулін р	14,8 ± 1,2 < 0,05	64,7 ± 3,7 < 0,01	82,9 ± 2,8 < 0,001	31,9 ± 1,5 < 0,002	59,1 ± 2,4 < 0,001	14,9 ± 1,7 < 0,01
	С-пептид р	2,3 ± 0,2 > 0,5	4,8 ± 0,4 > 0,5	5,9 ± 0,9 > 0,5	7,4 ± 0,8 < 0,05	6,9 ± 0,9 < 0,05	3,4 ± 0,5 > 0,5
ЦД, n = 21	Інсулін р	26,2 ± 4,3 < 0,001	37,3 ± 2,9 > 0,5	41,9 ± 2,3 < 0,002	41,9 ± 3,4 < 0,001	30,6 ± 1,2 < 0,001	34,4 ± 2,5 < 0,001
	С-пептид р	3,2 ± 0,5 < 0,05	3,6 ± 0,3 < 0,05	5,0 ± 0,9 > 0,5	3,1 ± 0,5 < 0,05	5,9 ± 0,8 > 0,5	3,9 ± 0,5 > 0,5



глюкози, мали підвищений рівень інсуліну, що не завжди відповідав рівню глікемії. Проте наприкінці проведення ГТТ рівень інсуліну знижувався до початкового. Рівень С-пептиду був підвищеним і натще, і після стимуляції. У групі хворих із клінічними проявами ЦД, навпаки, підвищений рівень інсуліну більш відповідав підвищеному рівню глюкози, але наприкінці проведення ГТТ його величина залишалася вище початкової. Рівень С-пептиду був підвищеним натще значніше після стимуляції, але не так суттєво, як рівень інсуліну.

Особливості стану ліпідного обміну у хворих із ожирінням та метаболічним синдромом

У більшості хворих спостерігають підвищення концентрації загального холестерину (ХС) $6,72 \pm 1,08$ ммоль/л та майже у всіх хворих відзначають підвищення рівня ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) $4,72 \pm 0,97$ ммоль/л та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) $1,06 \pm 0,33$ ммоль/л, рівень тригліцеридів (ТГ) становить $1,89 \pm 0,88$ ммоль/л, зокрема, спостерігають зниження рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) $1,11 \pm 0,33$ ммоль/л. Найбільш інформативним є підвищення коефіцієнта атерогенності (КА) ліпідних фракцій крові більше ніж у 2 рази, який відображає співвідношення атерогенних та антиатерогенних класів ліпопротеїнів у плазмі крові. Рівень загальних ліпідів залишається в межах норми. Отримані дані свідчать, що серед ускладнень, які відзначають у хворих із МС та ожирінням, провідне місце посідають дисліпопротеїнемії, які можуть призводити до розвитку серцево-судинних захворювань [23, 24].

Функціональний стан міокарда у хворих із метаболічним синдромом

33 хворим із МС (віком від 30 до 74 років; із них 24 жінки і 9 чоловіків; маса тіла пацієнтів становила від 116 до 200 кг; ІМТ коливався від 44,1 до 69,8 кг/м²) була виконана трансторакальна ехокардіографія на апараті Esaote Technos MPX, отримані дані вводилися у комп'ютерну програму. Кожному пацієнту проводили стандартне ультразвукове дослідження у В- та М-режимі, а також доплерографію — у СW-режимі (постійно-хвильовому), РW-режимі (імпульсно-хвильовому) та у формі кольорової доплерографії (CDI — Color Doppler Imaging).

У В-режимі вимірювалися розміри аорти та лівого передсердя, товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка, визначалася фракція викиду за методом «площа–довжина», кінцево-діастолічний розмір лівого та правого шлуночків, площа правого передсердя. У М-режимі визначалася фракція викиду за методом Teicholtz, а також додатково контролювалися товщина стінок лівого шлуночка, характер руху стенок аортального та мітрального клапанів.

Таблиця 4. Відхилення від норми в ехокардіографічних показниках у хворих із ожирінням

Показник	Відхилення від норми, n (%)
Товщина міжшлуночкової перегородки	31 (94)
Товщина задньої стінки лівого шлуночка	30 (91)
Маса лівого шлуночка	9 (90)*
Площа правого передсердя	27 (82)
Передньозадній розмір лівого передсердя	15 (45)
Е/А (тристулковий клапан)	14 (42)
Е/А (мітральний клапан)	13 (39)
Кінцево-діастолічний розмір правого шлуночка	13 (39)
Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка	7 (21)
Фракція викиду	1 (3)

У СW-, РW-режимі вимірювалися кровотік через аорту, легеневу артерію, мітральний та трикуспідальний клапани, нижню порожнисту вену, легеневі вени. Комп'ютерна програма автоматично розраховувала ІМТ, індекс лівого та правого передсердя та інші показники.

Як видно із таблиці 4, лише в 1 хворого виявлено зниження фракції викиду (54% при нижній межі норми 55%), що повністю відповідає даним літератури [13, 17]. Міжшлуночкова перегородка та задня стінка були потовщені у переважній більшості пацієнтів (94 та 91% відповідно).

Кінцево-діастолічний розмір правого шлуночка, площа правого передсердя не можуть бути надійними показниками. Відхилення від норми співвідношення піків раннього діастолічного наповнення та систоли передсердь на мітральному та тристулковому клапанах були лише у 39 та 42% хворих відповідно, що не корелює з даними літератури [13, 16].

Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка був збільшений лише у 21% хворих. При цьому кінцево-діастолічний індекс (співвідношення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка до площі тіла) був розподілений у цій виборці рівномірно — від 28,9 до 87,3 см³/м² (при нормі 35–85 см³/м²); кореляції із ІМТ не виявлено. У 7 хворих кінцево-діастолічний індекс був менше норми.

Важливим моментом є наявність у 4 хворих (12%) легкого ступеня аортального стенозу. Стенозу мітрального та інших клапанів не було виявлено в жодного пацієнта з вибірки.

Отже, не всі отримані дані збігаються з даними літератури. Особливо важливим є той факт, що отриманий нами низький рівень діастолічної дисфункції не збігається з даними багатьох дослідників. Несподівано низьким виявився рівень відхилення від норми кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка. Збільшення правих відділів серця та лівого передсердя також відзначалися нечасто.



Таким чином, достовірними ознаками порушення стану міокарда при МС можуть вважатися потовщення задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, а також збільшення маси міокарда.

Результати бариатричних операцій у хворих із метаболічним синдромом і ожирінням

Терміни спостереження за 169 хворими, що увійшли до груп А та Б становили від 1 до 7 років. Серед них у групі А (БШ) було обстежено 68 пацієнтів (54,8% загальної кількості) із терміном спостереження 5 років і більше. У групі Б (ШШ) було обстежено 26 хворих (57,8%) із терміном спостереження 5 років і більше. Післяопераційної летальності серед хворих обох груп не відзначали.

На сьогодні ШШ та БШ отримали найбільш широке застосування для хірургічного лікування ожиріння. Частка, що займають ШШ та БШ, становить близько 90% усіх бариатричних операцій, які зараз проводять у всьому світі. Ці операції значно різняться за технікою виконання. На відміну від БШ, метод ШШ передбачає виключення контакту з хімумом дна шлунка, дванадцятипалої кишки та початкового відділу порожньої кишки. Враховуючи зазначені суттєві технічні відмінності, вони спричиняють неоднакові показники втрати маси тіла, різний метаболічний ефект та супроводжуються несхожими за характером та кількістю післяопераційними ускладненнями. Порівняльний аналіз проводився з метою уточнення переваг і недоліків обох методів.

У більшості хворих обох груп спостерігалось морбідне суперожиріння. Найбільш значне зменшення маси тіла відбулося через 24–36 міс в обох групах, в абсолютних величинах до більш вагомого і тривалого зниження призводило проведення операції ШШ.

Через 24 міс після проведення БШ переважна більшість хворих виходили з розряду МО, а після ШШ — не тільки виходили з розряду ожиріння, але й переходили в розряд надмірної маси тіла. На рисунку 2 зображена динаміка втрати надлишку маси тіла в обох групах, яка відображає вищу ефективність операції ШШ. Це бариатричне втручання не тільки значно вагомніше зменшує надлишок маси тіла в перші 2 роки, але й забезпечує сталу суттєву втрату цього надлишку більше 60% через 5 років після операції. Через 36, а особливо через 48 міс, у хворих після БШ (група А) спостерігалось зменшення середнього значення втрати надлишку маси тіла внаслідок її збільшення в окремих хворих.

Порівнюючи післяопераційні результати БШ та ШШ, треба зазначити, що обидві операції покращують вуглеводний обмін у хворих із МО, але не однаково. Через 18 міс після проведення БШ частота порушень, характерних для ЦД 2-го типу, виявилася в 2,8 рази нижчою, ніж до операції, після ШШ — у 6 разів нижчою. Це відбувалося за рахунок кількісних змін в інших підгрупах. За вказаний

термін спостерігалось збільшення кількості хворих у підгрупі із порушенням толерантності до глюкози: після ШШ — в 2 рази, після БШ — в 1,3 рази. Крім того, після ШШ суттєво збільшується кількість хворих у підгрупі з нормальною толерантністю до глюкози — в 2,7 рази, а після БШ — навпаки, зменшується в 1,1 рази. Також вартий уваги той факт, що кількість хворих у підгрупі з порушенням глікемії натще після ШШ зменшилася в 2,2 рази, а після БШ — навпаки, збільшилася в 2,4 рази.

У віддалені терміни після БШ та ШШ рівень імунореактивного інсуліну в підгрупі пацієнтів із нормальною толерантністю до глюкози суттєво знизився відносно доопераційного рівня, особливо на 60-й і 90-й хвилині. У цій підгрупі хворих після обох операцій рівень інсуліну натще відповідав нормі, а у відповідь на стимуляцію криві рівня інсуліну після БШ та ШШ були дуже подібними. Хоча на відміну від кривої після БШ рівень інсуліну наприкінці дослідження після ШШ був значно нижчим, ніж початковий, починаючи вже з 120-ї хвилини.

Рівні С-пептиду після БШ та ШШ у підгрупі хворих із нормальною толерантністю до глюкози були нижчими відносно доопераційного рівня протягом усього дослідження. Максимальне післяопераційне підвищення рівня С-пептиду відзначалося на 90-й хвилині. При цьому його рівень після БШ був у 3 рази, а після ШШ — у 12 разів нижчим відносно доопераційного рівня. Ймовірно, такі зміни можуть відбуватися внаслідок сповільнення деградації інсуліну, що спричиняється зміною синтезу окремих гастроінтестинальних гормонів у зв'язку з новоствореними анатомо-фізіологічними умовами, що передбачені методом ШШ.

У підгрупі хворих на ЦД, які перенесли операцію БШ або ШШ, рівень інсуліну натще порівняно з доопераційним був нижчим більше ніж у 2 рази (рис. 3). Після ШШ динаміка рівня інсуліну відрізнялася більш швидкою та вираженою відповіддю на стимуляцію. Таким чином, ШШ коригує не тільки з продукцією інсуліну натще, але приводить до більш адекватної реакції-відповіді на стимуляцію порівняно з БШ.

Динаміка рівня С-пептиду в підгрупі хворих на ЦД виявилася найбільш «драматичною» і зображена

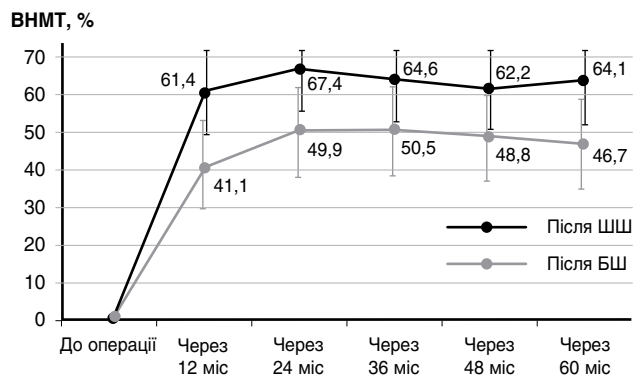


Рис. 2. Динаміка показників втрати надлишку маси тіла у віддалені терміни після операцій БШ та ШШ

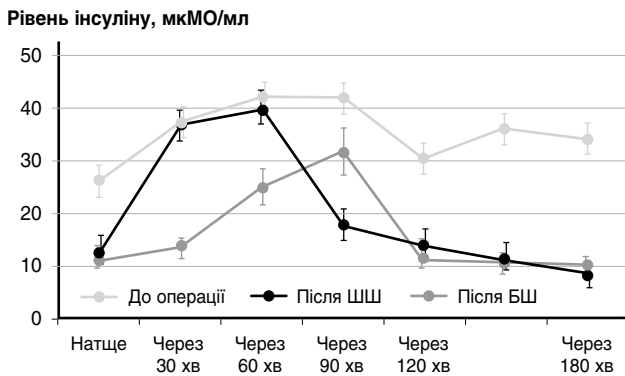


Рис. 3. Порівняння динаміки показників рівня інсуліну в підгрупі хворих на ЦД після БШ та ШШ

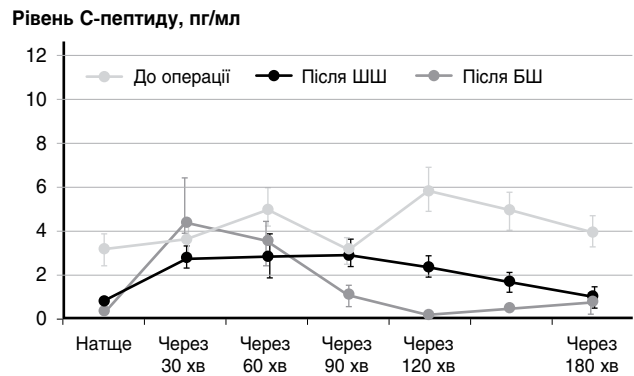


Рис. 4. Порівняння динаміки показників рівня С-пептиду в підгрупі хворих на ЦД після БШ та ШШ

на рисунку 4. Максимальне підвищення рівня С-пептиду після БШ відзначалося вже на 30-й хвилині (в 1,2 раза відносно доопераційного), потім суттєве зниження, в результаті якого на 120-й хвилині був зафіксований рівень нижчий, ніж початковий. На відміну від цього, у хворих, що перенесли ШШ, рівень С-пептиду не зазнавав ні стрімкого підвищення, ні зниження, залишаючись на 90-й хвилині майже однаковим з доопераційним рівнем. Таку парадоксальну динаміку рівня С-пептиду після ШШ, що мало узгоджується з кривою інсуліну складно пояснити. Але, можливо, такі зміни відбуваються внаслідок сповільнення деградації інсуліну у зв'язку зі зміною продукції певних гастроінтестинальних гормонів через виключення гормонально-активних зон верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, а саме: дистальної (більшої) кукси шлунка, дванадцятипалої кишки та початкового відділу порожньої кишки, що передбачено методом ШШ.

У ранній післяопераційний період відбуваються зміни показників ліпідного обміну порівняно з доопераційним періодом. У I та II групах спостерігається зниження концентрації загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та вмісту загальних ліпідів. Відзначається тенденція до зниження концентрації ТГ. Також відбувається незначне зниження ХС ЛПВЩ. При чому в II групі (після ШШ) спостерігається достовірне зниження ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ.

Через 6 міс у пацієнтів обох груп спостерігається тенденція до підвищення концентрації загального ХС та ХС ЛПНЩ порівняно з раннім післяопераційним періодом. Концентрація ХС ЛПВЩ залишається майже без змін.

Але вже через 12 міс у хворих I групи, яким було проведено БШ, спостерігалось достовірне зниження концентрації ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА, а у пацієнтів II групи спостерігалось достовірне зниження концентрації ХС ЛПДНЩ, а вміст ТГ за цей період майже не змінився.

Через 2 роки після оперативного втручання у пацієнтів обох груп відбувається достовірне зниження концентрації загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, загальних ліпідів та КА.

Така позитивна динаміка змін показників ліпідного обміну свідчить, що проведене лікування сприяє стабільному зниженню атерогенних ліпопротеїнів та нормалізації КА.

Отримані результати дають змогу припустити, що ці методи хірургічного лікування МС у хворих із ожирінням є досить ефективними. Таким чином, у хворих із МС та ожирінням у ліпопротеїновому спектрі сироватки крові спостерігається відхилення від нормальних значень. Відразу після оперативного втручання відзначається зниження концентрації загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та вмісту загальних ліпідів в обох групах хворих. У віддалені терміни (через 2 роки і більше) після оперативного втручання у пацієнтів обох груп відбувається достовірне зниження КА, яке свідчить про нормалізацію співвідношення атерогенних та антиатерогенних класів ліпопротеїнів у плазмі крові та вказує на ефективність цього методу лікування (табл. 5).

Поєднання дисліпідемії і ЦД 2-го типу представляє складну проблему, оскільки корекція дисліпідемії на фоні ЦД 2-го типу відбувається значно складніше. При порівнянні результатів ШШ для корекції дисліпідемії з БШ було встановлено, що ШШ ефективніше коригує дисліпідемію при супутньому ЦД 2-го типу.

Отже, у віддалені терміни (12–18 міс) після виконання ШШ та БШ, показники ліпідного обміну суттєво змінюються в бік нормалізації і мають при цьому певні особливості. У пацієнтів із МО без ЦД спостерігався дещо легший перебіг дисліпідемії порівняно з хворими з МО із супутнім ЦД 2-го типу.

Висновки

Ожиріння у хворих з ІМТ ≥ 40 кг/м² визначається як морбідне, зумовлює виникнення та прогресування супутніх захворювань, таких як ЦД 2-го типу. У таких випадках ефективне лікування ЦД неможливе без суттєвого та тривалого зменшення маси тіла, якого можна досягти за допомогою хірургічних методів лікування.

За допомогою проведених досліджень, було відзначено, що у всіх обстежених пацієнтів із МО була наявна гіперінсулінемія, і встановлено, що в 40%



Таблиця 5. Зміни показників ліпідного обміну в періопераційний період після проведення БШ та ШШ у хворих із МО (n = 147)

Показник	Група А		Група Б	
	БШ, n = 124		ШШ, n = 45	
	до операції	після операції	до операції	після операції
Загальні ліпіди, г/л	8,25 ± 0,95	7,75 ± 1,05	8,35 ± 0,94	6,88 ± 1,15
Загальний ХС, ммоль/л	5,78 ± 0,76	4,83 ± 1,00	5,52 ± 1,04	5,01 ± 0,73
ТГ, ммоль/л	1,84 ± 0,66	1,49 ± 0,29	1,84 ± 1,50	1,68 ± 0,22
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16 ± 0,18	1,19 ± 0,10	1,01 ± 0,21	1,06 ± 0,20
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,25 ± 0,71	3,42 ± 0,68	4,12 ± 0,85	3,76 ± 0,76
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,38 ± 0,14	0,30 ± 0,11	0,39 ± 0,19	0,34 ± 0,14
КА	4,47 ± 1,06	3,40 ± 1,02	4,57 ± 1,04	3,78 ± 1,09

цих хворих відзначали клінічно вагомі порушення вуглеводного обміну. За рахунок гіперінсулінемії відбувалася компенсація порушень легкого ступеня на ранніх стадіях, на більш пізніх стадіях унаслідок вираженої інсулінорезистентності та поглиблення аномальної інсулінової відповіді на стимуляцію спостерігалася декомпенсація вуглеводного обміну. Такий процес очевидно в кінцевому результаті призводить до розвитку або маніфестації ЦД.

БШ та ШШ суттєво впливають на порушення вуглеводного обміну у хворих із ожирінням. БШ — ефективне бариатричне втручання, що забезпечує втрату надлишку маси тіла 46,7% через 5 років після операції. У віддалений післяопераційний період після БШ частота порушень вуглеводного обміну, характерних для ЦД 2-го типу, виявилася у 2,8 раза нижчою, ніж до операції. Крім того, у цей період після БШ нормалізується рівень ТГ, знижується рівень ХС ЛПНЩ та КА ліпідних фракцій.

ШШ — високоефективна бариатрична операція, що забезпечує > 64,1% втрати надлишку маси тіла через 5 років після операції. Максимальна втрата надлишку маси тіла спостерігалася протягом перших 3 років після втручання. У віддалений післяопераційний період операція ШШ дає змогу зменшити частку пацієнтів із ЦД 2-го типу в 5,5 раза і збільшити частку хворих з нормоглікемією у 2 рази. Разом з тим операція нормалізує рівень ТГ, знижує ХС ЛПДНЩ та КА. У більшості осіб із МО відзначають жирову інфільтрацію печінки та підвищений рівень трансаміназ. При цьому ШШ помітно не порушує білковий та електролітний обмін хворих із ожирінням. Ймовірно, що виключення контакту із хімузом важливих гормонально продукуючих зон (дна шлунка, дванадцятипалої кишки та початкового відділу порожньої кишки), що спричиняє зміни пептидно-гормональної відповіді кишки на надмірну стимуляцію їжею у хворих із ожиріння, є ключовим патофізіологічним механізмом корекції супутніх метаболічних розладів.

