

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в кардиологии и ангиологии

№ 2
июнь 2010

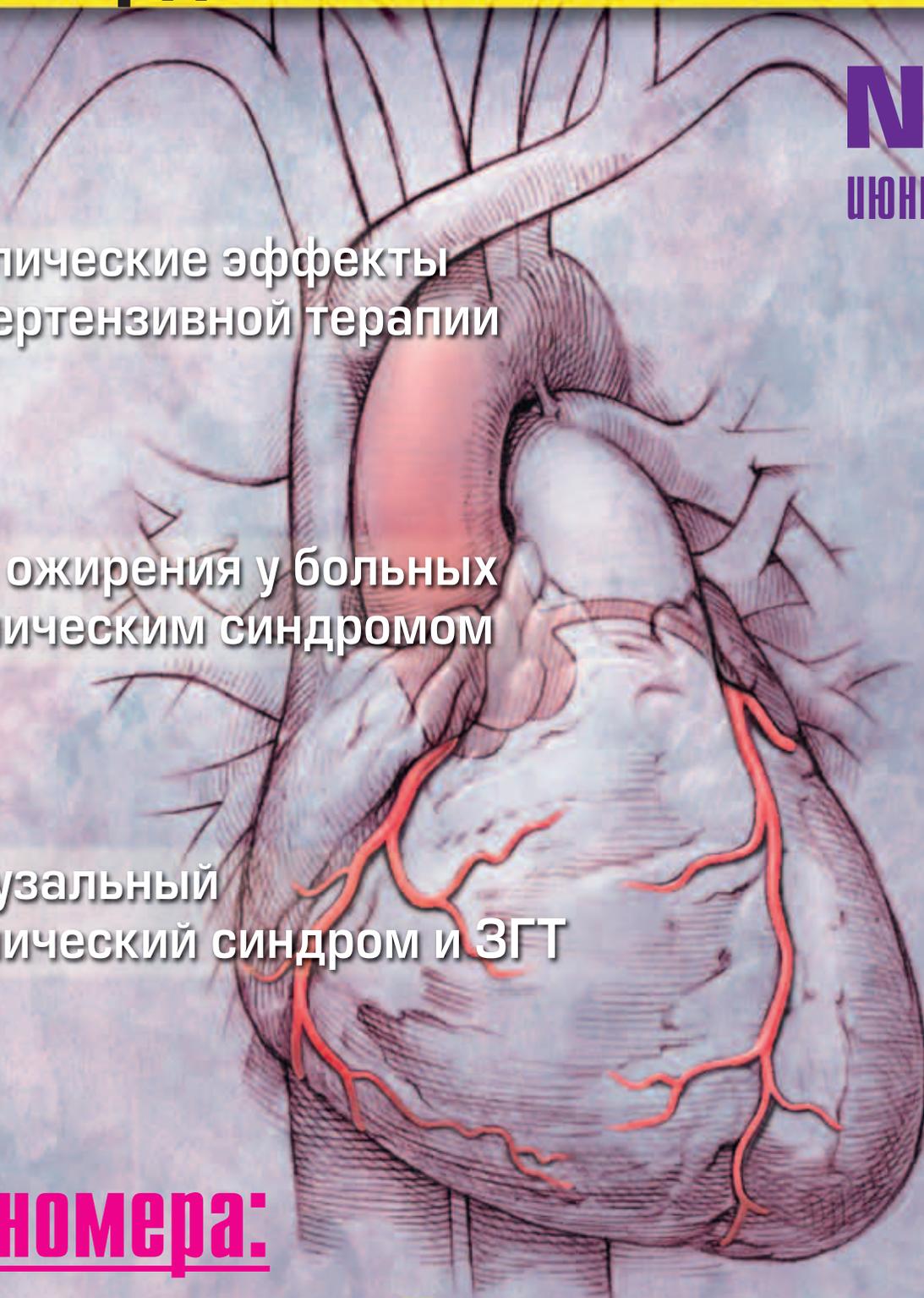
Метаболические эффекты
антигипертензивной терапии

Терапия ожирения у больных
метаболическим синдромом

Менопаузальный
метаболический синдром и ЗГТ

Тема номера:

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ



Мощно снижает АД до целевого уровня,
стабильно удерживает его
у всех пациентов с АГ