Література

- Buchwald H. Bariatric surgery worldwide 2003 // *Obes. Surg.* — 2004; 14 (9): 1157–1164.
- Скиба В.В., Тарапон О.Ю., Чабан Т.І. та ін. Сучасні методи лікування ожиріння та надлишкової ваги. — К: Аврора плюс, 2005. — 96 с.
- Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема // *Практична ангіологія.* — 2006; 4: 36–42.
- Гінзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. — М.: МЕД-ПРАКТИКА, 2002. — 127 с.
- Яшков Ю.И. О хирургических методах лечения ожирения. — М.: Аир-Арт, 2006. — 45с.
- Deitel M. (edit.) *Surgery for the morbidly obese patient.* — London: Philadelphia, 1989. — 400 p.
- Astru P.A., Finer N. Redefining type 2 diabetes: «diabesity or obesity dependent diabetes mellitus»? // *Obes. Rev.* — 2000; 1: 57–59.
- Mokad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001 // *JAMA.* — 2003; 289: 76–79.
- Fried M., Hainer V., Basdevant A. et al. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity // *Obes. Surg.* — 2007; 17 (2): 260–270.
- Caro J.F., Dohm L.G., Pories W.J. et al. Cellular alterations in liver, skeletal muscle and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes // *Diabetes Metab. Rev.* — 1989; 5: 665–689.
- Segal K.R., Edano A., Abalos A. et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 1995; 122: 481–486.
- Polonsky K.S., Given B.D., Hirsch L.J. et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1988; 318: 1231–1239.
- Fobi M.A.L., Lee H., Felahy B. et al. Choosing an operation for weight control, and the transected banded gastric bypass // *Obes. Surg.* — 2005; 15: 114–121.
- Fried M., Hainer V., Basdevant A. et al. Interdisciplinary European Guidelines on Surgery of Severe Obesity // *Obesity Facts.* — 2008; 1: 52–59.
- Pories W., Albercht R. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut // *World J. Surg.* — 2001; 25 (4): 527–531.
- Rubino F., Gagner M. Potential of surgery for curing Type 2 diabetes mellitus // *Ann. Surg.* — 2002; 236 (5): 554–559.
- Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G. et al. Who would have thought it. An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus // *Ann. Surg.* — 1995; 222: 339–350.

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

XIII Національний конгрес кардіологів України

26–28 вересня 2012 року, м. Київ

Основні науково-практичні напрями

- Гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Кардіохірургія
- Некоронарогенні захворювання міокарда
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Метаболічний синдром
- Дитяча кардіологія
- Профілактична кардіологія
- Експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- Фармакотерапія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Форми участі: доповідь на конкурсі молодих учених, стендова доповідь, тези.

Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу:
org-vavilova@yandex.ru з поміткою «на XIII Національний конгрес кардіологів України» до 15 травня 2012 р.

Увага! Разом із тезами обов'язково надіслати в тому ж файлі інформацію про авторів
(назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон).

Адреса оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України;
тел./факс: (044) 249-70-03, 275-42-09;
e-mail: stragh@bigmir.net
www.strazhesko.org.ua



Артериальная гипертензия у пациентов с метаболическим синдромом

Артериальная гипертензия (АГ) является не только наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, но и главным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), нарушений мозгового кровообращения, сердечной и почечной недостаточности, преждевременной смерти. Давно известно, что повышение артериального давления (АД) на каждые 20 и 10 мм рт. ст. (для систолического и диастолического АД соответственно) ассоциируется с удвоением риска сердечно-сосудистой смерти.

АГ часто сочетается с целым рядом метаболических нарушений. Еще в 1922 г. Г.Ф. Ланг обратил внимание на частое сочетание АГ с ожирением, нарушением углеводного и пуринового (подагрой) обмена. На сочетание АГ с ожирением, гиперхолестеринемией и гиперурикемией указывали также А.Л. Мясников и Д.М. Протель в 1926 г. Термин «метаболический синдром» для обозначения сочетания ожирения, нарушения толерантности к глюкозе и гиперинсулинемии/инсулинорезистентности (ГИ/ИР) впервые использовали К. Jahnke и соавторы (1967). Затем, в 1980 г. М. Hanefeld и W. Leonhardt предложили использовать термин «метаболический синдром» для обозначения сочетания различных метаболических нарушений. G. Reaven в 1988 г. предположил, что ИР, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, ИБС и АГ являются проявлением одной патологии, в основе которой лежит ИР. Ими был предложен термин «синдром X» для обозначения этой сочетанной патологии.

Вследствие значительного ухудшения прогноза больных с сочетанной патологией — АГ, ИБС, сахарным диабетом (СД) и ожирением — D. Kaplan назвал такое сочетание «смертельным квартетом». Сегодня данные о негативном влиянии метаболического синдрома (МС) на прогноз пациентов подтверждены целым рядом исследований. Так, наличие МС повышает риск развития ИБС и инсульта в 3 раза (De Ferranti S.D. et al., 2004), сердечно-сосудистой и

коронарной смерти — в 3,5 и 4,2 раза (Lakka H.M. et al., 2002), общей смертности — на 37%, ИБС — на 65–93%, СД — в 6 раз (Protosaltis J. et al., 2006).

Распространенность МС в развитых странах достигает 10–25%, а по некоторым данным — 35%. У лиц старше 50 лет частота выявляемости МС повышается до 44% (по данным National Center for Health Statistics, U.S. Department of Health & Human Services). Распространенность МС существенно варьирует в зависимости от используемых критериев диагностики. По данным I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому (2005) МС выявлен у 15–25% взрослого населения европейских стран, Австралии и США, у 10% — Китая. Критерии диагностики МС длительное время не были унифицированы. Но в 2009 г. в этом вопросе наконец был достигнут консенсус. Согласно совместному решению Международной федерации по изучению сахарного диабета (IDF), Американской ассоциации сердца (AHA), Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) и Всемирной федерации сердца (WHF) для установления диагноза «метаболический синдром» необходимым является наличие у пациента трех из пяти следующих критериев: увеличение окружности талии (признак абдоминального ожирения), повышенное АД (или прием антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ), повышенный уровень глюкозы в крови натощак (или прием препаратов для его снижения), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (либо прием препаратов для его повышения), гипертриглицеридемия (или прием препаратов для снижения уровня триглицеридов (ТГ)). Пороговые значения этих показателей приведены в таблице.

Новые диагностические критерии МС (2009) отличаются от рекомендаций IDF (2005) лишь тем, что наличие признаков абдоминального ожирения не является обязательным критерием для установления диагноза «метаболический синдром», но учитывается наравне с другими его признаками.



Таблица. Критерии диагностики МС (2009)

Показатель	Значения
Окружность талии	≥ 94 см для мужчин ≥ 80 см для женщин
АД (или прием антигипертензивных препаратов)	Систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. Диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы в крови натощак (или прием препаратов для его снижения)	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л)
Уровень ТГ в крови (или прием препаратов для его снижения)	≥ 150 мг/дл (≥ 1,7 ммоль/л)
Уровень ХС ЛПВП (или прием препаратов для его повышения)	< 40 мг/дл (< 1,0 ммоль/л) у мужчин < 50 мг/дл (< 1,3 ммоль/л) у женщин

Большинство исследователей считает, что основным связующим звеном всех компонентов МС является ИР — снижение чувствительности тканей организма (прежде всего мышечной, жировой, печеночной и нервной) к влиянию инсулина. Возможных причин развития ИР довольно много. Это генетически обусловленные особенности соответствующих рецепторов, изменение молекулы инсулина, выработка антител к инсулину и его рецепторам, увеличение контринсулярных агентов (кортизола, адреналина, глюкагона), особенно при одновременном избыточном питании, гиподинамии, стрессах, травмах, злоупотреблении алкоголем. Снижение чувствительности тканей к инсулину стимулирует синтез инсулина клетками поджелудочной железы, вследствие чего развивается ГИ. Эффекты инсулина направлены на накопление энергии и структурных элементов. Инсулин активизирует синтез гликогена, белков, аденозинтрифосфорной, дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот, транспортирование аминокислот в мышечные клетки, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, миокарда, фибробластов, симпатoadреналовую систему (САС), повышая содержание катехоламинов, а также образование жиров (в норме около 40% поступившей с пищей глюкозы превращается в жиры). Активация САС под влиянием инсулина на фоне ИР стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему — секрецию ренина, ангиотензина, образование ангиотензина II. Кроме того, активация САС приводит к увеличению ретенции натрия в проксимальных канальцах почек. ГИ также сопровождается изменением содержания электролитов в клетках (снижением уровня K^+ , Mg^{2+} и повышением уровня Na^+ , Ca^{2+}), что повышает чувствительность сосудистой стенки к прессорным агентам, и приводит к повышению АД. И наоборот, АД сопровождается повышением тонуса сосудов, ухудшением периферического кровообращения с последующим развитием ИР (Chamontin B., Marge M., 1997).

Для МС характерно развитие дислипидемии, характеризующейся прежде всего гипертриглицериде-

мией (вследствие повышения синтеза ТГ печенью в условиях ГИ), снижением содержания в крови ХС ЛПВП, а также повышением ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеинов очень низкой плотности.

Одним из диагностических критериев МС является абдоминальное ожирение. Избыточное накопление висцерального жира, в клетках которого плотность β -адренорецепторов значительно превалирует над плотностью инсулиновых рецепторов, предрасполагает к развитию ИР. Повышение содержания висцерального жира сопровождается активацией липолиза и высвобождения свободных жирных кислот, высокие концентрации которых уменьшают утилизацию глюкозы в печени, повышают секрецию инсулина поджелудочной железой, вызывая компенсаторную ГИ. Висцеральный жир — биологически активное вещество, продуцирующее адипоцитокнины (лептин, интерлейкины-6 и -8, фактор некроза опухоли α , ангиотензиноген, ангиотензин II, инсулиноподобный фактор роста I и трансформирующий фактор роста β , ингибитор активатора плазминогена I). Интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α ингибируют тканевые рецепторы инсулина, способствуя развитию ИР. Одним из факторов, способствующих развитию АГ у пациентов с ожирением (независимо от индекса массы тела, наличия ИР, СД), считают снижение содержания в крови адипонектина (Коваленко В.Н., Талаева Т.В. и др., 2011; Chow W.-S., Cheung B.M.Y. et al., 2007; Korhonen P., Aarnio P. et al., 2008). Известно, что снижение содержания в крови адипонектина ассоциируется с дисфункцией эндотелия и уменьшением высвобождения оксида азота (Iwashima Y., Katsuya T. et al., 2004), что характерно и для АГ, и может быть одной из причин повышения АД. Для пациентов с ожирением характерна выраженная продолжительная постпрандиальная гипергликемия, которая может приводить к оксидативному стрессу с образованием свободных радикалов, ингибирующих основные эффекты оксида азота — вазодилатацию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов, противовоспалительный эффект и др. (Бритов А.Н., Молчанова О.В. и др., 2004). Вследствие продолжительной постпрандиальной гипергликемии глюкоза трансформируется в жирные кислоты с последующим отложением жира (Бутрова С.А., 2001). Как известно, в 90% случаев излишки жира образуются вследствие избыточного поступления углеводов с пищей (Алешин С., 2003). В исследовании UKPDS получены данные о существенном повышении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при выраженной постпрандиальной гликемии и меньшем влиянии на них тощачковой гликемии.

ИР и ГИ сопровождаются нарушением реологических свойств крови — снижением фибринолитической активности, повышением адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов (Juhan-Vague I. et al., 1993). Имеются данные о замедлении выделения мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек под влиянием инсулина/ГИ (Zavaroni I. et al., 1993).



Сочетание АГ и других признаков МС существенно повышает риск гипертензивного поражения органов-мишеней — гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, микроальбуминурии, а так же развития сердечно-сосудистых событий. Цель любой терапии — снижение частоты развития осложнений, смертности, улучшение качества жизни. В связи с этим, лечение пациентов с АГ и МС должно быть комплексным, направленным на повышение физической активности, нормализацию массы тела, снижение АД, коррекцию дислипидемии, углеводного обмена (при СД — гипергликемии), улучшение реологических свойств крови. Как и при терапии АГ в целом, при лечении пациентов с МС и АГ следует помнить о соблюдении здорового образа жизни, эффективность которого не вызывает сомнений. Известно, что так называемая **средиземноморская диета** ассоциируется с меньшей распространенностью и медленным прогрессированием МС. Среди лиц, соблюдающих такую диету, риск развития МС примерно на треть ниже, чем в других популяциях. Многими исследованиями показано положительное влияние данной диеты на определенные компоненты МС — окружность талии, содержание в крови ЛПВП и ТГ, глюкозы, уровень АД. Относительно выбора оптимальной для конкретного пациента диеты, необходима консультация диетолога.

Еще большее значение имеет **двигательная активность**. Выполнение адекватных физических нагрузок способствует уменьшению массы тела (ожирения), ИР (повышает чувствительность тканей к инсулину), гиперинсулинизму, снижению АД, улучшению липидного спектра крови. Причем особое значение имеет интенсификация физических нагрузок при ходьбе. По данным К. Maeda и соавторов (1995), у женщин ежедневная ходьба вызывала большее уменьшение массы тела, чем плавание и езда на велосипеде. Имеются сведения, что при выполнении продолжительных по времени нагрузок умеренной интенсивности преимущественно расходуются ТГ, а при интенсивных нагрузках — преимущественно углеводы (Wells J., 1998). У пациентов с СД 2-го типа регулярное выполнение физических упражнений способствует улучшению толерантности к углеводам (Guezennec C., 1995). По данным К. Yamanouchi и соавторов (1995), ежедневная дозированная ходьба — 16–20 тыс. шагов в день (на фоне соблюдения диеты) приводила не только к более выраженному уменьшению массы тела, чем лишь диета, но и к повышению чувствительности тканей к инсулину (чего не наблюдалось в группе диеты) и улучшению течения СД. Подобные результаты были получены Р.А. Ades и соавторами (2009) у пациентов с ИБС (в том числе перенесших ИМ и инвазивные методы лечения) и избыточной массой тела. Прогулки в умеренном темпе по 45–60 мин 5–6 раз в неделю в течение 5 мес способствовали уменьшению массы тела, количества жировой ткани, окружности талии, снижению АД, ИР, нормализации липидного спектра крови, а также

снижению распространенности МС с 59 до 31%. Регулярное выполнение аэробных физических нагрузок в течение 6 мес пациентами с мягкой АГ и ожирением приводило не только к снижению массы тела, но и к уменьшению ГЛЖ (Hinderliter A. et al., 2002). В целом пациентам с АГ и МС показано регулярное выполнение дозированных аэробных физических нагрузок достаточной продолжительности (не менее 45–60 мин в день) — ходьба, езда на велосипеде, плавание, а также лечебная физкультура.

По данным Фремингемского исследования, увеличение массы тела на 4,5 кг сопровождается повышением АД на 4,4 мм рт. ст., а увеличение массы тела на 10% — повышением содержания ХС в крови на 0,3 ммоль/л. Кроме того, повышение индекса массы тела на 1 кг/м² увеличивает риск развития сердечной недостаточности у мужчин на 5% (Massie V.M., 2002). Положительное влияние уменьшения массы тела на уровень АД доказано целым рядом многоцентровых исследований (ТАИМ, ТОМНС, ТОНР-1, XENDOS). Уменьшение массы тела у пациентов с ожирением сопровождается не только снижением АД, но и регрессией ГЛЖ. По данным S. MacMahon и соавторов (1986), уменьшение массы тела (в среднем на 8,3 кг) у пациентов с АГ молодого возраста вне зависимости от динамики АД приводило к уменьшению массы миокарда левого желудочка на 20%.

Пациентов также следует информировать о необходимости соблюдения и других аспектов здорового образа жизни — отказа от вредных привычек (прежде всего от курения), ограничение потребления алкоголя и прочее.

Однако далеко не у всех пациентов с АГ и МС удается нормализовать АД применением немедикаментозных методов лечения. Большинство таких больных нуждаются в проведении медикаментозной терапии, преимущественно комбинированной. При этом следует отдавать предпочтение препаратам, оказывающим положительное (корректирующее) действие на метаболизм, или метаболически нейтральным препаратам.

Лечение АГ у больных с МС следует начинать (при отсутствии противопоказаний) с **ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА)**.

Антигипертензивный эффект иАПФ обусловлен снижением активности АПФ вследствие уменьшения трансформации ангиотензина I в активный ангиотензин II, уменьшением секреции альдостерона, адреналина, норадреналина и вазопрессина, распада брадикинина, повышением активности ренина плазмы крови. ИАПФ являются артериальными и венозными вазодилататорами, снижают периферическое сосудистое сопротивление без повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Предполагают, что отсутствие учащения ритма сердца вследствие действия иАПФ обусловлено их влиянием на чувствительность барорецепторов, торможением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. У пациентов с явлениями сердечной недостаточности



иАПФ способствуют снижению давления в легочной артерии, правом предсердии и давления заклинивания в легочных капиллярах. Таким образом, они уменьшают пред- и постнагрузку, что способствует уменьшению потребности миокарда в кислороде. Препаратам группы БРА свойственна афинность (сродство) и селективность по отношению к AT_1 -рецепторам, то есть они являются конкурентными антагонистами $AT-II$ (как циркулирующего, так и тканевого). БРА не оказывают влияния на распад брадикинина и мало влияют на активность ренина плазмы крови. В условиях блокады AT_1 -рецепторов сохраняется стимуляция AT_2 -рецепторов, которая вызывает вазодилатацию, увеличение натрийуреза, препятствует пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, гипертрофии кардиомиоцитов, то есть ремоделированию миокарда и стенок сосудов. Кроме того, активация AT_2 -рецепторов активирует кининоген, образование брадикинина, высвобождение оксида азота и других субстанций, обладающих вазодилатирующими свойствами. В остальном эффекты иАПФ и БРА схожи. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и антиоксидантное действие (Fliser D. et al., 2005; Schmier R.E et al., 2007). В исследовании PERTINENT выявлена способность периндоприла уменьшать выраженность апоптоза эндотелия.

Препараты этих групп повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают риск развития СД. Имеются данные о положительном влиянии лизиноприла на углеводный обмен — повышение чувствительности тканей к инсулину (Paolisso G. et al., 1995), снижение содержания глюкозы в крови натощак (исследование TROPHY — Reisin E. et al., 1997). По данным исследования LIFE, применение лосартана у пациентов с АГ в течение почти 5 лет сопровождалось уменьшением количества новых случаев СД на 25% по сравнению с применением атенолола (Dahlof V. et al., 2002). Количество случаев развития СД среди пациентов с АГ за 4,2 года, по данным исследования VALUE, на фоне приема валсартана оказалось на 23% меньше, чем в группе пациентов, принимавших амлодипин (Julius S. et al., 2004).

На липидный обмен иАПФ и БРА либо влияют положительно (несколько снижают содержание общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, повышают содержание ЛПВП), либо не оказывают значимого влияния.

иАПФ и БРА улучшают функцию эндотелия, способствуют нормализации сосудистого ответа на введение ацетилхолина (Mancini G.V.J. et al., 1996). Оказывают выраженный нефропротекторный эффект за счет дилатации отводящих артериол гломерулярного аппарата почек, что сопровождается снижением внутриклубочкового давления, уменьшением альбуминурии (протеинурии), увеличением натрийуреза, замедлением прогрессирования диабетической нефропатии и почечной недостаточности. У пациентов с СД (исследование INNOVATION) применение телмисартана способствовало значимому дозозависимому уменьшению микроальбуминурии, превыша-

ющему эффект плацебо практически в 10 раз, — на 15,5% при приеме в дозе 40 мг/сут, на 19,6% при приеме 80 мг/сут (Makino H. et al., 2008). Выявлено уменьшение микроальбуминурии вследствие применения лизиноприла (исследование EUCLID, Ogawa Y. et al., 1999). По данным исследования DETAIL, нефропротекторный эффект эналаприла и телмисартана у больных СД 2-го типа оказался практически одинаковым. Нефропротекторные свойства рамиприла подтверждены в исследованиях FFSK, REIN, трандалоприла — BENEDICT, фозиноприла — PREVENTIT, ESPERAL, лизиноприла — BRILLIANT, EUCLID. В последнем исследовании также была выявлена способность лизиноприла замедлять прогрессирование ретинопатии у пациентов с СД без АГ.

иАПФ и БРА препятствуют развитию гипертрофии миокарда и сосудистой стенки, а при наличии гипертрофии способствуют ее регрессии, препятствуют ремоделированию полостей сердца и сосудов. В исследовании MORE study (Stumpe K.O. et al., 2007) прием олмесартана пациентами с АГ способствовал уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (примерно в равной степени с атенололом) и существенному уменьшению объема больших атеросклеротических бляшек. Рамиприл, применяемый в течение 4,5 года в дозе 10 мг/сут, замедлял скорость прогрессирования атеросклероза сонных артерий — толщины комплекса интима-медиа (подисследование SECURE исследования HOPE). Имеются данные (Fogari R., et al., 2011) о том, что в течение 1 года прием лосартана больными СД и АГ с исходной ГЛЖ вызывал ее достоверную регрессию за счет уменьшения толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (на 19,0; 13,7 и 16,6% соответственно), а 3-летний прием спираприла способствовал уменьшению массы миокарда левого желудочка на 12% (Otterstad J.E. et al., 1996). Имеются данные об уменьшении ремоделирования левого желудочка вследствие применения рамиприла (HYCAR), лизиноприла (SAMPLE). Уменьшение массы миокарда левого желудочка выявлено и вследствие применения каптоприла (VACS). В исследовании LORAMI установлен антиишемический эффект рамиприла у пациентов с ИБС.

Известно положительное действие иАПФ и БРА на мозговой кровоток, расширение границ его ауторегуляции, что снижает риск развития ишемии мозга при быстром значительном снижении АД. Положительное влияние препаратов этих групп на прогноз пациентов с АГ и СД доказано многими исследованиями. Применение периндоприла (4 мг/сут в течение 5 лет) в комбинации с индапамидом способствовало снижению риска развития повторного инсульта (исследование PROGRESS), а длительный прием рамиприла приводил к снижению частоты смертельных исходов вследствие инсульта и острого ИМ у пациентов высокого риска (подисследование SECURE исследования HOPE). Телмисартан достоверно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений — нефатального ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти (ONTARGET/



TRANSCEND). В исследовании LIFE лосартан на 25% эффективнее ателолола снижал риск развития фатального и нефатального инсульта и на 13% — сердечно-сосудистых осложнений. Рамиприл улучшает прогноз пациентов, снижая частоту достижения конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфаркта и инсульта) на 22% (НОРЕ).

Для лечения пациентов с АГ и МС эффективно применяются **антагонисты кальция (АК)** (блокаторы медленных кальциевых каналов). АК блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа (расположенные в клетках миокарда, проводящей системе сердца, гладких мышцах сосудов). Для лечения АГ применяется три класса АК, различающихся по химической структуре и некоторым свойствам. **Дигидропиридины (ДГП)**, такие как нифедипин, никардипин, нитрендипин, нимодипин, нисолдипин, риодипин, фелодипин, исрадипин, амлодипин, лацидипин, лерканидипин и др., влияют преимущественно на уровне сосудов, вызывая вазодилатацию, снижая периферическое сосудистое сопротивление и АД. При их применении ЧСС может повышаться (в разной степени в зависимости от действия разных представителей этой группы). На кальциевые каналы, расположенные в миокарде, препараты этой подгруппы оказывают незначительное действие, в связи с чем не замедляют проводимость в синоатриальном (СА) и атриовентрикулярном (АВ) узлах и несущественно влияют на сократимость миокарда. Представители двух других классов АК — так называемые **недигидропиридиновые (НеДГП) АК**. К ним относятся — фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). Препараты этих классов влияют на каналы L-типа как сосудов, так и миокарда, в том числе его проводящей системы, вследствие чего замедляют СА- и АВ-проводимость, снижают ЧСС, оказывают отрицательное инотропное действие. Различаются эти подгруппы АК по влиянию на активность ренина плазмы (ДГП АК и длительный прием дилтиазема повышают, а верапамил не изменяет), секрецию альдостерона (ДГП уменьшают, НеДГП не влияют), катехоламинов (ДГП могут повышать, НеДГП тормозят высвобождение).

Все АК метаболически нейтральны — существенно не влияют на углеводный и липидный обмен, чувствительность тканей к инсулину, толерантность к глюкозе, электролитный баланс (Ficsek J. et al., 2002; Ganz M.V. et al., 2003). По данным исследования ARIS, прием АК не ассоциировался с повышенным риском развития СД. Хотя имеются единичные сообщения о развитии гипергликемии при приеме ДГП АК и гипогликемии у больных СД при приеме верапамила. Развитие гипергликемии объясняют уменьшением секреции инсулина (как кальцийзависимого процесса) и активацией САС. В исследовании Ю.А. Карпова (2000) показано достоверное (на 11%) снижение содержания в крови атерогенных фракций липидов под влиянием АК.

Все АК улучшают диастолическую функцию миокарда, а также функциональное состояние эндоте-

лия за счет уменьшения образования эндотелинов и соответственно снижения их вазоспастического действия, увеличения высвобождения оксида азота (Поливода С.Н., Черепок А.А., 2007).

Все три подгруппы АК вызывают дилатацию приносящих артериол почек. НеДГП АК вызывают также дилатацию выносящих артериол клубочков, что способствует снижению внутриклубочкового давления и уменьшению протеинурии, замедлению развития/прогрессирования почечной недостаточности. Под влиянием ДГП АК часто наблюдается повышение диуреза. Нефропротекторные и антиатерогенные свойства АК, а также их метаболическая нейтральность имеют особое значение при их применении у пациентов с АГ, МС и СД.

АК уменьшают адгезию моноцитов, способность макрофагов к захвату ХС, замедляют пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки в ответ на действие фактора роста, что способствует замедлению прогрессирования атерогенеза. Так, применение амлодипина в течение 3 лет достоверно уменьшало толщину комплекса интима-медиа сонных артерий (исследование PREVENT). Имеются данные о замедлении прогрессирования атеросклероза вследствие длительного приема амлодипина (Pitt B. et al., 2000), а также о замедлении прогрессирования болезни Альцгеймера и других когнитивных сосудистых расстройств вследствие применения фелодипина (Мостбауер Г.В., 2010).

При выборе терапии АГ в настоящее время предпочтение отдается препаратам длительного действия, которые обеспечивают сохранение эффекта при применении 1–2 раза в сутки. Этим требованиям соответствуют АК 2-го и 3-го поколения. Это ретардные формы НеДГП АК — верапамил и дилтиазем, ДГП АК — нифедипин SR/GITS, нитрендипин, никардипин, исрадипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин, лерканидипин.

Наиболее частыми побочными эффектами при приеме ДГП АК является развитие периферических отеков, гиперемии лица, учащение сердечного ритма, головная боль. При сопоставимой антигипертензивной эффективности частота развития этих явлений несколько ниже при применении лерканидипина и фелодипина, а также левовращающего изомера амлодипина по сравнению с нифедипином и рацемической формой амлодипина.

АК положительно влияют на прогноз заболевания, снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений, смерти и других конечных точек. По данным исследования CAMELOT 2-летний прием амлодипина пациентами с ИБС приводил к существенному (на 31%) снижению суммарной частоты нефатального ИМ, транзиторных ишемических атак, фатальных и нефатальных инсультов, сердечно-сосудистой смерти и других сердечно-сосудистых осложнений, а также прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий (Nissen S.E. et al., 2004). Метаанализ 12 многоцентровых исследований (ALLHAT, ASCOT, CAMELOT, PREVENT,



DETAIL, LIFE, MOSES, RENAAL, SCOPE, CASE-J, IDNT, VALUE), посвященный сравнению эффективности амлодипина с другими антигипертензивными препаратами относительно влияния на конечные точки (развитие ИМ и инсульта), показал следующее: амлодипин снижал риск развития инсульта и ИМ эффективнее, чем БРА (на 16 и 17% соответственно), диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, иАПФ и БРА (на 19 и 7% соответственно). Но при сравнении риска развития ИМ при применении амлодипина и диуретиков, блокаторов β -адренорецепторов и иАПФ достоверных отличий выявлено не было (Wang J.G. et al., 2007). Улучшение прогноза при применении АК выявлено и в других больших исследованиях (верапамила-ретард — в исследовании CONVINCE; дилтиазема-ретард — NORDIL; фелодипина — HOT, Fever; амлодипина — ALLHAT, ASCOT, BPLA).

В лечении АГ у пациентов с МС важное место занимают *селективные агонисты центральных II имидазолиновых рецепторов*, оказывающие влияние на механизмы развития АГ у данной категории больных. Представителем этой группы препаратов является моксонидин (физиотенз, моксогама, цинт). Антигипертензивный эффект препарата обусловлен активацией имидазолиновых рецепторов типа-II, расположенных в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга, а также на мембранах хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, что приводит к снижению активности симпатической нервной системы и сосудодвигательного центра, торможению высвобождения катехоламинов. Влияние моксонидина на α_2 -адренорецепторы значительно меньше, чем у клонидина. Основными эффектами препарата являются снижение симпатической активности, повышение чувствительности тканей к инсулину, уменьшение ГИ, улучшение липидного обмена, снижение АД — то есть влияние на основные компоненты МС (Ziegler D. et al., 1996; Emsberger P. et al., 1996). Имеются данные о зависимости влияния препарата на ИР от ее исходного состояния. По данным А. Naenni и Н. Lithell (1999), изучавших влияние 2-месячной терапии моксонидином на чувствительность тканей к инсулину у пациентов с ожирением и признаками ИР, индекс чувствительности тканей к инсулину повысился на 21%, в то же время в группе обследованных с исходно сохраненной чувствительностью тканей к инсулину он не изменился. Эти данные были подтверждены в исследовании ALMAZ, в котором сравнивалось влияние 16-недельного применения монотерапии моксонидином и метформинном на чувствительность тканей к инсулину у пациентов с гипертонической болезнью, ожирением и СД (или нарушением толерантности к глюкозе). По результатам глюкозотолерантного теста влияние препаратов на чувствительность тканей к инсулину значимо не отличалось. Причем этот эффект моксонидина был более выражен у пациентов с исходно высокими значениями ЧСС (> 80 уд./мин), что, по мнению авторов, может указывать на исходное повышение у них активности симпатической нервной системы, а также на наличие

определенной связи между ИР и активностью САС (Friedman J.E. et al., 1998). На содержание глюкозы в крови натошак моксонидин, в отличие от метформина, значимого влияния не оказывал. Положительное влияние моксонидина на ИР было подтверждено результатами многоцентрового исследования Dr. Raaja, в котором сравнивали эффекты моксонидина и ателолола в группе женщин в постменопаузальный период. Улучшение чувствительности тканей к инсулину под влиянием моксонидина может снизить риск развития СД у пациентов с исходной ИР/ГИ. Имеются данные о свойстве моксонидина поддерживать целостность эндотелия сосудов, о чем свидетельствует наблюдаемое при его применении снижение уровня тромбомодулина в плазме крови, гликопротеина клеточных мембран, который образуется при повреждении эндотелия (Krespi P.G.). Моксонидин обладает достаточно выраженным антигипертензивным эффектом, подтвержденным клиническими исследованиями, — длительная терапия этим препаратом сопровождается значимым снижением систолического (на 14%) и диастолического (на 13,5%) АД. У пациентов пожилого возраста снижение АД вследствие применения моксонидина наблюдается во все периоды суток, не сопровождается значимыми побочными эффектами, не влияет на содержание глюкозы в крови и состояние липидного обмена, не вызывает синдрома ускользания эффекта и отмены (Мартынов А.И. и др., 2002). По данным клинических исследований, антигипертензивная эффективность сопоставима с таковой каптоприла, эналаприла и ателолола.

В эксперименте на крысах со спонтанной АГ был выявлен дозозависимый кардиопротекторный эффект моксонидина, который проявлялся снижением ЧСС, улучшением деятельности сердца, снижением уровня циркулирующих цитокинов, уменьшением ГЛЖ и отложения коллагена. Моксонидин *in vitro* ингибировал обусловленную норадреналином гибель кардиомиоцитов и активировал таковую фибробластов (Aceros H. et al., 2011). Кардиопротекторное действие моксонидина было подтверждено в исследовании на хомяках с наследственной гипертрофической кардиомиопатией и сердечной недостаточностью. Введение моксонидина в низких дозах в течение месяца способствовало угнетению апоптоза, уменьшению выраженности кардиального фиброза, снижению синтеза коллагена, а также ЧСС и улучшению сердечной деятельности без значимого снижения АД (Stabile A.M. et al., 2011). Возможность регрессии ГЛЖ вследствие применения моксонидина подтверждена и в клинических исследованиях.

Моксонидин противопоказан при синдроме слабости синусового узла и выраженной брадикардии (ЧСС < 50 уд./мин), а также в период кормления грудью.

Среди современных антигипертензивных препаратов наиболее продолжительную историю применения в лечении АГ имеют **диуретики**. Несмотря на негативное влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (преимущественно в высоких дозах) на



углеводный обмен, частоту развития новых случаев СД (следует уточнить, что новые случаи СД на фоне диуретической терапии все же развивались в основном у пациентов, имевших другие факторы риска СД), гиперурикемию, гипокалиемию, препараты этой группы не потеряли своей актуальности в лечении АГ. Тем не менее у пациентов с АГ и МС начинать лечение с препаратов этой группы не следует. Исключение составляют индапамид (арифон, индап, индапрес и др.) и ксипамид (аквафор), которые при длительном применении в низких дозах существенно не влияют на углеводный и липидный обмен, не ухудшают функцию почек, в используемых дозах практически не оказывают диуретическое действие. С целью снижения АД целесообразно применять диуретики в низких дозах, так как повышение дозы, например, гидрохлортиазида от 12,5–25 до 50 мг, практически не приводит к повышению гипотензивного эффекта, но сопровождается повышением частоты побочных эффектов. Диуретики являются одним из основных компонентов комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и МС. Это обусловлено ролью задержки натрия и воды в развитии АГ, в том числе и у пациентов с МС, часто имеющих избыточную массу тела, а также диуретическим и натрийуретическим действием препаратов этой группы. Кроме того, диуретики оказывают вазодилатирующее действие: косвенное — за счет снижения концентрации натрия внутри клетки, отечности стенок и реактивности артерий на вазоспастические импульсы; прямое (свойственное, например, индапамиду) — благодаря уменьшению входа ионов кальция в клетку. Некоторые диуретики имеют свои отличительные особенности, которые желательно учитывать при выборе препарата для длительного применения. Определенные преимущества имеет индапамид. Он обладает, кроме диуретического действия, прямым вазодилатирующим эффектом. При этом вазодилатирующее действие обусловлено не только снижением сосудистой реактивности, но и уменьшением трансмембранного тока ионов кальция, стимуляцией синтеза простагландина E_2 и снижением синтеза сосудосуживающих простагландинов, тромбксана A_2 (Gargouil Y.M. et al., 1977). В отличие от других препаратов этой группы, индапамид практически не влияет на обмен липидов и углеводов, не снижает или улучшает функцию почек, таким образом уменьшая микроальбуминурию (Janika H.U. et al., 1989), способствует регрессии ГЛЖ не только за счет размера его полости, но и вследствие уменьшения толщины стенок. Комбинированное применение индапамида и периндоприла сопровождалось снижением риска повторного инсульта на 28%, в то время как монотерапия периндоприлом такого эффекта не дала (PROGRESS), такая комбинация позволила достичь снижения общей смертности, смертности от инсульта и частоты развития сердечной недостаточности (HYVET). Однако имеются данные об отсутствии преимуществ индапамида перед гидрохлортиазидом относительно влияния на снижение уровня калия в крови, общего ХС и мочевой кислоты, а также о более зна-

чительной триглицеридемии (Kreeft J.H. et al., 1984; Spence J.D. et al., 2000). Продолжительность действия хлорталидона достигает 48–72 ч, что позволяет принимать его 1 раз в 2–3 дня. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в составе комбинированной терапии могут применяться практически со всеми антигипертензивными средствами. Следует помнить, что добавление к диуретической терапии иАПФ или α -адреноблокатора может вызвать гипотензию.

Петлевые диуретики чаще применяются у пациентов с наличием сердечной недостаточности. Исключение составляет торасемид, применение которого в низких дозах в качестве антигипертензивного препарата в последнее время получило довольно широкое распространение. Торасемид в дозе 2,5 мг практически не влияет на диурез. Он ингибирует секрецию альдостерона, в связи с чем уменьшается потеря калия (Goodfriend T.L. et al., 1998) — несмотря на увеличение экскреции калия в первые часы действия препарата, среднее его выделения за сутки не изменяется. Даже при приеме торасемида в дозе 20 мг/сут частота развития гипокалиемии в 2 раза ниже, чем при приеме гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут. Препарат оказывает вазодилатирующее действие за счет высвобождения оксида азота (De Berrazuela J.R. et al., 2007), противодействует вазоконстрикторным эффектам ангиотензина II, эндотелина-1, ингибирует образование коллагена в миокарде, ремоделирование левого желудочка. При длительном применении торасемид существенно не влияет на экскрецию мочевой кислоты (однократный прием препарата ее уменьшает), незначительно влияет на уровень ХС в крови (повышая его на 0,10–0,20 ммоль/л) и уровень глюкозы натощак (повышая его через 6 мес на 0,3 ммоль/л, через год — на 0,01 ммоль/л), в том числе и у больных СД (Хомазюк Т.А., 2011). Имеются данные о положительном влиянии тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на прогноз пациентов с СД. Так, в исследовании SHEP (1998) показано значимое снижение риска развития инсульта (на 22%), коронарных осложнений (на 56%) и всех сердечно-сосудистых событий (на 33%) вследствие применения хлорталидона по сравнению с применением плацебо. В исследовании NESTOR индапамид оказывал такое же действие на микроальбуминурию, как и иАПФ эналаприл. По данным исследования EWPHE, длительное контролируемое лечение диуретиками или их комбинацией с метилдопой при необходимости позволило снизить риск развития инсульта у больных пожилого возраста с АГ на 52% и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — на 27%. В исследовании ADVANCE у больных СД с АД близким к нормальному прием индапамида в комбинации с престариумом проводил к снижению общей смертности (на 14%), сердечно-сосудистой смерти (на 18%), всех почечных осложнений (на 21%). Имеются данные о снижении вследствие применения гидрохлортиазида, хлорталидона и других препаратов этой группы частоты и риска развития сердечной недостаточности (на 25–36%), ИМ (на 17–44%),



всех сердечно-сосудистых событий (на 17%), а также массы миокарда левого желудочка преимущественно за счет уменьшения размера его полости. В исследовании SHER, проведенном с участием пациентов с изолированной АГ в возрасте старше 60 лет (как известно с возрастом частота развития МС повышается), применение хлорталидона на протяжении 4,5 года ассоциировалось с увеличением продолжительности жизни (Kostis J. et al., 2011).

Применение **блокаторов β -адренорецепторов (ББАР)** у пациентов с МС требует определенной осторожности и дифференцированного подхода. Они не являются препаратами первого ряда у пациентов с АГ и МС, так как могут обуславливать увеличение массы тела, ухудшение липидного обмена, нарушать толерантность к углеводам вследствие снижения кровотока в скелетных мышцах, ухудшения высвобождения инсулина β -клетками поджелудочной железы (преимущественно неселективные ББАР), повышать частоту развития новых случаев СД. В тоже время у больных с лабильным СД на фоне приема противодиабетических препаратов (особенно при инсулинзависимом СД), при голодании, выполнении значительных физических нагрузок прием ББАР может способствовать развитию гипогликемии (но при этом ее клиническая картина может оказаться нечеткой). Следует иметь в виду, что группа ББАР неоднородна. Например, небиволол и карведилол по влиянию на метаболические процессы существенно отличаются от классических ББАР. Карведилол является неселективным ББАР с α -блокирующим эффектом, который обладает антиоксидантными свойствами, вызывает дилатацию артериол, тормозит нейрогуморальную вазоконстрикцию, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, ингибирует апоптоз (Метелица В.И., 2002). В ряде исследований показано, что карведилол благоприятнее, чем метопролол, влияет на уровень гликозилированного гемоглобина, ХС и ТГ (исследование GEMINI), на фоне его приема реже развивается микроальбуминурия (Celik T. et al., 2006) и новые случаи СД (COMET). Небиволол способствовал улучшению чувствительности тканей к инсулину (Stoshitzky K. et al., 2006), частота развития новых случаев СД на фоне его приема не отличалась от таковой в группе плацебо (Van Bortel L.M. et al., 2008). Отличительной особенностью небиволола от других ББАР является его высокая селективность по отношению к β_1 -адренорецепторам, способность модулировать высвобождение оксида азота, что способствует вазодилатации и уменьшению периферического сосудистого сопротивления, положительный метаболический профиль. У пациентов с АГ и СД 2-го типа, по данным исследования YESTONO, применение небиволола в течение 3 мес проводило к достоверному снижению содержания в крови глюкозы (на 13,1 мг/дл), гликозилированного гемоглобина (на 0,25%), общего ХС (на 16,3 мг/дл), ХС ЛПНП (на 13,3 мг/дл), ТГ (на 24,1 мг/дл), повышению ХС ЛПВП (на 2,4 мг/дл), достоверному уменьшению микроальбуминурии по сравнению с группой эна-

лаприла (54 и 35%). Прием небиволола пациентами с СД способствовал снижению содержания в крови инсулина (на 10%) и индекса НОМА (на 20%) при отсутствии значимых изменений содержания в крови глюкозы (Rizos T. et al., 2003). И карведилол, и небиволол способствовали снижению частоты госпитализаций и общей смертности (Van Bortel L.M. et al., 2008). Оба эти ББАР можно эффективно применять в лечении пациентов с АГ и МС.

В значительном проценте случаев пациенты с АГ и МС нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии. Рациональными являются комбинации иАПФ (или БРА) с АК (как ДГП, так и НеДГП), диуретиками (при этом желательно учитывать метаболический профиль диуретического препарата — преимущество имеют метаболически более нейтральные диуретики), возможно дополнительное назначение моксонидина. ББАР (небиволол и карведилол имеют преимущества перед прочими препаратами этой группы) лучше сочетать с ДГП АК. Следует избегать одновременного приема метаболически неблагоприятных ББАР с диуретиками, негативно влияющих на метаболизм углеводов и липидов, вследствие повышения риска развития СД и снижения вероятности улучшения прогноза пациента. АК могут быть применены в комбинации с любыми антигипертензивными препаратами. Нежелателен одновременный прием ББАР и верапамила из-за повышения риска развития СА- и/или АВ-блокады, выраженной брадикардии, снижения сократимости миокарда.