АПРОВЕЛЬ®

ирбесартан 150 мг, 300 мг

КО АПРОВЕЛЬ®

ирбесартан 150 мг, 300 мг + 12,5 ГХТЗ

sanofi aventis
Далее - здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Всероссийское научное общество кардиологов

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2010»



23-24 ноября 2010 года, Москва

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

Вопросы для обсуждения

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимации
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

ОРГКОМИТЕТ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава

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

Телефон для справок (495)414-62-70,

тел./факс (495) 414-62-14, (499) 149-08-51.

www.cardioweb.ru

e-mail: CONGRESS@CARDIOWEB.RU; Snn_cardio@mail.ru

Тезисы для публикации принимаются с 20 февраля 2010 г. до 30 сентября 2010 г. Публикация тезисов – бесплатно. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы представляются на русском языке в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru, присланные по почте или факсом – рассматриваться не будут.

Миссия журнала. Создание такого издания должно способствовать своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России; привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний), формированию повсеместной потребности в здоровом образе жизни.



Здравоохранение сегодня:

государственная политика, экономика, менеджмент в области кардиологии и ангиологии

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и побочных эффектов.

Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества

Клиническая эффективность лечения: компромисс между качеством и стоимостью

Фармакоэкономический анализ в терапии различных заболеваний

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Стандартизация и качество медицинской помощи

Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств (с использованием стандартов, протоколов, формуляров, клинических руководств)

Эффективность и безопасность лекарственных средств

Клинические и эпидемиологические исследования

НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики

Практические школы и лекции для лечащих врачей

Симпозиум по проблеме

Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт

ФОРУМ (Календарь медицинских мероприятий)

Медицинские специализированные мероприятия

Международные проекты, исследования.

Зарубежные новости медицины и фармации

СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ БИЗНЕСА

Социально-значимые заболевания (статистика, прогнозы, эпидемиология)

Валеология и профилактика заболеваний (социальная реклама)

Адресная помощь социально-незащищенным и декретированным группам населения

Формирование новой социальной потребности в здоровом образе жизни

КОМПАНИИ И ИХ ПРОДУКЦИЯ

Производитель лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний). Фармакологический справочник - информация о современных препаратах (фармакологическое действие, показания, противопоказания, способ применения и дозы)

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (14000 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

На журнал можно подписаться в редакции, направив заявку по e-mail: podpiska@webmed.ru

Специализированное распространение

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные кардиологи 7 федеральных округов
- Главные кардиологи 78 субъектов РФ
- Реестр врачей кардиологов и ангиологов России
- ЛПУ (отделения кардиологии, кардиореанимации, ангиологии)
- Кардиологические клинические больницы, диспансеры, центры
- Кардиохирургические центры
- Детские кардиологические центры
- Поликлинические кардиологические отделения
- Центры медицинской профилактики
- Областные и республиканские кардиологические центры
- Детские кардиологические отделения в ЛПУ
- В рамках программы "Непрерывное образование врачей" (медицинские вузы: кафедры кардиологии, ангиологии, курсы повышения квалификации)
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- Научно-исследовательские институты и их филиалы
- Научные кардиологические и ангиологические общества

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, первичных и вторичных артериальных гипертензий, сердечной недостаточности, пороков сердца, атеросклероза сердца и сосудов, облитерирующих тромбангиитов, геморрой и других), новые диагностические и лечебно-профилактические технологии, современные подходы к медикаментозному и оперативному лечению.

Современные алгоритмы диагностики заболеваний сердца, основные инструментальные исследования: ЭХО-КГ, коронарография, скintiграфия миокарда и т.д. Стандарты лекарственной терапии при основных сердечно-сосудистых заболеваниях и редко встречающейся патологии сердца и сосудов.

Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением: эссенциальная (первичная) гипертензия, вторичные гипертензии.

Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, стенокардия с документально подтвержденным спазмом (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия), острый инфаркт миокарда, атеросклеротический кардиосклероз, острый коронарный синдром.

Легочное сердце, тромбоз легочной артерии, легочная гипертензия.

Эндокардиты, миокардиты, перикардиты Кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, констриктивная.

Нарушения сердечного ритма: атриоventрикулярная блокада и блокада ножки пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения желудочков (WPW-синдром), пароксизмальные тахикардии, фибрилляция и трепетание предсердий, экстрасистолия.