Пациенты с АГ и МС нуждаются также в коррекции липидного обмена. С этой целью применяют гиполипидемические препараты — **статины** и/или **фибраты**. Основными эффектами статинов являются снижение синтеза ХС, концентрации ЛПНП и ТГ, повышение уровня ЛПВП. Известно положительное влияние статинотерапии на прогноз пациентов. В то же время благоприятное влияние статинов на прогноз в определенной мере обусловлено их плеiotропными эффектами, то есть не связанными с основным гиполипидемическим действием. Однако в последнее время появилась информация об увеличении количества новых случаев СД среди пациентов, принимающих некоторые статины. Так, по данным ретроспективного когортного исследования, пациентов с АГ и дислипидемией пожилого возраста, разделенных на группы в соответствии с принимаемым статином, по сравнению с контрольной группой (пациентами, не принимавшими статины более 5 лет), применение симвастатина и ловастатина сопровождалось повышением риска развития СД (коэффициент риска 1,3; 95% доверительный интервал — 1,14–1,48), аторвастатина и розувастатина — снижением такого риска, более выраженным в группе применения розувастатина (Tschiang Ma. et al., 2012).

Пациентам с такой сочетанной патологией также показано назначение антитромбоцитарных препаратов, как лицам с высоким сердечно-сосудистым риском.

АНОНС

Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Науко-практична конференція Достиження нейрохірургії останнього десятиліття

26–27 вересня 2012 року, м. Київ

Тематика конференції

- Прогресивні технології в хірургічному лікуванні пухлид головного мозку
- Змінені підходи та нові технології в лікуванні черепно-мозгових пошкоджень
- Сучасні методи та технології в спинальній нейрохірургії
- Малоінвазивні втручання та біотехнології в спинальній нейрохірургії
- Досвід та перспективи судинної нейрохірургії
- Достиження нейрохірургії дитячого віку в Україні за останнє десятиліття
- Досвід застосування вітчизняних нейростимуляторів в відновлювальній нейрохірургії
- Сучасні методи боротьби з болевими синдромами (теоретичне обґрунтування та практичний досвід останнього десятиліття)
- Інноваційні технології в нейрохірургії

Срок подачі тезисів до **15 вересня 2012 р.**

Тезиси приймаються тільки через Інтернет www.neuro.kiev.ua/meeting_abstr_form.html?lang=ru
(електронною поштою або факсом тезиси не приймаються!)

По питаннях публікації тезисів, наукової програми — Никифорова Анна Ніколаєвна (067) 500-79-56; e-mail: anna.neuro@gmail.com

Місце проведення: Виставочний центр «КиївЕкспоПлаза», м. Київ, вул. Салютна, 2 Б; сайт: <http://www.expoplaza.kiev.ua/>

Проживання: Lybid 3* — <http://www.hotellybid.com.ua/>; Nivki Plaza 4* — <http://nyvkyhotel.com/rus/>; Verhovina 3* — <http://hotel-verhovina.com/>

Для бронювання номера в обраному готелі необхідно заповнити заявку та надіслати її по e-mail: reception2@arktur.ua

Контактна особа — Оксана Братица — (050) 468-12-93

Трансфер: замовлення індивідуальних трансферів — Максим Шидловський — (093) 326-68-15, e-mail: maksims@arktur.ua

Більше інформації **по адресу:** http://www.neuro.kiev.ua/Meeting_main.html?lang=ru

АНОНС

Державна наукова установа
«Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами

Всеукраїнська науково-практична конференція Інноваційні технології профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці

29–30 листопада 2012 року, м. Київ

(Згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій МОЗ та НАМН України на 2012 рік)

Програмні питання конференції

- Сучасні медичні технології, або що нового в діагностиці та лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію у 2012 році?
- Розроблення та впровадження локального протоколу медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію: методичні та практичні аспекти проблеми
- Стратифікація серцево-судинного ризику — основа диференційованого лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці
- Організаційно-методологічні та клінічні аспекти надання невідкладної допомоги хворим з гіпертензивними кризами в практиці роботи лікаря невідкладної допомоги, сімейного лікаря, дільничного терапевта
- Артеріальна гіпертензія і гострий коронарний синдром
- Артеріальна гіпертензія і супутня патологія. Артеріальна гіпертензія і гострі порушення мозкового кровообігу, фібриляція передсердь як одна з причин мозкових тромбоемболій; тактика лікаря первинної ланки
- Клінічна фармакотерапія артеріальної гіпертензії з позицій доказової медицини

Форми участі у конференції: публікація тез (статей), усна або стендова доповідь, майстер-клас, виставка рекламної продукції.
Тези (статті) приймаються до **15 жовтня 2012 року**, їх можна надіслати на адресу оргкомітету.

Оргкомітет: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, вул. Верхня, 5, Київ-01014; тел. для довідок: (044) 254-68-10; e-mail: Nauka@clinic-1.gov.ua.

З більш детальною інформацією можна ознайомитися на сайті установи-організатора (www.clinic-1.gov.ua)

або на сайті журналу «Рациональная фармакотерапия» (rph.com.ua)

Інформаційний спонсор — журнал «Рациональная фармакотерапия»

От редакции

Сегодня в арсенале врача обычно имеется множество лекарственных средств для лечения одной и той же патологии. Порой крайне сложно разобраться в этом разнообразии и выбрать наиболее подходящий препарат для эффективного лечения.

Доказательный подход к медицине призван облегчить практическому врачу выбор препаратов, тактики лечения, методов терапии, подходящих для лечения конкретной патологии. С этой целью все теории лечения и используемые лекарственные средства проверяются и сравниваются в различных клинических исследованиях. Поскольку исследования имеют различный дизайн, проводятся в разных странах и задействуют разные лекарственные средства, особенно полезными оказываются обзоры и метаанализы клинических исследований. Именно они позволяют комплексно оценить проблему, определить или даже повысить степень доказательности и выбрать наиболее эффективный препарат или метод лечения.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) — это очень серьезная проблема, способная привести к тяжелым осложнениям, вплоть до потери способности передвигаться. Для лечения ХВН разработано и применяется большое количество препаратов из разных групп. Однако одними из самых эффективных и наиболее изученных считаются препараты на основе конского каштана. Именно венотонические средства, содержащие экстракт конского каштана, являются лидерами врачебных назначений и наиболее распространенными препаратами, которые без рецепта покупаются пациентами с ХВН. С медицинской точки зрения причины этого выбора объясняет представленный ниже краткий обзор по лечению ХВН препаратами с экстрактом конского каштана.

Vigdis Underland, Ingvil Seterdal, Elin Stromme Nislen*

Кокрановский обзор клинических исследований: экстракт семян конского каштана при лечении хронической венозной недостаточности

В рамках работы по распространению результатов Кокрановского обзора для широкой аудитории, группа экспертов Кокрановской комплементарной и альтернативной медицины (CAM) разработала таблицы, которые включают краткий обзор результатов клинических исследований (SoF) и используются как основа для Plain Language Summaries. В каждой таблице указаны наиболее важные результаты обзора, эффективность проведенных вмешательств при каждом исходе и оценка достоверности каждого результата. В этой статье авторы обзора в Кокрановском сотрудничестве рассматривают эффективность экстракта семян конского каштана при лечении хронической венозной недостаточности.

Хроническая венозная недостаточность и экстракт семян конского каштана

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) характеризуется хронической неспособностью вен транспортировать кровь обратно к сердцу, что связано с несостоятельностью однонаправленных клапанов вен нижних конечностей. Это повреждение может быть вызвано образованием сгустков крови (тромбоз глубоких вен нижних конечностей) или другими факторами, например наследственными нарушениями. В результате возникает венозная гипертензия — повышение давления в венах нижних конечностей.

Симптомы ХВН включают: отечность, боль и тяжесть в ногах, сухая чешуйчатая кожа, варикозное расширение вен, ощущение огрубения кожи, язвы

*Nordic Cochrane Centre's Norwegian branch, Norwegian Knowledge Centre for Health Services, Oslo, Norway.



Таблица. Обзор клинических исследований: сравнение экстракта семян конского каштана с плацебо при лечении ХВН

Исход	Плацебо	Экстракт семян конского каштана	Количество пациентов (исследований), n	Уровень достоверности (GRADE)*
Среднее уменьшение объема нижней конечности, мл	Среднее уменьшение объема нижней конечности в контрольных группах составило –45,65	Среднее уменьшение объема нижней конечности в основных группах было выше на 32,10 (13,49–50,72)	502 (6)	+++ Средний ¹
Среднее уменьшение окружности лодыжки, мм	Среднее уменьшение окружности лодыжки в контрольных группах составило –1,3	Среднее уменьшение окружности лодыжки в основных группах было выше на 4,71 (1,13–8,28)	80 (3)	++ Низкий ^{2, 3}
Среднее уменьшение окружности голени, мм	Среднее уменьшение окружности голени в контрольных группах составило –1,23	Среднее уменьшение окружности голени в основных группах было выше на 3,51 (0,58–6,45)	80 (3)	++ Низкий ^{2, 3}
Усиление боли в нижних конечностях	44 из 100	63 из 100 (52–76 из 100)	418 (1)	+ Очень низкий ^{4, 5, 6}
Уменьшение боли в нижних конечностях по шкале ВАШ (0–100)	Среднее уменьшение боли в нижних конечностях в контрольных группах составило 0,2	Среднее уменьшение боли в нижних конечностях в основных группах было выше на 42,40 (34,9–49,9)	30 (1)	+ Очень низкий ^{2, 7}
Увеличение отека	41 из 100	66 из 100 (53–81)	346 (1)	+ Очень низкий ^{4, 5, 6}

Примечание: ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

¹Все исследования имеют недостоверность в процессе рандомизации и сокрытие порядка отнесения участников испытания к той или иной группе. Исследование имеет большое количество выбывших пациентов.

²Процедура рандомизации не представлена, недостоверность сокрытия порядка отнесения участников испытания к той или иной группе.

³Только три небольших исследования, включавшие 80 участников, с последующим расхождением результатов и широким доверительным интервалом.

⁴Процедура рандомизации не представлена, информация о сокрытии порядка отнесения участников испытания к той или иной группе отсутствует. Предполагается большое количество выбывших из исследования пациентов.

⁵Перекрестный дизайн рассматривается как основание уменьшения достоверности по причине риска влияния предшествующей терапии.

⁶Только одно исследование с недостоверностью о количестве участников в каждой группе, согласно данным таблицы.

⁷Только одно небольшое исследование, включавшее 30 участников.

*GRADE:

- высокий уровень достоверности (маловероятно, что дальнейшие исследования изменят уверенность в оценке эффекта);
- средний уровень достоверности (дальнейшие исследования могут иметь важное влияние на уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку);
- низкий уровень достоверности (дальнейшие исследования, вероятно, будут иметь значительное влияние на уверенность в оценке эффекта и, скорее всего, изменят оценку);
- очень низкий уровень достоверности: любое изменение оценки является неопределенным.

в области нижних конечностей (открытые раны на ногах, не заживающие в течение 6 нед).

ХВН делят на три стадии: I стадия — отек; II стадия — отек и кожные изменения; III стадия — наличие открытых или заживших язв. Третья стадия считается наиболее тяжелой стадией ХВН. У 10–15% мужчин и 20–25% женщин установлен диагноз ХВН и его распространенность с возрастом увеличивается.

Конский каштан (*Aesculus hippocastanum L.*) — крупное дерево, достигающее 25–30 м высоты. Семена конского каштана представляют собой маленькие коричневые орехи. Необработанный конс-

кий каштан содержит токсин, который называют эскулин (также *aesculin*). Он может повышать риск кровотечения, так как имеет способность замедлять процесс тромбообразования. Необработанные семена очень ядовиты. При отравлении семенами конского каштана отмечаются такие симптомы: рвота, диарея, головная боль, спутанность сознания, слабость, судорожные сокращения мышц, потеря координации, кома и паралич. Поэтому их обрабатывают с целью удаления токсина, получая очищенный экстракт семян конского каштана.

Активным компонентом экстракта семян конского каштана является эсцин (также *aescin*). Эсцин

улучшает циркуляцию крови по венозному руслу и таким образом уменьшает отек и воспаление в нижних конечностях. Достоверно точно неизвестно как именно действует эсцин, но можно предположить то, что он закупоривает ломкие капилляры, повышает эластичность венозной стенки, предотвращает высвобождение ферментов, которые повреждают кровеносные сосуды, и препятствует развитию других физиологических процессов, приводящих к повреждению вен.

Рекомендованная доза экстракта семян конского каштана составляет 300 мг 2 раза в сутки, которая содержит 50 мг эсцина; общая суточная доза — 100 мг эсцина.

Теоретически конский каштан может повышать риск кровотечения. Кроме того, исследования на моделях у животных показали, что экстракт семян конского каштана может снижать уровень сахара в плазме крови.

Результаты исследований

Уровень достоверности различных исследований не одинаковый. Чем он выше, тем увереннее эксперты в эффективности исследования. Такие слова, как безусловно (высокая степень достоверности), вероятно (умеренная степень достоверности), маловероятно (низкая степень достоверности) указывают на то, насколько эксперты могут быть уверены в эффективности.

После поиска всех соответствующих исследований авторы отобрали 17 испытаний, которые они включили в обзор, 10 из них были плацебо-контролируемыми. Исследования показали, что у пациентов с ХВН экстракт семян конского каштана:

- достоверно уменьшает объем нижних конечностей;
- уменьшает окружность лодыжки;
- уменьшает окружность голени.

Авторы обзора не уверены в эффективности применения экстракта семян конского каштана относительно боли и отека в нижних конечностях, так как уровень достоверности очень низкий.

В большинстве исследований побочные эффекты редко документировались, поэтому трудно привести точные данные. В исследованиях некоторые пациенты предъявляли жалобы на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, головокружение, тошноту, головную боль и зуд.

Группа экспертов САМ разработала таблицу, в которой представила краткий обзор клинических исследований по сравнению экстракта семян конского каштана с плацебо при лечении ХВН (таблица). Доказательства и рекомендации в обзоре оценены согласно классификации рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE — Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation).

*Global Advances In Health And Medicine, March 2012,
Vol. 1 (1): 122–123.*

Перевод подготовила Ирина Кабардинова

крaплі
Ескузан

*Нова сторінка
в житті ваших ніг*

- Хронічна венозна недостатність
- набряки і судоми в литкових м'язах
- Варикозне розширення вен
- біль і відчуття важкості в ногах



Медикаментозная коррекция ожирения

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения, поскольку приводит к развитию целого ряда тяжелых заболеваний, снижающих качество жизни и повышающих уровень смертности среди трудоспособного населения [1]. Так, риск возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа повышается в 2 раза при ожирении I степени, в 5 раз — при ожирении II степени и более чем в 10 раз — при ожирении III–IV степени. Кроме того, хорошо известно, что у более 80% пациентов с СД 2-го типа отмечают ожирение различной степени [2]. Избыточная масса тела и ожирение также являются факторами риска развития ишемической болезни сердца. В проспективном исследовании Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study [3] показано, что среди больных с метаболическим синдромом ишемическая болезнь сердца развивалась в 3–4 раза чаще и смертность от этого заболевания была в 3–5 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Опасность ожирения ассоциируется с повышенным риском возникновения артериальной гипертензии (АГ), ишемического инсульта, синдрома ночного апноэ, злокачественных опухолей некоторых локализаций (рака ободочной кишки, молочной железы и эндометрия и др.) и остеоартроза, а также оказывают негативное влияние на психосоциальное здоровье пациентов и качество их жизни [4]. По сообщениям экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от заболеваний, связанных с ожирением, только в Европе ежегодно умирает 320 тыс. человек [5]. Продемонстрировано, что более высокий уровень ожирения ассоциируется с увеличением уровня смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний, СД и некоторых видов онкологических заболеваний [4, 6, 7].

При лечении ожирения первостепенными и патогенетически обоснованными являются мероприятия, направленные на нормализацию метаболических нарушений и уменьшение массы тела. В настоящее время эффективность лечения пациентов с ожирением оста-

ется чрезвычайно низкой, поскольку у большинства больных масса тела уменьшается очень медленно, они занимают пассивную позицию на этапе стабилизации уменьшенной массы тела. Нельзя не отметить и пессимистичность врачей относительно усилий пациентов по снижению массы тела. Особо следует подчеркнуть, что преднамеренное уменьшение массы тела, ассоциирующееся со снижением артериального давления (АД) у пациентов с АГ, ведет к улучшению липидного профиля и снижению заболеваемости СД [8]. В данном обзоре рассматриваются вопросы медикаментозной терапии ожирения в историческом аспекте.

Средства для снижения аппетита или повышения насыщаемости воздействуют на различные нейромедиаторы центральной нервной системы (ЦНС) (норадренергические и серотонинергические).

Симпатомиметики подавляют аппетит, стимулируя высвобождение норадреналина и дофамина нервными окончаниями в центре насыщения гипоталамуса. Другие эффекты, вызываемые симпатомиметиками, такие как подавление желудочной секреции и повышение расхода энергии, возможно, также вносят свой вклад в снижение аппетита и уменьшение массы тела [9]. Для лечения ожирения в США разрешено применять такие препараты центрального действия, как фентермин, диэтилпропион, фендиметразин, бензфетамин и мазиндол. При этом фентермин является самым назначаемым препаратом. В то же время эти лекарственные средства не входят в перечень препаратов, являющихся средствами выбора при ожирении. В современных схемах терапии назначение симпатомиметиков ограничивается несколькими неделями вследствие риска развития лекарственной зависимости [10], хотя имеются данные и по более длительному их применению (6 мес и более) [11]. К побочным эффектам этой группы препаратов относят бессонницу, сухость во рту, запор, эйфорию, сердцебиение и повышение АД. Норадренергические лекарственные средства противопоказаны при наличии выраженного атеросклероза, цереброваскулярной болезни, АГ средней и тяжелой степени, тиреотоксикозе, глаукоме, психическом возбуждении, лекарственной зависимости в анамнезе [12].

Фентермин относится к семейству β-фенилэтиламинов; разрешен в 1959 г. Food and Drug Administration (FDA) для кратковременного (до 3 мес) применения при ожирении. Данных по эффективности и безопасности фентермина при длительном применении недостаточно, особенно в виде монотерапии. В настоящее время в рутинной клинической практике для лечения ожирения назначение препаратов семейства β-фенилэтиламинов ограничено и не используется для длительной терапии. В контролируемом клиническом исследовании [13] лечение фентермином в течение 36 нед приводило к уменьшению массы тела на 12,2 кг по сравнению с 4,8 кг в группе плацебо ($p < 0,001$). По данным метаанализа, включавшего 6 рандомизированных клинических исследований длительностью от 2 до 24 нед, на фоне терапии фентермином наблюдалось дополнительное снижение массы тела в среднем на 3,6 кг по сравнению с плацебо. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [14] 74 пациента с контролируемым СД, АГ или дислипидемией, страдающих ожирением, были рандомизированы на прием фентермина с контролируемым высвобождением (в дозе 30 мг/сут) или плацебо. Через 12 нед лечения фентермином показано существенное уменьшение массы тела (на $9,3 \pm 3,4$ кг против $1,8 \pm 3,1$ кг, $p < 0,001$) и окружности талии ($7,2 \pm 0,5$ см против $2,1 \pm 0,6$ см, $p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо. В группе фентермина с контролируемым высвобождением клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$) достигли 95,8% пациентов (против 20,8% в группе плацебо, $p < 0,001$), 62,5% уменьшили массу тела более чем на 10% от исходной (против 4,7% в группе плацебо, $p < 0,001$). Продемонстрировано благоприятное влияние фентермина с контролируемым высвобождением на содержание общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Существенных различий по систолическому и диастолическому АД между группами не отмечено, тогда как частота сердечных сокращений (ЧСС) значительно увеличивалась в основной группе по сравнению с плацебо ($p = 0,02$). Наиболее частыми нежелательными явлениями были сухость во рту и бессонница, носившие транзиторный характер. Таким образом, кратковременное лечение фентермином с контролируемым высвобождением приводило к значительному снижению массы тела и окружности талии, улучшению параметров липидного профиля, наряду с отсутствием тяжелых побочных эффектов. В связи с тем, что фентермин относится к симпатомиметикам, следует учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как бессонница, сухость во рту, головокружение, сердцебиение, тремор рук, повышение АД и ЧСС. Именно поэтому при назначении симпатомиметических препаратов рекомендуется контролировать АД и ЧСС.

Диэтилпропион сходен с амфетамином, но отличается от последнего незначительно выраженной симпатомиметической активностью и меньшим ко-

личеством побочных эффектов. В США диэтилпропион был одобрен для лечения ожирения в 1959 г. Метаанализ 13 исследований [13] по оценке эффективности терапии диэтилпропионом в течение в среднем до 20 нед у пациентов с ожирением показал, что дополнительное уменьшение массы тела составило 3,0 кг по сравнению с плацебо. В бразильском исследовании [15] изучена эффективность и переносимость диэтилпропиона при лечении в течение 1 года. После скрининга длительностью 2 нед 69 пациентам с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 30–45 кг/м²) рекомендовали низкокалорийную диету, а затем их рандомизировали в группу диэтилпропиона 100 мг/сут (37 лиц) и группу плацебо (32 больных) на 6 мес. После этого исследование стало открытым и в течение последующих 6 мес всем пациентам назначали диэтилпропион. После первых 6 мес в группе диэтилпропиона наблюдали достоверное уменьшение массы тела на 9,8% (в среднем на 9,3 кг), в то время как в группе плацебо снижение составило 3,7% (3,1 кг), что было статистически достоверным. Через 12 мес в группе исходного приема препарата уменьшение массы тела составило 10,6% (10,1 кг), в то время как в группе перешедшей на прием диэтилпропиона через 6 мес — 7,0% (в среднем 6,7 кг). Анализ АД, ЧСС, электрокардиографического и психологического обследования не выявил существенных различий между группами. В группе диэтилпропиона достоверно чаще наблюдались только такие побочные эффекты как сухость во рту и бессонница и то только в течение первых 3 мес.

Фентермин и диэтилпропион относят к IV классу (по классификации Агенства по контролю лекарственных препаратов США), что свидетельствует о низком риске развития злоупотребления этими препаратами и соответствует наибольшей безопасности для пациентов.

Серотонинергические препараты (фенфлурамин, дексфенфлурамин) повышают концентрацию серотонина в головном мозге, ингибируя его обратный захват [16]. Значимое уменьшение массы тела в течение 1 года с наибольшим эффектом в первые 6 мес обусловлено снижением ежедневного получения энергии на 10–15%. В 1997 г. оба эти препарата были отозваны с рынка лекарственных средств в связи с развитием патологии клапанов сердца и легочной гипертензии [17].

Сибутрамин сочетает в себе эффекты ингибитора обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина. Первоначально препарат проходил клинические исследования как антидепрессант, в ходе которых было выявлено его выраженное анорексигенное действие. Сибутрамин и его активные метаболиты ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, пролонгируя таким образом взаимодействие этих нейротрансмиттеров с их постсинаптическими рецепторами [18]. Вследствие этого усиливается и пролонгируется чувство насыщения, что снижает количество потребляемой пищи и, соответственно, уменьшает поступление энергии. Одновременно



препарат является слабым ингибитором обратного захвата дофамина. В отличие от фенфлурамина и дексфенфлурамина, сибутрамин не усиливает высвобождение серотонина и не вызывает клапанных нарушений [19]. Кроме того, сибутрамин увеличивает расход энергии в результате усиления термогенеза, что повышает способность препарата уменьшать массу тела.

Для лечения ожирения сибутрамин был разрешен к медицинскому применению в Мексике в 1997 г., после чего был зарегистрирован в 80 странах мира. Метаанализ ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности сибутрамина, включавших больных с ожирением продолжительностью 12 мес, продемонстрировал уменьшение массы тела, превышавшее данные группы плацебо на 4,2–4,45 кг [20]. По данным многочисленных исследований [21, 22], на фоне терапии сибутрамином в дозе 10–15 мг/сут за 12 мес эффективное и клинически значимое уменьшение массы тела (на 5–10%) наблюдалось более чем у 86% больных с ожирением различной степени. Присоединение сибутрамина к стандартной немедикаментозной терапии приводило к значительно большему уменьшению массы тела (на 11,3 кг уже в течение первых 6 мес лечения), чем только модификация образа жизни. При этом благоприятно уменьшалось депо висцерального жира. На фоне терапии сибутрамином улучшался липидный спектр плазмы крови со сдвигом его в сторону антиатерогенной направленности (снижались уровни триглицеридов и повышался ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), а также снижалась концентрация глюкозы в плазме крови натощак и уровень инсулина [23, 24]. В то же время в метаанализе [25], включавшем 10 исследований с общим количеством участников 1213 лиц, принимавших сибутрамин или плацебо в течение 6–12 мес, взаимосвязи между лечением сибутрамином и снижением уровня общего ХС после поправки на уменьшение массы тела не выявлено. В целом сибутрамин хорошо переносился больными. К побочным эффектам, наблюдаемым при приеме сибутрамина, относят сухость во рту, головную боль, бессонницу и запор [26]. Наиболее значимыми побочными реакциями препарата были повышение АД и ЧСС. Так, на фоне лечения сибутрамином отмечали снижение эффективности антигипертензивной терапии [27].

На начальных этапах широкого применения сибутрамин явился причиной многих дискуссий и административных решений в ряде стран в связи с возникшими подозрениями на развитие тяжелых осложнений, главным образом со стороны сердечно-сосудистой системы. В 2002 г. было запущено исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) [28], с участием 10 742 пациентов в 300 медицинских центрах, расположенных в 16 странах мира. Цель исследования — оценка баланса эффективности/безопасности сибутрамина у лиц с ожирением повышенного риска (у 97% отмечались сердечно-

сосудистые заболевания, у 88% — АГ и у 84% — СД 2-го типа). Продемонстрировано, что у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями длительное (5 лет) лечение сибутрамином способствовало достоверному повышению риска нефатального инфаркта миокарда (на 16%) и нефатального инсульта [29]. При этом среднее различие между массой тела пациентов, получавших сибутрамин и плацебо, составило лишь 2,5%. Такое соотношение польза/риск было найдено неприемлемым и Европейское агентство лекарственных средств (ЕМЕА) рекомендовало приостановку маркетинга сибутрамина в странах Европейского Союза [30]. В октябре 2010 г. компания «Эбботт Лэбораториз» отозвала оригинальный препарат сибутрамин из продажи с рынков США и Европейского Союза в связи с наличием повышенного риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта.

Другие препараты с анорексигенным эффектом

Антагонисты каннабиноидных CB_1 -рецепторов

В настоящее время большое внимание уделяют эндоканнабиноидной системе, занимающей ключевое место в патогенезе морбидного ожирения. Выявлена тесная зависимость рецепторов эндоканнабиноидной системы с биологически активными веществами висцеральной жировой ткани. Доказана регулирующая роль эндоканнабиноидной системы в контроле аппетита, а также метаболизме глюкозы и липидов [31].

Римонабант — первый представитель нового класса препаратов — блокаторов каннабиноидных рецепторов первого типа (CB_1). Путем селективного связывания центральных и периферических CB_1 -рецепторов, римонабант модулирует гиперактивную эндоканнабиноидную систему. Результаты программы RIO, включавшей 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования III фазы [32–35] с участием более 6 тыс. пациентов с избыточной массой тела или ожирением, оказались сходными: прием римонабанта в течение 1–2 лет приводил к статистически значимому уменьшению массы тела, а также существенной мобилизацией абдоминальной жировой ткани, что проявлялось достаточно выраженным уменьшением окружности талии. Более того, у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и СД 2-го типа и без него отмечено положительное влияние римонабанта на кардио-метаболические факторы риска, в частности, содержание триглицеридов, ХС ЛПВП, С-реактивного белка, уровни АД, инсулинорезистентность, наряду с хорошей переносимостью препарата. Однако в более поздних сообщениях указывается, что применение римонабанта ассоциируется с повышением риска психических расстройств, включая тревогу, депрессию и суицидальные мысли. Так, по данным четырех исследований неблагоприятные психиатрические явления отмечены у 26% участников в группе римонабанта по сравнению с 14% пациентов в группе плацебо [36], а риск развития депрессивных расстройств

был в 2,5 раза выше, чем в группе плацебо [37]. По мнению специалистов, появление симптоматики психических расстройств на фоне применения модификаторов (антагонистов или обратимых агонистов) каннабиноидных рецепторов вполне ожидаемо с общебиологической точки зрения, поскольку эндоканнабиноиды являются важными модуляторами при патологических состояниях в виде тревожных, депрессивных, посттравматических стрессовых расстройств и фобий. Показатель суицидальности, включая суицидальные мысли, при этом также оказывается выше: соотношение шансов = 2,0 (от 1,2 до 3,4) при разности рисков 0,34 (от 0,14 до 0,54) по сравнению с плацебо. Одновременно проявляются неврологические и желудочно-кишечные расстройства в виде головокружения, тошноты и диареи [39–41]. В итоге, в июне 2007 г. производитель коммерческого фармацевтического продукта римонабанта отозвал заявку на его лицензирование в США после рекомендации FDA не разрешать его продажу в стране в связи с необходимостью проведения дальнейших исследований побочных эффектов, а в ноябре 2008 г. в Европе ЕМЕА отозвала разрешение на римонабант.

Антидепрессанты

Выделяют два лекарственных препарата, снижающих массу тела, которые можно применять для лечения ожирения только по специальным показаниям. Одним из них является *флуоксетин* — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, избирательно блокирует обратный захват серотонина (5-НТ) в синапсах нейронов ЦНС, снижает аппетит, что может приводить к уменьшению массы тела. Он снижал массу тела в дозе 20–40 мг/сут в ходе коротких наблюдательных плацебо-контролируемых исследований (в среднем на 5%). Сообщается о существенном уменьшении массы тела в исследованиях с применением флуоксетина в дозе 60 мг/сут в течение 6–8 нед с достижением максимального эффекта к 12–20 нед и последующим его увеличением [42–45]. При длительном приеме препарата (в течение 52 нед) существенной разницы по влиянию на массу тела между группами флуоксетина и плацебо не отмечено [44, 46]. В то же время 8-месячная комбинированная терапия флуоксетином с дексфенфлурамином приводила к значительно большему уменьшению массы тела по сравнению с плацебо (13,4 против 6,2 кг в группе плацебо) [46]. Имеются сообщения о применении в клинической практике комбинации флуоксетин/фентермин, однако отсутствуют доказательства ее эффективности и безопасности при длительном лечении [47]. Показаниями к назначению флуоксетина являются невротическая булимия, диетогенная депрессия и наличие у пациентов с ожирением депрессивных или тревожно-депрессивных расстройств. К побочным эффектам флуоксетина относят головную боль, слабость, тошноту, диарею, сонливость, бессонницу, нервозность, потливость и тремор [45].

Другой препарат — антидепрессант *бупропион*, уменьшающий никотиновую зависимость у курильщиков. Его основным фармакологическим действием является селективное ингибирование обратного захвата норадреналина и дофамина. Он селективно захватывается дофаминовым транспортом (DAT), но основной лечебный эффект вызывается ингибированием обратного захвата норадреналина [48]. Также он действует как антагонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Это послужило основанием для проведения клинических испытаний по оценке возможности лекарственной формы бупропиона с медленным высвобождением для лечения ожирения [49, 50].

Изначально разрабатывающийся и поступивший в продажу как антидепрессант, бупропион вскоре доказал свою эффективность при лечении никотиновой зависимости. В ряде исследований [51–54] установлено, что бупропион в дозе 100–300 мг/сут вызывает незначительное уменьшение массы тела (около 5%). В метаанализе [51] препаратов для лечения ожирения, включавшем три исследования с применением бупропиона, проводившихся с применением плацебо и двойного слепого метода, продемонстрирована эффективность бупропиона в дозе 400 мг/сут для лечения ожирения. Так, за период 6–12 мес среднее уменьшение массы тела в группе, принимавшей бупропион, оказалось значительно большим (4,4 кг), чем в группе, принимавшей плацебо (1,7 кг). Кроме того, отмечена статистическая идентичность результатов уменьшения массы тела при приеме бупропиона и других препаратов для ее уменьшения, таких как сибутрамин, орлистат и диэтилпропион. Однако несмотря на выраженное уменьшение массы тела [51], применение бупропиона приводило к повышению заболеваемости АГ. Показаниями к приему бупропиона являются депрессия на фоне ожирения и ситуация, когда длительно курящий пациент с ожирением намерен отказаться от курения.

Оценка эффективности комбинации бупропиона с зонизамидом и бупропиона с налтрексоном представлена ниже.

Препараты, снижающие всасывание нутриентов

Орлистат — первый и на сегодня единственный препарат периферического действия, применяемый в клинической практике для лечения ожирения с 1998 г. Орлистат — это синтетическое производное липстатина, продукта жизнедеятельности плесневого гриба *Streptomyces toxytricini*, который ингибирует желудочную и панкреатическую липазы [55]. Желудочно-кишечные липазы — ключевые ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов, которые затем всасываются через слизистую оболочку кишечника. Благодаря структурному сходству орлистата с триглицеридами, препарат взаимодействует с активным участком фермента, ковалентно связываясь с его сериновым остатком.



Связывание носит медленно обратимый характер, но в физиологических условиях подавляющий эффект препарата в ходе пассажа через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) остается неизменным. Вследствие этого около трети триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только диеты. При этом орлистат не влияет на обмен углеводов, белков и фосфолипидов. Таким образом, орлистат обладает местным механизмом действия, которое ограничено ЖКТ. Всасывается менее 1% орлистата, попавшего в ЖКТ, поэтому он не оказывает системного действия на липазы. Около 97% принятой дозы препарата выводилось с калом, где 87% — орлистат в неизменном виде. Эффективность орлистата оптимальна при приеме препарата во время или в пределах до 1 ч после приема еды, содержащей менее 30% калорийности за счет жиров. Орлистат принимают 3 раза в сутки по 120 мг во время еды или в течение 1 ч после нее.

Эффективность орлистата относительно уменьшения массы тела продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании Sjostrom и соавторов [56], включавшем 743 пациентов с ожирением по изучению эффективности орлистата, установлено уменьшение массы тела и последующее его поддержание. Исследования показали, что на фоне применения орлистата происходит не только общее уменьшение массы жировой ткани, но и уменьшение массы висцерально-абдоминального жира. Это способствует повышению чувствительности к инсулину, снижению гиперинсулинемии, что является мощной профилактикой развития СД 2-го типа. В 4-летнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании XEDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) [57], включавшем 3305 пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе, изучена эффективность орлистата в сочетании с модификацией образа жизни относительно профилактики СД 2-го типа. Продemonстрированное сочетание орлистата с модификацией образа жизни приводило к уменьшению массы тела на 5,8 кг против 3,0 кг в группе плацебо и достоверному снижению риска развития СД 2-го типа (6,2 против 9% в группе плацебо). При этом кумулятивная заболеваемость СД 2-го типа в основной группе была на 37,3% ниже, чем в контрольной группе. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [58] длительность применения орлистата составляла 2 года. Через 12 мес лечения отмечено существенное уменьшение массы тела на 2,89 кг (с поправкой на изменение массы тела в контрольной группе). Наибольшее снижение массы тела отмечено в течение первых 6 мес лечения и далее оставалось стабильным и меньшим, чем в контрольной группе на фоне дальнейшего приема препарата.

Соблюдение очень низкоэнергетических диет (ОНЭД; 400–800 ккал/день) со значительным коли-

чеством белка может способствовать выраженному уменьшению массы тела за короткое время, однако данные о длительном поддержании достигнутого результата обычно разочаровывают [59]. В связи с этим очень важно, как долго орлистат препятствует увеличению массы тела после пребывания на ОНЭД у пациентов с ожирением и метаболическими факторами риска. В клиническом исследовании [60] с участием пациентов, у которых основное уменьшение массы тела достигалось с помощью ОНЭД, рандомизированных на прием орлистата или плацебо в течение 3 лет. Уменьшение массы тела после 8 нед соблюдения ОНЭД составило $14,3 \pm 2,0$ кг в группе орлистата и $14,5 \pm 2,1$ кг — в группе плацебо. Увеличение массы тела в течение 36 мес с момента завершения соблюдения ОНЭД было значительно меньшим в группе орлистата ($4,6 \pm 8,6$ против $7,0 \pm 7,1$ кг; $p < 0,02$). Поддержание массы тела сопровождалось существенным улучшением ряда метаболических параметров. Так, ретроспективный анализ [61] показал, что лечение орлистатом приводило к снижению уровня триглицеридов и общего ХС в плазме крови, улучшению толерантности к глюкозе, снижению систолического и диастолического АД.

Лечение ожирения у детей и подростков — сложная задача, изменение образа жизни во многих случаях не приводит к клинически значимому уменьшению массы тела, особенно у подростков. По данным экспертов, не более чем 4–5% детей могут достичь существенного уменьшения массы тела без фармакологической поддержки [62]. Поэтому в последние годы были проведены и продолжают проводиться исследования по эффективности и безопасности применения лекарственных средств в этой возрастной группе. В нескольких исследованиях оценена эффективность орлистата у подростков. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [63], включавшем 539 подростков в возрасте 12–16 лет с ожирением, через 1 год лечения ИМТ снижался на $0,55$ кг/м² в группе орлистата и повышался на $0,31$ кг/м² в группе плацебо ($p = 0,001$). Изменение окружности талии было следующим: уменьшение в основной группе и увеличение в группе плацебо. Тем не менее в другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [64] с участием 40 подростков 6-месячный прием орлистата не оказывал существенного влияния на ИМТ. Поэтому в этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Побочные действия орлистата ограничиваются симптомами со стороны ЖКТ и развиваются примерно у 15–30% пациентов. Нежелательные явления орлистата включают маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм. Обычно эти явления носят легкий или умеренный характер, их частота снижается по мере увеличения продолжительности лечения, однако почти в 9% случаев они становятся причиной отмены орлистата [21]. У 7% пациентов, получавших орлистат, отмечены



симптомы недержания кала по сравнению с 1% в группе плацебо. Применение орлистата может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и β -каротина, в связи с чем рекомендуется профилактический прием витаминных добавок [65]. Системные побочные реакции орлистата выявляются крайне редко в связи с отсутствием системной абсорбции.

Повышенное поступление жиров в толстый кишечник вызывает опасение по поводу повышения риска развития рака толстой кишки [66]. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, под действием ингибиторов липаз возможно увеличение абсорбции оксалатов и повышение риска нефролитиаза и почечной недостаточности [67].

Перспективы медикаментозной терапии ожирения

Прамлинтид — синтетический аналог гормона поджелудочной железы амилина, первоначально синтезированный как препарат для лечения СД 1-го и 2-го типа. В США препарат одобрен для применения как дополнительная терапия к инсулину. Прамлинтид вводится подкожно перед едой. Препарат подавляет выработку глюкагона в зависимости от глюкозы и снижает преимущественно постпрандиальные колебания гликемии [68]. В последующем была установлена взаимосвязь со снижением аппетита, приемом пищи и быстрым насыщением, ассоциированным с моторикой ЖКТ. В настоящее время проводится его изучение в качестве потенциального препарата для лечения ожирения [69]. В 16-недельном рандомизированном клиническом исследовании с эскалацией доз продемонстрировано достоверно большее уменьшение массы тела в группе прамлинтида в дозе 240 мкг на 3,7% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$); доля пациентов с уменьшением массы тела $\geq 5\%$ составила 31% пациентов ($p < 0,001$) [70]. В клиническом исследовании [71], включавшем 411 пациентов с ожирением, рандомизированных на прием прамлинтида (6 подгрупп в дозах 120, 240 и 360 мкг 2 и 3 раза в сутки) или плацебо в течение 4 мес, и далее продленном до 1 года. Уменьшение массы тела восстанавливалось в группе плацебо, но сохранялось во всех группах прамлинтида, кроме лиц, получавших препарат в дозе 120 мг 2 раза в сутки. Наиболее частым побочным эффектом была тошнота.

Аналоги глюкагон-подобного пептида

В настоящее время новые терапевтические подходы при лечении ожирения связывают и с модуляцией активности уровня глюкагон-подобного пептида (ГПП-1) посредством назначения аналогов и миметиков ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, СТС-1131), разработанных и утвержденных для лечения СД 2-го типа [72]. Для данного класса препаратов характерен двойной механизм действия, а именно влияние на ЖКТ и головной мозг. Так, из ЖКТ в головной мозг поступают сигналы, стимулирующие секре-

цию лептина, ключевого медиатора между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой, что ведет к снижению аппетита, потребления энергии и скорости опорожнения желудка. В исследованиях на моделях у животных и здоровых добровольцах показано, что ГПП-1 является одним из важных регуляторов количества потребляемой пищи, усиливает чувство насыщения и уменьшает ощущение голода [73]. Основным преимуществом при длительном применении лираглутида и эксенатида является снижение уровня гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уровня систолического АД [74, 75].

Лираглутид — аналог человеческого ГПП-1, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, имеющего 97% гомологичности с человеческим ГПП-1, который связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека. Рецептор ГПП-1 служит мишенью для нативного ГПП-1 — эндогенного гормона инкретина, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [76], включавшем 564 пациента с ожирением и высоким риском развития СД, сравнивали лираглутид с ингибитором липазы орлистатом. Длительность исследования составила 20 нед. Установлено, что ежедневный прием лираглутида в дозе 1,2; 1,8; 2,4 и 3,0 мг приводил к среднему уменьшению массы тела на 4–8 кг ($p = 0,003$), 5,5; 6,3 и 7,2 кг ($p < 0,0001$ для дозирований 1,8–3,0 мг) соответственно. При этом в группе плацебо уменьшение массы тела составило 2,8 кг, а в группе орлистата — 4,1 кг. Лечение лираглутидом в наиболее высокой дозе приводило к уменьшению массы тела на $\geq 5\%$ у 75% пациентов и на $\geq 10\%$ — у более 25% обследованных больных. Кроме того, выявлено благоприятное действие лираглутида на уровень ХС ЛПНП в плазме крови и систолическое АД. В целом отмечена хорошая переносимость лираглутида, в то же время 10% пациентов были исключены из исследования вследствие развития побочных действий. Побочные эффекты лираглутида отмечались в основном со стороны ЖКТ, и большинство из них были оценены как умеренные. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе лираглутида были тошнота и рвота. Индивидуальная непереносимость отмечена у 20–50% пациентов, зависела от дозы препарата и проявлялась тошнотой. Ощущение подташнивания при приеме препарата наиболее часто отмечали в самом начале применения.