Хроническая сердечная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность.

Нарушение липидного обмена, семейная гиперлипидемия.

Врожденные и приобретенные пороки сердца.

Современные перспективы хирургических технологий в кардиологии.

Детская кардиология.

Опухоли сердца.

Цереброваскулярные болезни: субарахноидальное кровоизлияние, инфаркт мозга, церебральный атеросклероз, последствия цереброваскулярных болезней.

Болезни артерий, артериол и капилляров: атеросклероз, синдром Рейно, облитерирующий тромбангиит, эмболия и тромбоз артерий, диабетическая ангиопатия.

Болезни вен: флебит и тромбофлебит поверхностных и глубоких сосудов нижних конечностей, эмболия и тромбоз вен, варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой, постфлебитический синдром.

Медицинская техника в кардиологии и ангиологии.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В кардиологии и ангиологии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **В. Павлова,**
Я. Соловьева

ответственный секретарь **С. Лытнева**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **О. Климович**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудряшова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по рекламе **И. Климова**
(e-mail: terapevt@webmed.ru)

Редакционный совет

Г.П. Арутюнов

Н.М. Ахмеджанов

С.А. Бойцов

С.П. Голицин

П.Я. Довгалецкий

В.С. Задионченко

Д.А. Затейщиков

Р.С. Карпов

Ж.Д. Кобалава

А.И. Мартынов

В.Б. Мычка

О.Д. Остроумова

Р.И. Стрюк

А.Л. Сыркин

В.И. Подзолков

С.В. Шалаев

Е.В. Шляхто

И.С. Явелов

контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр. 3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 14000 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
N 106-77051Л от 08.09.2005 г.

№2 июнь 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости	4
метаболический синдром	
Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение	6
менопаузальный метаболический синдром	
В.Б. Мычка, И.В. Кузнецова, Н.А. Войченко, С.В. Юреньева, Е.С. Акарачкова, В.П. Сметник, И.Е. Чазова	
Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия	14
сердечно-сосудистые риски и менопауза	
В.Б. Мычка, И.В. Кузнецова, Н.А. Войченко, И.Е. Чазова	
Основные принципы ведения женщин в перименопаузе	20
метаболические эффекты антигипертензивной терапии	
В.Б. Мычка, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова	
Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертонии у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа	26
В.Б. Мычка, К.П. Иванов, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова	
Роль биспролола в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа	32
терапия ожирения	
В.Б. Мычка, Н.В. Блинова, В.В. Горностаев, В.Б. Сергиенко, Д.М. Атауллаханова, В.П. Масенко, И.Е. Чазова	
Медикаментозное лечение ожирения у больных метаболическим синдромом	38
антитромбоцитарная терапия	
Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков	
Нерешенные вопросы применения клопидогрела при обострении ишемической болезни сердца	44
клинические наблюдения	
Л.Е. Лагунина, Ю.Г. Шварц	
Выраженный антиаритмический эффект омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентки с персистирующей фибрилляцией предсердий: закономерный результат или случайность?	50
форум (конференции, выставки, семинары)	
Проблема приверженности пациентов при длительной терапии	54
Сердечно-сосудистые заболевания в жизненном континууме женщины: от пубертатного до постменопаузального периода	60
опыт регионов	
«Сокращение уровня смертности населения Республики Башкортостан от управляемых причин – одна из главных задач нашего здравоохранения» Интервью с главным кардиологом Министерства здравоохранения Республики Башкортостан И.М. Карамовой	68

Понижение систолического артериального давления в середине жизни может уменьшить риск деменции в старости

Об этом сообщают американские исследователи в он-лайн-выпуске «Hypertension». «Это превосходные новости, потому что они также предлагают способ предотвратить болезнь, которая разорительна для человека и семьи и является экономическим бременем», — сказала доктор Ленор Дж. Лаунер (National Institute on Aging in Bethesda, Maryland). Доктор Лаунер и ее коллеги оценили процент случаев деменции, который мог быть уменьшен, если систолическое артериальное давление поддерживалось ниже 120 мм рт. ст. Авторы использовали данные когорты японских американцев, рожденных между 1900 и 1919 гг. и наблюдавшихся с 1965 г. как часть «Honolulu Heart Program» (и с 1991 г. в «Honolulu Asia Aging Study»). При оценках популяционного атрибутивного риска деменции, относящегося к

систолическому АД, ученые приняли во внимание историю лечения, смешивающие факторы и конкурентные риски для смерти.