Эксенатид представляет собой синтетический пептид, аминокислотная последовательность которого на 53% идентична таковой человеческого гормона — инкретина ГПП-1, что позволяет эксенатиду выступать в роли мощного агониста рецепторов к ГПП-1 у человека. Применение эксенатида у пациентов с СД 2-го типа и избыточной массой тела или ожирением также приводит к прогрессирующему и стойкому уменьшению массы тела. Во всех



клинических исследованиях применение эксенатида приводило к достоверному прогрессирующему уменьшению массы тела пациентов, наблюдавшееся уже через 2–4 нед лечения [77–85] у большинства больных с избыточной массой тела. Отмеченный эффект сохранялся в течение 2-летнего периода лечения в рамках открытых исследований [86], являвшихся продолжением плацебо-контролируемых исследований III фазы [78–80]. Установлено дозозависимое влияние эксенатида на массу тела. У лиц, полностью завершивших 2-летний период исследования, терапия эксенатидом в дозе 10 мкг 2 раза в сутки позволила достичь уменьшения массы тела на 1,6; 2,4 и 4,7 кг через 12; 30 и 104 нед лечения соответственно [86]. Уменьшение массы тела было отмечено у 81% больных СД 2-го типа, получавших эксенатид в течение 2 лет, несмотря на то что в протоколе исследования отсутствовали особые требования по соблюдению диеты и программе физических упражнений [86].

Согласно результатам систематического обзора и метаанализа [87], у пациентов, получавших агонисты рецепторов ГПП-1, выявлено более значимое уменьшение массы тела, а также нормализация АД и уровня ХС, независимо от наличия СД 2-го типа. В метаанализ было включено 25 рандомизированных контролируемых исследований (совокупно 10 560 участников), в которых пациенты принимали агонисты ГПП-1 (лираглутид или эксенатид) в течение не менее 20 нед. Уменьшение массы тела наблюдалось у больных как без СД (взвешенная средняя разница составила –3,2 кг; 95% ДИ от –4,3 до –2,1), так и с СД (взвешенная средняя разница –2,8 кг; 95% ДИ от –3,4 до –2,3). При этом наибольшее уменьшение массы тела было связано с более высокими дозами агонистов ГПП-1. Анализ подгрупп пациентов, получавших эксенатид 2 раза в сутки (–2,8 кг; 95% ДИ от –2,9 до –2,7 кг), эксенатид 1 раз в неделю (–2,8 кг; 95% ДИ от –5,2 до –0,3 кг) или лираглутид (–2,2 кг; 95% ДИ от –3,5 до –0,9 кг), выявил достоверное уменьшение массы тела. Дополнительный анализ показал, что агонисты ГПП-1 улучшали показатели систолического и диастолического АД, уровень ХС и контроль гликемии. Авторы заключили, что агонисты ГПП-1, применяемые у пациентов с ожирением, при наличии СД или без него, приводит к клинически значимому положительному воздействию относительно уменьшения массы тела. Также при этом может наблюдаться дополнительное положительное влияние на АД и уровень общего ХС.

Эффективность *таранабанта* — инверсионного агониста каннабиноидных CB_1 -рецепторов, снижающего аппетит и повышающего расход энергии, изучалась у пациентов с ожирением. В рандомизированном клиническом исследовании [88] показано дозозависимое уменьшение массы тела на фоне 12-недельного приема препарата. Опубликованы данные четырех исследований III фазы клинических испытаний, в двух из которых оценивались польза/

риск препарата в низких и высоких дозах, в одном — эффективность терапии у пациентов с СД 2-го типа [89–92]. Через 1 год терапии таранабантом в дозе 0,5; 1 и 2 мг наблюдалось уменьшение массы тела в среднем на 5,0; 5,2 и 6,4 кг соответственно по сравнению с 1,4 кг в группе плацебо (все $p < 0,001$) [92]. Уменьшение массы тела на ≥ 5 и $\geq 10\%$ достигнуто у большего количества пациентов в группах активной терапии по сравнению с плацебо ($p < 0,001$ для всех доз). Частота побочных эффектов в группах таранабанта была выше, чем в группе плацебо [92]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [89] применялись более высокие дозы (2, 4 и 6 мг) в течение 104 нед. На основе анализа польза/риск терапия в дозе 6 мг была остановлена в течение 1-го года (пациенты с дозы 6 мг были переведены на 2 мг или плацебо) и в дозе 4 мг — в течение 2-го года (доза снижена с 4 до 2 мг). На 52 нед терапии среднее уменьшение массы тела составило 2,6; 6,6 и 8,1 кг соответственно в группах плацебо и таранабанта в дозе 2 и 4 мг (обе дозы $p < 0,001$ по сравнению с плацебо). У лиц, полностью завершивших 2-летний период лечения, изменения массы тела по сравнению с исходными данными были следующими: –1,4; –6,4 и –7,6 кг соответственно в группах плацебо и таранабанта в дозе 2 и 4 мг (обе дозы $p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Продемонстрировано, что побочные эффекты значительно повышаются с увеличением дозы, особенно психические нарушения (депрессия, депрессивное настроение, тревога, суицидальные мысли, гнев и агрессия) [89]. Таким образом, данные III фазы исследования показали, что и эффективность, и побочные эффекты ассоциировались с дозированием препарата, причем высокие дозы были более эффективны, но и побочных эффектов было больше. Эти данные послужили основой для прекращения клинических испытаний таранабанта для лечения ожирения.

Лоркасерин — мощный и селективный агонист серотониновых $5\text{-HT}_2\text{C}$ -рецепторов с рядом свойств, подобных фенфлураминам, действующим на серотониновые $5\text{-HT}_2\text{B}$ -рецепторы, и ассоциирующихся с пороками сердца [93]. В клинических исследованиях [94, 95] отмечена выраженная эффективность лоркасерина в уменьшении массы тела по сравнению с плацебо, наряду с хорошим профилем безопасности. В двух клинических исследованиях III фазы испытаний BLOOM (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) [96] и BLOSSOM (Behavioral modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management) [97] 6380 пациентов с ИМТ 27–45 кг/м² были рандомизированы на прием 10 мг лоркасерина 2 раза в сутки или плацебо. Длительность исследования составила 52 нед. Продемонстрировано большее уменьшение массы тела на фоне терапии лоркасеринотом по сравнению с плацебо [96, 97]. Анализ объединенных данных исследований показал, что на 52 нед терапии отмечено уменьшение массы тела на 5,8% в группе,

применяющих лоркасерин, и 2,5% в группе плацебо ($p < 0,0001$) [97]. В исследовании BLOOM [96] среднее уменьшение массы тела через 1 год терапии составило $5,8 \pm 0,2$ кг в основной группе и $2,2 \pm 0,1$ кг в группе плацебо ($p < 0,001$) и удерживалось в течение 2 лет у 67,9% пациентов основной группы и 50,3% группы плацебо ($p < 0,001$). Уменьшение массы тела достигало более 5% от исходного уровня у 47,1 и 22,6% пациентов основной группы и плацебо соответственно [97]. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, головокружение и тошнота, существенно не отличавшиеся между группами.

В 2010 г. препарат был отвергнут FDA из соображений безопасности, в частности во время экспериментов на моделях у животных были зафиксированы опухоли. Однако по новым данным, риск развития рака у лиц при применении препарата незначителен. А вот риск развития АГ и других побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы сохраняется. В мае 2012 г. Экспертный совет FDA рекомендовал к одобрению препарат лоркасерин для уменьшения массы тела, несмотря на сохраняющиеся сомнения в безопасности препарата для сердечно-сосудистой системы. Если FDA одобрит препарат, он станет первым новым лекарственным средством для уменьшения массы тела, доступным на американском рынке за последние 10 лет.

Тезофензин — ингибитор обратного нейронального захвата медиаторов серотонина, дофамина и норадреналина в структурах мозга, ответственных за аппетит. Его эффект достигается за счет подавления чувства голода и быстрого насыщения при приеме пищи. Первоначально тезофензин разрабатывался для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера, однако в ходе исследования [98] установлена способность препарата уменьшать массу тела. Причем этот эффект носил дозозависимый характер. Так, среднее изменение массы тела у пациентов с ожирением на фоне 14-недельной терапии тезофензином в дозе 0,125; 0,25; 0,5 и 1,0 мг составило 2,1; 8,2; 14,1 и 20,9% соответственно [98]. В целом у 32,1% пациентов отмечено уменьшение массы тела не менее чем на 5% на фоне терапии тезофензином ($p < 0,001$ в дозе 0,25; 0,5 и 1,0 мг по сравнению с плацебо). Из нежелательных явлений отмечено увеличение ЧСС с повышением дозы препарата. Изменений АД в основной группе не выявлено. Еще одним доказательством было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [99], включавшее 203 пациента с ожирением, средняя масса тела которых составляла чуть более 100 кг. Всем больным назначалась диета, а также прием тезофензина в одной из 3-х дозирований либо плацебо. Период наблюдения составил 6 мес. У пациентов, принимавших тезофензин в дозе 0,25; 0,5 и 1,0 мг, отмечалось уменьшение массы тела соответственно на 6,7; 11,3 и 12,8 кг, что достоверно превышало данные группы плацебо ($p < 0,0001$). Доля больных, достигших уменьшения массы тела на ≥ 5 кг составила 59, 87 и 91% на фоне

терапии тезофензином в дозе 0,25; 0,5 и 1,0 мг соответственно по сравнению с 29% в контрольной группе. Применение тезофензина сопровождалось существенным увеличением ЧСС во всех исследуемых группах, а в группе лиц, получавших наиболее высокую дозу препарата, — повышением АД и высокой частотой изменения настроения [99]. В связи с этим в III фазе клинических испытаний, согласованной с FDA, изучается эффективность и безопасность тезофензина в двух дозах 0,5 и 0,25 мг.

Цетилистат — ингибитор липазы поджелудочной железы, фермента, который расщепляет триглицериды в кишечнике. Инактивированные ферменты не способны гидролизовать триглицериды жиров пищи до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов. Этот препарат подобен, разрешенному FDA, орлистату, но в связи с различной молекулярной структурой, предполагается, что он отличается лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов. Фаза I клинических испытаний у пациентов с ожирением окончена в 2006 г. Лечение цетилистатом в 3 дозах (60, 120 и 240 мг) в течение 12 нед привело к значительно большему уменьшению массы тела, чем в группе плацебо. Кроме того, доля пациентов, достигших, по крайней мере, уменьшения начальной массы тела на 5%, была больше во всех 3-х группах лечения, чем в группе плацебо. Во II фазе клинических испытаний [100] участвовало 612 пациентов с ожирением и СД, рандомизированных на прием цетилистата или плацебо. Длительность исследования составила 12 нед. Продемонстрировано, что лечение цетилистатом в дозе 80 и 120 мг приводило к значительному уменьшению массы тела по сравнению с плацебо (3,85 и 4,32 против 2,86 кг соответственно). При этом уменьшение массы тела было схожим с результатами терапии орлистатом (3,78 кг). Отмечена хорошая переносимость цетилистата и меньшая частота отмены препарата вследствие побочных действий. Так, количество нежелательных эффектов на ЖКТ составляло 12% для орлистата и 1–3% — для цетилистата [101]. Однако причины для этих различий неясны. В настоящее время в Японии проводится III фаза клинических испытаний цетилистата.

Налтрексон — длительно действующий антагонист опиоидных рецепторов, обладающий высокой афинностью к последним. Препарат применяется для лечения опиоидной и алкогольной зависимости, однако в лечебной группе на фоне терапии отмечено снижение потребления пищи, приводящее к уменьшению массы тела. Предполагается, что опиоидные рецепторы в ЦНС связаны с активацией пищевого поведения. Экспериментально установлено, что введение налоксона у крыс приводит к кратковременному снижению потребления пищи посредством блокады β -эндорфина [102]. В клинических исследованиях [103, 104] с применением налтрексона (аналога налоксона) наблюдались неодинаковые эффекты относительно уменьшения массы тела у лиц с избыточной и недостаточной массой тела.



Комбинированная терапия

Комбинация бупропион/налтрексон (оба препарата с замедленным высвобождением действующего вещества (sustained release — SR) — препарат Contrave). Указанный препарат появился после того, как было установлено, что налтрексон блокирует опосредованное β -эндорфином ингибирование проопиомеланокортина (ПОМК) — прогормона, поддерживающего секрецию α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -MSH), в то время как бупропион (через дофаминовые рецепторы) активирует нейроны ПОМК и усиливает секрецию анорексигенного нейропептида α -MSH в гипоталамусе [105–107]. Комбинация бупропион–налтрексона действует на процессы мотивации приема пищи (эффект дофамина) и удовольствие/вкусовые качества еды (опиоидный эффект) [108]. В клиническом исследовании [105] по оценке эффективности различных доз комбинации налтрексон/бупропион показано, что повышение дозы налтрексона не приводило к большему уменьшению массы тела. При этом в течение 24 нед терапии сохранялось уменьшение массы тела. Продemonстрировано, что на фоне комбинированной терапии налтрексон SR/бупропион SR, проводимой в течение 24 нед, наблюдалось значительное улучшение симптомов депрессии, уменьшение массы тела и улучшение контроля питания при избыточной массе тела и ожирении у женщин с депрессией [109].

В рандомизированное контролируемое исследование COR-1 (Contrave Obesity Research 1) [110] включено 1742 пациентов с ИМТ 30–45 кг/м² и легкой степенью ожирения или с ИМТ 27–45 кг/м² и высоким содержанием ХС ЛПНП или высоким АД. В соответствии с дизайном исследования больным назначали низкокалорийную диету и физические нагрузки и 1 из 3 режимов терапии:

1) налтрексон с замедленным высвобождением действующего вещества SR в дозе 32 мг/сут + бупропион SR в дозе 360 мг/сут в одной таблетке с фиксированными дозами препаратов (группа NB32);

2) налтрексон SR в дозе 16 мг/сут + бупропион SR 360 мг/сут в одной таблетке с фиксированными дозами препаратов (группа NB16);

3) группа плацебо.

Длительность исследования составила 56 нед. Средняя масса тела пациентов до исследования составляла около 100 кг (220 фунтов). После проведенного лечения отмечено уменьшение массы тела на 1,4 кг в группе плацебо, 4,9 кг — в группе NB16 и 6,1 кг — в группе NB32. Доля пациентов, достигших уменьшения массы тела на 5% или более, также была различной для каждой из групп: 48% — в группе NB32, 39% — в группе NB16 и 16% — в группе плацебо. Большая часть пациентов из группы NB32 (25%) и группы NB16 (20%) уменьшили массу тела на более чем 10% по сравнению с группой плацебо (7%). При этом уменьшение массы тела от 5 до 10% способствовало лучшему контролю содержания глюкозы в плазме крови, снижению уровня ХС в плазме крови и риска развития АГ.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование COR-диабет [111] было включено 505 больных с избыточной массой тела или ожирением и СД 2-го типа (уровень HbA_{1c} от 7 до 10%, в среднем 8%), рандомизированных на комбинированную терапию налтрексон SR 32 мг/бупропион SR 360 мг или плацебо. Длительность исследования составила 56 нед. Продemonстрировано значительное уменьшение массы тела в группе комбинированной терапии налтрексон/бупропион (5 против 1,8%, $p < 0,001$). При этом уменьшение массы тела $\geq 5\%$ отмечено у 44,5% пациентов в основной группе по сравнению с 18,9% в группе плацебо. Показано улучшение контроля гликемии в группе комбинированной терапии по сравнению с группой плацебо. При этом целевой уровень HbA_{1c} $< 7\%$ достигнут более чем у 44% пациентов в группе комбинированной терапии по сравнению с 26% в группе плацебо ($p < 0,001$). Авторы заключили, что в целом изучаемая комбинация препаратов хорошо переносилась. Наиболее частым побочным эффектом была тошнота.

Однако в феврале 2011 г. FDA приостановил продажу лекарственного средства, объясняя такое решение необходимостью дополнительного исследования его побочных эффектов.

Комбинация бупропион/зонисамид. Комбинация бупропиона с противозипилептическим препаратом зонисамидом оценена в трех исследованиях II фазы клинических испытаний [112–114]. Зонисамид имеет многокомпонентный механизм действия: оказывает ингибиторное действие на вольтажзависимые натриевые каналы и кальциевые каналы Т-типа, усиливает высвобождение гамма-аминомасляной кислоты и подавляет высвобождение глутамата [112]. При лечении зонисамидом наблюдается тенденция к уменьшению массы тела [115]. В рандомизированном клиническом исследовании [113] у пациентов, получавших в течение 24 нед комбинированную терапию бупропионом с зонисамидом, отмечено большее уменьшение массы тела (9,2%), чем в группах монотерапии бупропионом, зонисамидом и плацебо (6,6; 3,6% и 0,4% соответственно). Подобные результаты были получены в рандомизированном открытом исследовании [112]. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, тошнота и бессонница. Отмечено большее уменьшение массы тела на фоне комбинированной терапии бупропион/зонисамид, чем при комбинации бупропион/налтрексон за одинаковый период наблюдения [112].

Комбинированная терапия фенфлурамином с фенфлюрамином. В 28-недельном рандомизированном клиническом исследовании по оценке эффективности указанной комбинации у пациентов с ожирением выявлено существенное уменьшение массы тела по сравнению с плацебо (15,5 против 4,9%, $p < 0,001$). Однако в 1997 г. фенфлюрамин был отозван с рынка США в связи с появлением данных о формировании легочной гипертензии и клапанных пороков сердца на фоне применения указанным препаратом [116].

Комбинация фентермин/топирамат. Топирамат — агонист гамма-аминомасляной кислоты, относится к противоэпилептическим препаратам, опробованным в качестве монотерапии для уменьшения массы тела [116]. Предполагается, что снижение аппетита под действием этого препарата связано с каинат/АМПК-подтипом глутаматными рецепторами, потенциалозависимыми натриевыми каналами и активностью гамма-аминомасляной кислоты [117]. Однако точный механизм действия топирамата на уменьшение массы тела не известен. В ряде рандомизированных клинических исследований отмечено, что по сравнению с плацебо монотерапия топираматом приводила к существенному уменьшению массы тела, что было отмечено в течение всего периода исследования [116]. Опасения относительно побочных эффектов со стороны ЦНС и периферической нервной системы привели к III фазе испытаний топирамата, которые вследствие высокой частоты нежелательных явлений были остановлены. Предположения о лучшей переносимости топирамата с замедленным высвобождением не подтвердились.

Имеются данные об эффективности комбинации топирамата с контролируемым высвобождением и фентермина в низкой дозе при лечении ожирения [118]. В рандомизированном клиническом исследовании 28-недельная терапия комбинацией фентермин/топирамат приводила к уменьшению массы тела на 9,2% по сравнению с монотерапией топираматом, фентермином и плацебо на 6,4; 6,1 и 1,7% соответственно [119]. Оценка переносимости и безопасности комбинированной терапии (исследования EQUATE, EQUIP, CONQUER) позволила установить такие побочные эффекты, как учащение пульса, психические нарушения (депрессия, суицидальные мысли, нарушение памяти и концентрации внимания), а также врожденные аномалии [120]. В соответствии с данными о переносимости и безопасности осенью 2010 г. FDA отклонила утверждение комбинации психостимулятора фентермина и противосудорожного средства топирамата (Qnexa).

Комбинации прамлинтида. Нейрогормональный контроль массы тела включает комплекс взаимодействий между лептином и амилином. Экспериментально установлено, что у грызунов с ожирением лечение амилином и лептином сопровождалось существенным уменьшением массы тела за счет снижения массы жировой ткани. Эти данные послужили основой для появления нового комбинированного препарата, включающего прамлинтид (аналог природного гормона амилина) и метрелептин (metreleptin) (аналог человеческого гормона лептина), синтезируемого адипоцитами, — важного регулятора энергетического обмена, участвующего в контроле массы тела. В небольших клинических исследованиях отмечено, что комбинированная терапия прамлинтида с метрелептином оказалась более эффективной в уменьшении массы тела, чем монотерапия каждым в отдельности. Так, через 20 нед лечения уменьшение массы тела на фоне комбинированной терапии

прамлинтид/метрелептин составило $12,7 \pm 0,9\%$ по сравнению с $8,4 \pm 0,9\%$ в группе прамлинтида ($p < 0,001$) и $8,2 \pm 1,3\%$ в группе метрелептина ($p < 0,01$) [121]. Поэтому комбинацию прамлинтида с метрелептином стали рассматривать как новый интегрированный нейрогормональный подход в фармакотерапии ожирения. Однако в августе 2011 г. на этапе II фазы клинических испытаний было объявлено о прекращении испытаний комбинированного препарата прамлинтид/метрелептин для лечения ожирения.

Имеются клинические данные по оценке эффектов прамлинтида в комбинации с сибутрамином и фентермином. В открытом исследовании [122], включавшем пациентов с ожирением, уменьшение массы тела на фоне 24-недельной комбинированной терапии прамлинтида с сибутрамином составило $11,1 \pm 1,1\%$, в группе, получавших прамлинтид с фентермином, — $11,3 \pm 0,9\%$, монотерапии прамлинтидом — $3,7 \pm 0,7\%$ и $2,2 \pm 0,7\%$ — в группе плацебо ($p < 0,001$). Общими побочными эффектами комбинированной терапии были тошнота и учащенное сердцебиение. Отмечено значительное повышение ЧСС и АД на фоне комбинированной терапии прамлинтид/сибутрамин ($3,1 \pm 1,2$ уд./мин, $p < 0,05$; $2,7 \pm 0,9$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и прамлинтид/фентермин ($4,5 \pm 1,3$ уд./мин, $p < 0,01$; $3,5 \pm 1,2$ мм рт. ст., $p < 0,001$). В настоящее время изучается эффективность комбинированной терапии прамлинтидом с агонистом рецепторов ГПП-1 — эксенатидом для лечения ожирения у пациентов с СД и без этого заболевания [Meade].

Заключение

Как и многие другие проблемы здравоохранения национального и глобального уровня, профилактика и лечение ожирения далеки от решения, что определяется как многими исходными факторами и условиями, так и поликомпонентностью собственно задачи. Основой лечения является жесткое соблюдение образа жизни, повышение физической активности и изменение пищевых привычек. Несмотря на то что анорексигенные препараты являются основными фармакотерапевтическими средствами для лечения ожирения, необходимо помнить, что механизм действия этих препаратов часто ведет к возникновению потенциально неблагоприятных побочных эффектов. При планировании медикаментозной терапии следует основываться на индивидуальной для пациента оценке польза/риск применения анорексигенных препаратов. В настоящее время для долговременной терапии ожирения одобрен только орлистат. В то же время приоритетным является разработка новых лекарственных средств, воздействующих на различные нарушения в системе регуляции энергетического обмена и позволяющих не только уменьшить массу тела, но и противодействующих развитию рецидивов заболевания.

Список литературы находится в редакции.

Міністерство охорони здоров'я України
Кафедра хірургічних хвороб Київського медичного університету УАНМ
Хірургічний центр КМКЛ №1
Благодійний фонд «За безпечну медицину»

Науково-практична конференція
**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
КЛІНІЧНОЇ ХІРУРГІЇ»**

30 листопада 2012 року, Київ

Конференц-зал ЦРП Дарницького р-ну (вул. Вербицького, 5)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Нове в хірургії
- Діабетична стопа: сучасні підходи до лікування та профілактики ускладнень
- Особливості хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет
- Хронічна венозна недостатність: хірургічне лікування та реабілітація
- Інтенсивна терапія в невідкладній хірургії

Учасники конференції отримують Сертифікат
Реєстрація на сайті www.chil.com.ua

Інформаційна підтримка



Туристичний партнер



Організаційний партнер



БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД
«За безпечну медицину»

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73

Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150, e-mail: office@newvivo.com.ua



Патофизиологические аспекты метаболического синдрома

В последние годы опубликованы результаты многих исследований, посвященных метаболическому синдрому (МС). Термин «метаболический синдром» был предложен М. Hanefeld и W. Leonhardt в 1981 г. МС — это прежде всего сочетание метаболических и гормональных нарушений, приводящих к развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа и его сердечно-сосудистых осложнений. Интерес к МС обусловлен практической значимостью изучения этиологии, патогенеза и лечения таких заболеваний, как атеросклероз, СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и ожирение. Основными составляющими признаками МС являются: абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/СД 2-го типа, гиперинсулинемия (ГИ), атерогенная дислипидемия, АГ, ранний атеросклероз/ИБС, протромботическое состояние, стеатоз печени и др. Главным критерием диагностики МС (Международная диабетическая федерация, 2005) является наличие у пациента абдоминально-висцерального ожирения: окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин для представителей европеоидной расы.

Для установления диагноза МС ожирение должно сочетаться как минимум с двумя из четырех критериев:

1) уровень триглицеридов (ТГ) в плазме крови составляет $> 1,7$ ммоль/л или проведение специфического лечения;

2) уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови составляет $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или проведение специфического лечения;

3) гипергликемия натощак (уровень глюкозы натощак $> 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный СД 2-го типа); в этом случае рекомендуется провести глюкозотолерантный тест;

4) уровень артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или проведение гипотензивной терапии при наличии ранее диагностированной АГ.

Этиология и патогенез МС изучены довольно хорошо. Однако единого мнения относительно главного патогенетического фактора МС, обуславливающего все остальные проявления, до сих пор нет. Большинство исследователей считают, что главным патогенетиче-

ским фактором является ИР, поскольку именно она в большом проценте случаев сочетается с АГ, гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и НТГ. Другие авторы предполагают наличие некоего генетического фактора, который лежит в основе всех проявлений МС. В этом случае ИР следует рассматривать как один из компонентов МС. Мы полагаем, что главными патогенетическими факторами МС являются ИР и ожирение. Во-первых, к ним имеется наследственная предрасположенность, проявляющаяся при наличии сходных факторов внешней среды. Во-вторых, они способствуют проявлению и прогрессированию как друг друга, так и остальных компонентов МС. Предрасположенность к развитию ИР и ожирения является следствием наличия «экономного генотипа» — комплекса определенных генов, обеспечивающих выживание организма в неблагоприятных пищевых условиях. В процессе эволюции закрепляются гены, которые при избыточном питании отвечают за накопление энергетически богатых веществ в жировой клетчатке и снижение утилизации энергии. В условиях недостаточного поступления питательных веществ организм использует эти запасы. Однако в современных условиях, когда человек мало двигается и потребляет большое количество высококалорийной пищи, «экономный генотип» способствует развитию ожирения и ИР.

ИР — это снижение чувствительности тканей к эндогенному или экзогенному инсулину, иными словами, снижение биологических эффектов инсулина. К инсулинзависимым тканям относятся мышечная и жировая. В клетки этих тканей глюкоза поступает только после взаимодействия инсулина с его рецептором, активации тирозинкиназы рецептора и фосфорилирования белков, обеспечивающих перемещение везикул с белкомпереносчиком глюкозы (GLUT-4) из внутриклеточного пространства к цитоплазматической мембране (ЦПМ) и встраивание его в эту мембрану. Установлена связь ИР с мутацией и нарушением экспрессии генов инсулина, проинсулина, тирозинкиназы инсулинового рецептора и ее субстрата, α_2 -SH-гликопротеина, мембранного гликопротеина PC-1, внутриклеточного инсулинового посредника IRS-1, Rad, GLUT-2 и GLUT-4, гексокиназы II, гликогенсинтетазы, глюкокиназы, амилина. Доказано, что ИР



напрямую зависит от степени ожирения и диагностируется у лиц с избыточной массой тела задолго до манифестации СД. Развитие ожирения связано с мутацией и нарушением экспрессии следующих генов: *ob*, β_2 - и β_3 -адренорецепторов, липопротеинлипазы, *fat*, *beason*, *tub*, *agouti*, гормоночувствительной липазы, *FABP2*, рецептора 4-го типа меланоцитстимулирующего гормона, фактора некроза опухолей α ($\text{ФНО-}\alpha$). Для ИР и ожирения характерно мультифакториальное или аддитивно-полигенное наследование с пороговым эффектом и провоцирующей ролью факторов внешней среды, таких как избыточное потребление жиров и углеводов при несоответствующем расходовании энергии, злоупотребление алкоголем, курение. Этанол хорошо растворяется в воде, легко проникает внутрь клеток через ионные каналы и оказывает негативное влияние на метаболизм. Растворяясь в липидах ЦПМ, этанол нарушает функцию липидзависимых белков (ферментов, рецепторов и др.) и экспрессию генов, контролирующих транслокацию *GLUT-4*. Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, также вызывает структурные изменения фосфолипидов ЦПМ. В крови повышается уровень ТГ и свободных жирных кислот (СЖК), снижающих активность ферментов метаболизма глюкозы. ТГ откладываются в печени, миоцитах, а также между волокнами скелетных мышц, что обуславливает ИР. Однако у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, ИР развивается вне зависимости от массы тела. По-видимому, гиподинамия способствует снижению транслокации *GLUT-4* в миоцитах. Высококалорийное питание и гиподинамия на фоне генетической предрасположенности играют ведущую роль не только в возникновении ИР, но и в развитии ожирения. При гипергликемии и ГИ из углеводов образуется избыточное количество липидов. Вследствие снижения активности ферментов катаболизма липопротеинов для получения энергии используется недостаточное количество липидов. Повышение содержания в крови хиломикрон, СЖК, липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня ЛПВП способствуют отложению ТГ в скелетных мышцах, сердце и печени. Прогрессирование ИР обуславливают ожирение, характер распределения жировой ткани, беременность, пубертатный период, пожилой возраст, эндокринные и другие заболевания. Важная роль отводится накоплению жира в области живота и в брюшной полости (жир сальника, брыжейки и экстраперитонеальный жир). Развитие абдоминально-висцерального ожирения, по-видимому, обусловлено нарушением отрицательной обратной связи между корой надпочечников и гипоталамо-гипофизарной областью. С возрастом чувствительность этой области мозга к кортизолу снижается и развивается гиперкортизолизм. Висцеральная жировая ткань напрямую связана с портальной системой и отличается высокой плотностью β -адренорецепторов, рецепторов к кортизолу и андрогенам, низкой плотностью инсулиновых рецепторов и α_2 -адренорецепторов, высокой чувствительностью к липолитическому дей-

ствию катехоламинов и меньшей чувствительностью к антилипидитическому и стимулирующему липогенез влиянию инсулина. Активируется липолиз, и СЖК в избытке поступают в печень. В печени повышается синтез ТГ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ) и наблюдается липотоксический эффект. Последний заключается в уменьшении связывания и деградации инсулина гепатоцитами, угнетении его супрессивного действия на продукцию глюкозы и развитии ИР. Избыток СЖК в крови, гипертриглицеридемия и отложение ТГ в скелетных мышцах и миокарде стимулируют ПОЛ и повреждение ЦПМ. Нарушается поглощение глюкозы и ее утилизация в мышечной ткани через цикл Рэндла и инсулинзависимая утилизация глюкозы скелетными мышцами и миокардом.

При ожирении снижается активность пролифератора пероксисом и активируемых им PPAR- γ -рецепторов, что:

- 1) снижает экспрессию сигнального белка *cSb1*, необходимого для реализации эффекта инсулина, и белка, транспортирующего СЖК в адипоциты;

- 2) повышает экспрессию белков, разобшающих окислительное фосфорилирование, что вызывает энергодефицит и активирует ПОЛ;

- 3) растормаживает экспрессию *ob*-гена и стимулирует синтез $\text{ФНО-}\alpha$ адипоцитами. Кроме того, при ожирении адипоциты синтезируют большее количество СЖК, интерлейкина-6, лептина и снижают синтез адипонектина (маркера ИР у пациентов с СД 2-го типа). Низкий уровень адипонектина в крови предшествует возникновению ИР и повышает риск развития СД 2-го типа у относительно здоровых лиц. Адипонектин стимулирует фосфорилирование тирозина рецептора инсулина и повышает чувствительность миоцитов к инсулину; активирует окисление СЖК в мышцах и уменьшает накопление липидов; снижает поступление СЖК в печень и стимулирует их окисление, активируя протеинкиназу. Эти эффекты адипонектина препятствуют развитию ИР, синтезу в печени глюкозы и ТГ ЛПОНП. Интерлейкин-6 снижает экспрессию липопротеинлипазы, повышает синтез ТГ в печени, ПОЛ и ИР. Однако ведущими патогенетическими факторами ИР при ожирении являются $\text{ФНО-}\alpha$ и лептин. $\text{ФНО-}\alpha$ ингибирует тирозинкиназу инсулинового рецептора и экспрессию *GLUT-4*, а лептин на фоне лептинорезистентности тормозит фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора. $\text{ФНО-}\alpha$ активирует липолиз в жировой ткани и образование СЖК, а лептин угнетает тормозящее действие инсулина на глюконеогенез в печени.

ИР, самый диабетогенный фактор ожирения, лежит в основе СД 2-го типа, который, по мнению М.И. Балаболкина, в своем развитии проходит 5 стадий:

- 1) наличие первичных генетически обусловленных нарушений, способствующих ИР;

- 2) повышенная потребность в инсулине с развитием компенсаторной гиперплазии β -клеток;

- 3) умеренная декомпенсация β -клеток, проявляющаяся гипергликемией натощак и НТГ;

4) выраженная декомпенсация β -клеток с клиническими симптомами СД (диетотерапия и применение пероральных сахароснижающих препаратов способны компенсировать СД);

5) декомпенсация с деструкцией β -клеток и недостаточной секрецией инсулина, клиническое проявление инсулинзависимого подтипа СД 2-го типа (необходима инсулинотерапия). Итак, на фоне генетической предрасположенности и действия факторов внешней среды возникает ИР и/или ожирение. Снижается утилизация глюкозы миоцитами и адипоцитами, повышается продукция глюкозы в печени, развивается гипергликемия. β -Клетки увеличивают секрецию инсулина, происходит их гиперплазия, повышается экспрессия генов ключевых ферментов метаболизма глюкозы, и снижается клиренс инсулина. Возникает компенсаторная ГИ, поддерживающая нормальный уровень глюкозы в крови в течение продолжительного времени и характеризующаяся наличием обеих фаз секреции инсулина. Затем происходит истощение β -клеток, нарушается их секреторная функция. Исчезает ранняя фаза секреции инсулина, что растормаживает секрецию глюкагона, активирующего глюконеогенез и липолиз, усугубляет ИР и повышает отсроченную продукцию инсулина, ухудшая контроль постпрандиальной гликемии и непродуктивной ГИ. Промежуточной метаболической стадией между нормальным гомеостазом глюкозы и СД является НТГ, диагностическим показателем которой служит гипергликемия ($> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л) через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Регулируя экспрессию транспортеров глюкозы, диетотерапия, умеренная физическая нагрузка, пероральные сахароснижающие препараты на начальных этапах способны компенсировать проявления СД. Однако при деструкции β -клеток и недостаточной секреции инсулина развиваются клинические проявления инсулинзависимого подтипа СД 2-го типа, при котором необходима инсулинотерапия. Деструкцию β -клеток может вызвать ФНО- α , который запускает апоптоз; ТГ и СЖК, которые активируют ПОЛ; гликозилирование белков при гликемии натошак; нарушение кровоснабжения поджелудочной железы; аутоиммунное повреждение β -клеток. Уже на стадии компенсаторной ГИ начинают формироваться метаболические, гемодинамические и органые изменения. Повышается поглощение глюкозы и синтез СЖК и ТГ адипоцитами, вследствие угнетения гормоночувствительной липазы снижается липолиз, активируется липопротеинлипаза и захват липидов адипоцитами путем пиноцитоза — все это увеличивает количество жировой ткани. При висцеральном ожирении повышается уровень СЖК, ТГ и ФНО- α . Объем адипоцитов увеличивается, относительная плотность инсулиновых рецепторов снижается, прогрессирует ИР, нарастает гипергликемия. Гипергликемия натошак сопровождается гликозилированием белков (необратимым неферментативным присоединением глюкозы к ϵ -аминогруппе белка), в частности ЦПМ β -клеток, что нарушает их структуру и функцию и активирует аутоиммунное повреждение. Гликозилированию также подвергается инсулин, его рецепторы и проинсулин. Это

обуславливает появление антител, развитие аутоиммунного повреждения инсулинзависимых клеток и относительную недостаточность инсулина. Кровоснабжение поджелудочной железы при ГИ нарушается вследствие развития АГ, атеросклероза, микроангиопатии и протромботического состояния. Развитие АГ обусловлено тем, что на фоне ГИ повышается тонус симпатической нервной системы (СНС), затем происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышается уровень ангиотензина II, альдостерона и антидиуретического гормона (АДГ). Активация СНС вызывает спазм артериол, мелких артерий (повышается АД) и вен (повышается венозный возврат крови в сердце, сердечный выброс и АД). Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в канальцах почек и секрецию АДГ. Повышается осмоляльность плазмы крови и чувствительность гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов к тоническим влияниям. Ангиотензин II стимулирует центр жажды и секрецию АДГ, активирует СНС, повышает тонус сосудов и обуславливает гипертрофию сосудистой стенки. АДГ повышает тонус сосудов, реабсорбцию воды в почках, объем циркулирующей крови, венозный возврат в сердце, сердечный выброс и АД. Инсулин оказывает митогенное действие, стимулирует пролиферацию ГМК сосудов, что уменьшает их просвет. Развитие АГ также обуславливает висцеральное ожирение. Адипоциты секретируют в кровь большее количество лептина (который стимулирует СНС), СЖК (которые ингибируют NO-синтазу и снижают синтез оксида азота эндотелиоцитами, что ведет к вазоконстрикции), ангиотензина II, но снижают секрецию адипонектина, что ведет к пролиферации ГМК сосудов. Развитие атеросклероза обусловлено ожирением, атерогенной дислипидемией и гипергликемией натошак. Повышение уровня в крови интерлейкина-6 и СЖК и снижение уровня адипонектина способствуют избыточному поступлению СЖК в печень и активации синтеза ТГ ЛПОНП. В крови повышается содержание наиболее атерогенных липопротеинов (ЛППП и ЛПНП) и снижается уровень антиатерогенных липопротеинов (ЛПВП). Гипертриглицеридемия и избыток СЖК в крови активируют ПОЛ и образование радикалов, что способствует перекисной модификации ЛППП и ЛПНП как в кровотоке, так и при контакте с клетками организма. Гипергликемия натошак, проявляющаяся на стадии НТГ и прогрессирующая при избыточной продукции адипоцитами резистина, сопровождается гликозилированием белков липопротеинов и ЦПМ эндотелиоцитов, что нарушает их структуру и функцию. В большей степени гликозилированию подвергаются ЛПНП и ЛПВП. Гликозилированные ЛПНП неспособны взаимодействовать с апо-В/Е-рецепторами клеток, что приводит к замедлению их катаболизма, развитию гиперлипидемии и гиперхолестеринемии. Гиперлипидемия сопровождается активацией ПОЛ мембран клеток, а избыток ХС повреждает ЦПМ. Активируя ПОЛ, модифицированные ЛПНП повреждают эндотелий артерий, увеличивают его проницаемость, вызывают эндотелиальную дисфункцию с развитием вазоконстрикции; стимулируют экспрессию



молекул адгезии, хемотаксис тромбоцитов и моноцитов к месту повреждения, миграцию макрофагов в интиму и задерживают миграцию из интимы; стимулируют синтез макрофагами лейкотриенов, хемоаттрактантов и митогенных факторов, активирующих миграцию и пролиферацию ГМК; инициируют синтез антител и развитие аутоиммунного повреждения в сосудистой стенке. Адипоциты в избытке синтезируют моноцитарный хемотаксический протеин, ФНО- α (мощный хемоаттрактант) и ангиотензин II (вазоконстриктор и стимулятор пролиферации ГМК сосудов). Снижение уровня адипонектина в крови способствует увеличению адгезии тромбоцитов к эндотелиоцитам, активации миграции моноцитов и пролиферации ГМК в аорте. Захват макрофагами модифицированных липопротеинов не регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Содержание эфиров ХС в клетке нарастает линейно в зависимости от концентрации его в окружающей среде. Избыточное накопление эфиров ХС приводит к трансформации макрофагов в «пенистые» клетки с последующим формированием атеросклеротических бляшек. У модифицированных ЛПВП снижается способность к захвату ХС с ЦПМ клеток и богатых ТГ липопротеинов и транспортированию их в печень. Появляются патологические липопротеины, повышающие вязкость крови. На этапе НТГ и гипергликемии натошак активируется развитие специфического для СД 2-го типа поражения сосудов микроциркуляторного русла в виде микроангиопатий (отложение гликозилированных белков плазмы крови вдоль базальной мембраны, ее утолщение и гиалинизация). Утолщение базальной мембраны и сужение просвета артериол ведут к ишемии тканей, энергодефициту и активации ПОЛ. Гипоксия и нарастающий ацидоз сопровождаются снижением тонуса сосудов микроциркуляторного русла, увеличением проницаемости посткапиллярных венул и развитием отеков. Микроангиопатия почек ведет к активации РААС и развитию АГ. При МС возникает протромботическое состояние. Повышается тонус СНС и уровень катехоламинов, что вызывает вазоконстрикцию и активацию тромбоцитов. Кроме того, наблюдается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; возникает гиперкортизолизм, обуславливающий задержку натрия в организме, гиперчувствительность ГМК сосудов к тоническим влияниям, повышение АД. Дисфункция эндотелия с избыточным синтезом вазоконстрикторов, активация ПОЛ и последующее воспаление сосудистой стенки обуславливают развитие тромбозов. При ответе острой фазы повышается вязкость крови, стимулируется синтез тромбосана A_2 , фактора активации тромбоцитов, фибриногена, фактора VII, продукция тромбоцитов. Избыточная секреция адипоцитами ингибитора активатора плазминогена-1 — важнейшего маркера МС и развитие АГ обуславливают повышенное тромбообразование. МС также включает в себя стеатоз печени — жировой гепатоз, который обусловлен ГИ, ИР на уровне печени и гиперкортизолизмом. В печени повышается образование эндогенной глюкозы, активируется липолиз, увеличивается количество СЖК, стиму-

лируется синтез ТГ и ЛПОНП. Гликозилирование белков, активация ПОЛ и аутоиммунных процессов нарушают строение белков липопротеинов и мембран гепатоцитов. Нарушается функция гепатоцитов: подавляется окисление жирных кислот и синтез апопротеинов, нарушается нормальная сборка и затрудняется экскреция ЛПОНП.

Итак, поскольку главными звеньями патогенеза МС являются ожирение и ИР, для предотвращения их появления и прогрессирования необходимо вести правильный образ жизни: исключить избыточное потребление жиров и легкоусвояемых углеводов, регулярно выполнять физические нагрузки, минимизировать стрессовые ситуации, отказаться от употребления алкоголя и курения. При появлении первых симптомов МС необходимо начать лечение ожирения, гипергликемии, АГ и дислипидемии. Для уменьшения массы тела при ожирении назначают низкокалорийную диету: на 500–600 ккал/сут меньше обычного потребления. В этом случае масса тела снижается на 0,5 кг в неделю. Пациентам с СД 2-го типа рекомендуется соблюдать строгую диету с низким содержанием жиров и большим количеством сложных углеводов. Традиционная диетотерапия и интенсивная медикаментозная терапия (препараты сульфонилмочевины, инсулин и др.) снижают уровень гипергликемии и риск осложнений СД 2-го типа более чем на 10%. Чем больше признаков МС выявляется у пациента, тем выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ранней смертности. В частности, риск развития ИБС у мужчин при наличии 4–5 компонентов МС повышается в 3,7 раза, а риск развития СД 2-го типа — в 24,5 раза.

Литература

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум Паблишинг, 1998. — 582 с.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Г.М. Патогенетическая терапия сахарного диабета типа 2 // Клини. эндокрин. — 2000; 11: 1–6.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии, основы патохимии : учеб. для мед. вузов. Ч. 2. — СПб.: Элби, 2000. — 688 с.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения: рук. для врачей. 3-е изд. — СПб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.
5. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 224 с.
6. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА, 2004. — 456 с.
7. Окроков А.Н. Метаболический синдром // Диагностика болезней внутренних органов: рук. Т 10. — М.: Медицинская литература, 2005: 342–357.
8. Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation and the endothelium in diabetes // Curr. Diab. Rep. — 2003; 3: 293–298.
9. Hanefeld M., Leonhardt W. Das metabolische he Syndrome // Dt. Gesundh.-Wesen. — 1981; Bd. 36: 545–551.
10. Rajala M.W., Scherer P.E. Minireview: the adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis // Endocrinology. — 2003; 144: 3765–3773.

Статья печатается в сокращении.

Впервые опубликована в журнале «Лечебное дело», 2011, № 4: 4–10.

Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда: что надо знать практикующему врачу

Скорейшее восстановление проходимости сосуда (реперфузионная терапия) — наиболее действенный способ снизить риск смерти и других неблагоприятных исходов у больных с признаками остро возникшей окклюзии коронарной артерии вне зависимости от того, каким способом это достигнуто [1–9]. О стойком (быстро не проходящем) прекращении кровотока по крупной эпикардиальной коронарной артерии (в большинстве случаев за счет образования тромба), приводящем к гибели жизнеспособного миокарда дистальнее места окклюзии, свидетельствуют длительный болевой приступ в сочетании с появлением признаков трансмуральной ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ) (стойких подъемов сегмента *ST*). Соответственно, в данном случае речь идет о развивающемся ишемическом некрозе (инфаркте) миокарда, в основе которого лежит недавно возникшая стойкая окклюзия коронарной артерии. Такой патогенетический вариант заболевания называют «инфарктом миокарда с подъемами сегмента *ST* на ЭКГ». Вместе с тем на практике, когда принимается решение о выборе способов лечения конкретного больного, во многих случаях еще невозможно с уверенностью судить о наличии или отсутствии некроза (инфаркта) миокарда. Так, с одной стороны, до формирования патологических зубцов *Q* и/или повышения уровня маркеров некроза миокарда в крови может пройти достаточно много времени, с другой — быстрая реканализация коронарной артерии способна оборвать процесс некротизации миокарда. В последнем случае говорят о «прерванном» инфаркте миокарда. Поэтому в ранние сроки заболевания, когда окончательный диагноз еще не установлен, корректнее говорить о наличии острого коронарного синдро-

ма (ОКС) со стойкими подъемами сегмента *ST* на ЭКГ (ОКСп*ST*). При этом подразумевается, что подобным больным необходимо безотлагательное реперфузионное лечение.

Вне зависимости от того, какой способ используется для восстановления проходимости коронарной артерии, благоприятное воздействие реперфузионной терапии быстро убывает со временем. Так, при применении стрептокиназы или эквивалентных ей по клинической эффективности режимов тромболитической терапии установлено, что начало лечения в первый час после возникновения симптомов в ближайший месяц позволяет предотвратить 65 смертельных исходов на каждую 1 тыс. леченных больных, при начале лечения через ≥ 1 –2 ч — 37 случаев, через ≥ 2 –3 ч — 26, ≥ 3 –6 ч — 29, а через ≥ 6 –12 ч — только 18 случаев [10].

Самый действенный способ устранения окклюзии — механическое преодоление препятствия с последующим раздуванием баллона в коронарной артерии и возможной установкой внутрисосудистого протеза (стента). Однако эти мероприятия требуют транспортировки больного в лечебное учреждение, имеющее необходимое оборудование и персонал, достаточно опытный, чтобы осуществлять лечение пациентов с ОКС. Кроме того, необходима уверенность, что соответствующий стационар именно сейчас готов принять подобного больного. При этом в любом случае до восстановления просвета коронарной артерии пройдет достаточно много времени, которое включает в себя как минимум транспортировку до лаборатории, где осуществляются срочные инвазивные вмешательства. Задержка во времени способна свести на нет преимущества инвазивного подхода к реперфузионному лечению ОКСп*ST*. Это особенно



очевидно в ранние сроки заболевания (в первые 2–3 ч от начала симптомов), когда гибнет наибольшая часть жизнеспособного миокарда, кровоснабжаемого окклюзированной коронарной артерией. В настоящее время подобный подход к реперфузионному лечению считается предпочтительным только в случаях, когда после первого контакта больного с медицинским работником до раздувания баллона в коронарной артерии пройдет не более 2 ч. При этом в ранние сроки заболевания (если после появления симптомов прошло не более 2 ч) период ожидания вмешательства не должен превышать 1,5 ч (в особенности, если под угрозой находится обширный участок жизнеспособного миокарда) [2–4, 6–9]. Если нет возможности уложиться в указанные сроки, приоритетным является скорейшее введение фармакологических средств (препаратов), растворяющих (лизирующих) внутрикоронарные тромбы (тромболитическая терапия).

С учетом невысокой доступности своевременного инвазивного лечения, очевидно, что для большинства больных тромболитическая терапия является предпочтительным, а для многих — единственно доступным способом реперфузионного лечения. Помимо широкой доступности, к преимуществам такого подхода относятся: относительная простота использования, а также возможность максимально быстрого начала лечения. В настоящее время начать тромболитическую терапию рекомендовано не позже чем через 30 мин после контакта с медицинским работником [2, 4, 6, 7, 9]. В типичном случае отсчет времени предлагают начинать от прибытия бригады скорой помощи или самостоятельного обращения больного в стационар. Очевидно, что целесообразность тромболитической терапии можно рассматривать только тогда, когда диагноз станет очевидным, то есть не раньше чем будет зарегистрирована и надлежащим образом интерпретирована ЭКГ. По современным представлениям, ЭКГ необходимо регистрировать в ближайшие 10 мин после того, как больной с клинической картиной, похожей на ОКС, обратился к медицинскому персоналу [1, 4, 9]. С учетом времени на интерпретацию ЭКГ (не более 5 мин в случаях, когда ЭКГ транслировалась для анализа в другое лечебное учреждение) на установление диагноза отводится примерно 15 мин. Тромболитическую терапию рекомендуют начинать догоспитально, чтобы максимально ускорить начало лечения. В идеальных условиях (наличие возможности для догоспитального введения фибринолитика) откладывать ее начало до госпитализации оправдано только при быстром транспортировании больного или его самостоятельном обращении в стационар. Поэтому знания, кому показано реперфузионное лечение и как его следует осуществлять при различных обстоятельствах, необходимы любому врачу, к которому подобные больные могут обратиться за помощью.

Отбор пациентов для проведения тромболитической терапии

Тромболитическая терапия необходима в случаях, когда после появления симптомов заболевания прошло не более 12 ч и на ЭКГ имеются признаки, характерные для острой (недавно возникшей) трансмуральной ишемии миокарда. К свидетельствам быстро не проходящей окклюзии коронарной артерии относят стойкие (сохраняющиеся как минимум 20 мин) подъемы сегмента *ST*, по меньшей мере на 1 мВ хотя бы в двух смежных отведениях ЭКГ, или остро возникшую блокаду левой ножки пучка Гиса. В случаях, когда давность блокады левой ножки пучка Гиса не известна, предполагают, что она могла возникнуть в связи с данным острым коронарным эпизодом.

У больных с сохраняющимся болевым синдромом и не исчезающими характерными изменениями на ЭКГ тромболитическая терапия может быть оправдана и в более поздние сроки заболевания, через 12–24 ч после появления симптомов.

Таким образом, чтобы принять решение о проведении тромболитической терапии, следует ориентироваться только на два показателя — время от начала симптомов заболевания и степень смещений сегмента *ST* вверх от изоэлектрической линии или блокаду ножек пучка Гиса, которые возникли в непосредственной связи с этими клиническими проявлениями. Никакие другие изменения на ЭКГ, в том числе наличие или отсутствие патологических зубцов *Q*, нормальный или повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови, а также суждение о наличии или отсутствии ишемического некроза (инфаркта) миокарда не играют роли в принятии решения о целесообразности тромболитической терапии.

В случаях, когда симптомы сохраняются достаточно долго и носят волнообразный характер, бывает сложно определить время, когда окклюзия коронарной артерии стала непреходящей (стойкой). Обычно за точку отсчета принимают начало наиболее интенсивного болевого приступа, побудившего больного обратиться за помощью.

При наличии абсолютных противопоказаний к тромболитической терапии риск осложнений столь высокий, что превышает ожидаемую пользу от нее. При относительных противопоказаниях решение о возможности введения фибринолитика принимается индивидуально, с учетом риска неблагоприятного исхода, связанного с развивающимся инфарктом миокарда — с одной стороны (чем он выше, тем больше оснований не отказываться от введения фибринолитика) и суждения об опасности серьезного кровотечения — с другой. Для быстрой оценки риска неблагоприятного исхода можно использовать шкалу, предложенную группой TIMI [11]. Очевидно, что чем больше факторов риска неблагоприятного течения заболевания имеется у конкретного больного, тем больше оснований для проведения тромболитической терапии даже при наличии относительных



противопоказаний. Представляется, что у наиболее тяжелых пациентов лучше рассмотреть целесообразность применения более безопасных (правда, и менее эффективных) режимов тромболитической терапии, чем совсем не проводить попыток реперфузионного лечения. Противопоказания к тромболитической терапии — особое основание как можно скорее доставить больного в лечебное учреждение, где имеется возможность механического восстановления проходимости коронарной артерии.

Выбор фибринолитика

Клиническая эффективность стрептокиназы хорошо документирована [12, 13]. Она позволяет в короткие сроки существенно снизить смертность и частоту серьезных осложнений при ОКСпST, причем ожидаемая польза во много раз превышает риск геморрагических осложнений [10, 14]. Вместе с тем этот фибринолитик имеет ряд недостатков и ограничений. Среди них иммуногенность, приводящая к образованию длительно сохраняющихся антител, потенциально способных снизить эффективность препарата при его повторном применении (введение стрептокиназы более чем 5 сут назад — относительное противопоказание к ее повторному применению). Кроме того, образование брадикинина в ряде случаев приводит к выраженному снижению артериального давления. Для устранения этого эффекта обычно достаточно снижения скорости введения или временного прекращения инфузии фибринолитика, перевода больного в горизонтальное положение и приподнимания ног (реже требуется внутривенное введение жидкости и прессорных аминов). Тем не менее, подобные реакции могут стать причиной слишком медленной инфузии стрептокиназы или введения неполной дозы препарата. Кроме того, способность стрептокиназы устранять тромботическую окклюзию коронарной артерии снижается в поздние сроки заболевания [15]. Тем не менее, по косвенным данным, стрептокиназа может быть предпочтительнее фибрин-специфических препаратов у больных с кардиогенным шоком (хотя эффективность тромболитической терапии при этом осложнении невысокая и следует предпринять все меры, чтобы больной как можно скорее оказался в лечебном учреждении с возможностью хирургического лечения заболевания) [16, 17].

По сравнению со стрептокиназой рекомбинантный тканевой активатор плазминогена альтеплаза обеспечивает более выраженное снижение смертности и более благоприятное течение заболевания в целом [16]. Эти преимущества особенно заметны в ранние сроки ОКСпST, что во многом связано с более быстрой реканализацией коронарной артерии [18]. Кроме того, фибрин-специфические фибринолитики могут обладать преимуществом перед стрептокиназой и при достаточно позднем обращении за помощью, поскольку лучше лизируют длительно существующие тромбы [15]. Вместе

с тем при применении альтеплазы несколько чаще возникают внутричерепные кровотечения. В целом это не уменьшает ее преимущества по влиянию на смертность, однако у больных с высоким риском геморрагического инсульта это может послужить основанием для выбора другого фибринолитика. Существенный недостаток альтеплазы — достаточно сложный режим дозирования, что может стать источником ошибок, в особенности на догоспитальном этапе.

Производное альтеплазы тенектеплаза намного удобнее в применении — она вводится одним болюсом, величина которого зависит от массы тела больного. При этом дозу рекомендуется повышать «скачкообразно» через каждые 10 кг массы тела больного. Соответственно, ошибки с определением массы тела в пределах каждой «ступени» значения не имеют. Установлено, что при начале лечения первые 6 ч от появления симптомов ОКСпST тенектеплаза не отличается от альтеплазы по влиянию на смертность и частоту серьезных осложнений заболевания [20, 21]. Однако тенектеплаза оказалась безопаснее — она реже провоцировала крупные внечерепные кровотечения, в том числе требующие переливания крови. Кроме того, по косвенным данным, не исключено, что тенектеплаза реже вызывает и внутричерепные кровотечения у больных с высоким риском этого наиболее тяжелого осложнения тромболитической терапии (женщины пожилого возраста с массой тела ≤ 67 кг) [5]. С учетом удобства применения данный фибринолитик считается предпочтительным как минимум при проведении догоспитальной тромболитической терапии.

Выбор режима тромболитической терапии

Современная тромболитическая терапия наряду с введением фибринолитика предполагает применение других антитромботических лекарственных средств, которые могут повысить эффективность реперфузионного лечения.

В конце 1980-х годов было показано, что сочетание фибринолитика с ацетилсалициловой кислотой удваивает положительное влияние каждого из этих вмешательств на сосудистую смертность и не приводит к существенному повышению риска серьезных кровотечений [12]. Дополнительного снижения смертности и частоты рецидивов инфаркта миокарда можно достичь с помощью добавления к ацетилсалициловой кислоте клопидогрела [22]. При этом краткосрочное (вплоть до 1 мес) использование двойной антитромбоцитарной терапии достаточно безопасно (повышения частоты серьезных кровотечений не ожидается). Дальнейшее повышение эффективности лечения, в основном за счет предупреждения возникновения ишемических осложнений, ожидается также при 1-недельном подкожном введении низкомолекулярного гепарина эноксапарина или синтетического пентасакхарида фондапаринукса [23–26]. Соответственно, оптимальный режим



тромболитической терапии в настоящее время — это сочетание фибринолитика, ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и 1-недельного применения эноксапарина или фондапаринукса [2, 4, 5–7, 9]. Продолжительный прием достаточно высокой (лечебной) дозы эноксапарина может способствовать повышению частоты кровотечений, однако они обычно не угрожают жизни, не являются внутричерепными и не устраняют пользы от применения этого лекарственного средства [23]. Чтобы сделать лечение более безопасным, при приеме эноксапарина следует обратить особое внимание на правильный выбор дозы (так, у больных в возрасте старше 75 лет внутривенный болюс вводить не следует, подкожные инъекции 0,75 мг/кг и первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). Фондапаринукс в рекомендуемой дозе реже вызывает кровотечения, но надлежащим образом изучен только в сочетании со стрептокиназой и официально противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл/мин [24].

Вместе с тем длительное применение антикоагулянтов возможно только у больных без существенно нарушенной функции почек и других признаков, указывающих на высокий риск кровотечений, при котором следует предпочесть 48-часовое введение нефракционированного гепарина. При этом крайне важно строго соблюдать методику введения препарата — начальные дозы необходимо выбирать с учетом массы тела больного и вслед за первоначальным болюсом следует безотлагательно начать постоянную внутривенную инфузию препарата для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови.

У больных с высоким риском кровотечений оправдан выбор более безопасных режимов тромболитической терапии. Так, риск геморрагического инсульта наименьший при введении стрептокиназы без сопутствующего применения антикоагулянтов. Очевидно, к более безопасным режимам можно отнести и сочетание тенектеплазы с 48-часовой инфузией нефракционированного гепарина. Однако при этом придется пожертвовать дополнительной эффективностью в пользу безопасности.

При ОКСпST могут возникать разнообразные нарушения ритма сердца как при проведении тромболитической терапии, так и в ее отсутствие. Большинство из них доброкачественны и, как правило, проходят без специального лечения. Лечебные мероприятия обычно требуются в случаях, когда

нарушение ритма затягивается и способствует возникновению тяжелых осложнений (остановка кровообращения с признаками клинической смерти, острая сердечная недостаточность, ишемия миокарда). При этом для срочного устранения устойчивых аритмий (пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий, устойчивой желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков) применяется электрическая кардиоверсия.

Снижению риска возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий способствует раннее начало лечения бета-адреноблокаторами (если к ним нет противопоказаний). Целесообразно также нормализовать уровни калия и магния в крови, которые не должны быть < 4 и 1 ммоль/л соответственно. Из других медикаментозных способов лечения и вторичной профилактики возобновляющихся тяжелых аритмий в последние годы предпочтение отдается амиодарону.

В любом случае у больного с ОКС необходимо как можно быстрее начать наблюдение за ритмом сердца по монитору и обеспечить готовность к проведению сердечно-легочной реанимации, включая возможность немедленной дефибрилляции.

Что делать после начала тромболитической терапии?

После начала тромболитической терапии больного следует как можно быстрее доставить в стационар, в идеале — располагающий возможностями инвазивного обследования и лечения острой коронарной патологии. Это особенно важно в случаях, когда под угрозой находится большой объем жизнеспособного миокарда, имеются проявления сердечной недостаточности, в зону ишемии и некроза вовлечен правый желудочек, а также сохраняется ишемия миокарда и есть опасения, что тромболитическая терапия окажется неэффективной [3]. Если такая возможность отсутствует, больные с ОКСпST должны лечиться специалистами, прошедшими надлежащую подготовку, как минимум в блоке интенсивной терапии для больных кардиологического профиля, а при его отсутствии — в любом блоке интенсивной терапии.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Впервые опубликована в журнале «Трудный пациент», 2011, № 1.

Издания для врача-практика



«**Практическая ангиология**» — издание для практикующих врачей (кардиологов, неврологов, эндокринологов, сосудистых хирургов, кардиохирургов, терапевтов, семейных врачей), в основу редакционной политики которого положен комплексный, междисциплинарный подход к рассмотрению проблем сосудистой патологии. На страницах журнала обсуждаются вопросы лечения и профилактики таких распространенных заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт, патология периферических артерий и вен, тромбоэмболические осложнения и др. В издании оперативно публикуются отчетственные и зарубежные руководства по диагностике и лечению различной сосудистой патологии и ее осложнений, статьи ведущих зарубежных и отечественных авторов, результаты передовых клинических исследо-

ваний, описания сложных клинических случаев. Ежегодно издается 10 номеров журнала, а также 2 специальных тематических выпуска, посвященных проблематике инсультов и сахарного диабета соответственно. Тираж журнала — 10 000 экземпляров.

«**Острые и неотложные состояния в практике врача**» — междисциплинарное издание, на страницах которого излагается необходимая врачу информация о принципах оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе, проведении интенсивной терапии, о стратегии и тактике восстановительного лечения в стационаре и на амбулаторном этапе пациентов с политравмой, острой болью, острыми хирургическими и другими заболеваниями.

Размещаются новейшие клинические рекомендации, которые по опросам аудитории являются наиболее рейтинговыми в соотношении «интерес-польза» (Европейские, Американские и отечественные клинические руководства и комментарии к ним).

Для хирургов, анестезиологов, реаниматологов, травматологов, неврологов, ревматологов, врачей общей практики.

Периодичность выхода журнала — 6 раз в год.

Тираж — 12 000 экземпляров.



«**Астма и аллергия**» — издание о новейших достижениях в лечении больных бронхиальной астмой, хроническим обструктивным заболеванием легких, аллергическим ринитом, другими аллергическими заболеваниями. Рассматриваются особенности течения бронхиальной астмы у детей и взрослых на фоне различной соматической и эндокринной патологии. Излагаются принципы достижения контроля бронхиальной астмы.

Для пульмонологов, аллергологов, врачей общей практики.

Периодичность выхода журнала — 4 раза в год. Тираж — 2 500 экземпляров.

Анкета читателя*

Мы ждем ваших отзывов! Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее в редакцию по адресу:

ООО «ОИРА «Здоровье Украины»,
ул. Светлицкого, 35А, г. Киев, 04123

ФИО _____

Специальность и место работы _____

Индекс _____

Город/село _____

Район _____ Область _____

Улица _____ Дом _____ Корпус _____ Квартира _____

Ваш телефон (дом., раб., моб.) _____

Ваш e-mail _____

1. Понравился ли Вам этот номер журнала «Практическая ангиология»? _____

2. Назовите лучшие, по Вашему мнению, материалы этого номера: _____

3. Публикации каких авторов Вы хотели бы видеть на страницах журнала «Практическая ангиология»? _____

4. Статьи на какие темы Вы бы хотели прочесть в следующих номерах? _____

5. Какие профессиональные издания Вы читаете (украинские и зарубежные)? Почему они Вам интересны? _____

6. Что, на Ваш взгляд, отличает «Практическую ангиологию» от других журналов? _____

7. Какой формат подачи материалов для Вас наиболее интересен:

Стандарты и рекомендации ведущих научных обществ

Результаты новейших клинических исследований

Статьи отечественных специалистов

Клинические случаи

Обзоры

Другое (укажите) _____

8. Является ли наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? _____

9. Хотите ли Вы стать автором публикаций в нашем журнале? На какую тему? _____

*Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени их хранение.

Подпись _____