Когорта состояла из 7878 субъектов, включая 491, у которых развилась деменция. В целом, 27,0% случаев деменции — или 17 лишних случаев на 1000 — могут быть приписаны невылеченному в середине жизни систолическому АД < 120 мм рт. ст., согласно авторам.

Кроме того, ученые говорят, что 17,7% случаев могли быть приписаны предгипертонии (систолическое АД от 120 до < 140 мм рт. ст.), независимо от статуса лечения, или 11 лишних случаев на 1000.

«Следующий шаг исследования этой проблемы должен выяснить, уменьшает ли понижение артериального давления до 120 мм рт. ст. риск когнитивного снижения и деменции», — заключила доктор Лаунер.

Источник: www.cardiosite.ru

Увеличение уровня альдостерона в плазме ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой смертности

Немецкие ученые продемонстрировали, что даже небольшое увеличение уровня альдостерона в плазме ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой смертности. Исследователи проанализировали влияние концентрации альдостерона в плазме на сердечно-сосудистые исходы в исследовании с участием 3153 пациентов, которым выполнили коронарную ангиографию. В течение 7,7 лет наблюдения 716 участников исследования умерли, в том числе 454 от ССЗ. По сравнению с первой квартилью уровней альдостерона плазмы риск смерти от всех причин у лиц с четвертой, третьей и второй квартилью составил 1,30, 1,32 и 1,20 соответственно. Для смертности от ИБС соответствующие показатели составили 1,58, 1,39 и 1,63 ($p = 0,002$) соответственно.

Источник: Cardiosite.ru

Результаты исследования EUROASPIRE III в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты исследования EUROASPIRE III свидетельствуют о том, что цели первичной и вторичной профилактики ССЗ не достигаются большинством пациентов, несмотря на увеличение частоты применения медикаментозных препаратов с профилактическими целями.

По данным этого исследования, из 8996 обследованных пациентов с ИБС у 56,0% выявили повышение АД, у 51,1% — повышение общего холестерина, у 36,7% — повышение ЛПВП и у 34,7% — повышение триглицеридов плазмы.

Только 43,9% пациентов, получавших антигипертензивное лечение, достигали целевых уровней АД, и 55% пациентов, получавших гиполипидемическую терапию, достигли целевых уровней общего холестерина. Особенно неэффективным оказался контроль СД, только у 10,4% пациентов уровень глюкозы натощак оказался ниже 6,1 ммоль/л.

Исследователи сделали вывод, что выписки все большего и большего количества медикаментозных препаратов недостаточно для достижения целевых уровней, необходимы вмешательства, направленные на модификацию образа жизни и повышение приверженности к терапии.

Источник: Cardiosite.ru

Ученые не советуют избегать секса после инфаркта

Группа американских ученых пришла к выводу, что многие люди, пережившие инфаркт, бесосновательно опасаются заниматься сексом, поскольку врачи не предупреждают их о том, что это не опасно для здоровья. После опроса 1700 человек, которые перенесли инфаркт (1184 мужчин и 576 женщин), эксперты установили, что пациенты, которые не обсуждали с врачами тему интимных отношений, имеют больше всего опасений относительно влияния секса на состояние сердца.

Выяснилось, что только около 40% мужчин и 20% женщин говорили о сексе со своими врачами в течение года после инфаркта.

В случае, если подобных консультаций не было, на 30% вырастает вероятность того, что мужчины будут реже заниматься сексом, чем до болезни. У женщин этот показатель составляет 40%.

«Большинство послеинфарктных пациентов остаются сексуально активными. Но многие врачи не обсуждают с ними этот вопрос», — говорит автор исследо-

вания Стэйси Теслер Линдау.

«Вероятность того, что секс приведет к смерти, очень невелика даже среди людей, которые перенесли инфаркт», — продолжает эксперт.

Согласно выводам врачей, сердечники могут продолжать интимные отношения в том случае, если они способны переносить небольшие физические нагрузки, например, одолеть несколько пролетов лестницы.

«Некоторые боятся заниматься сексом после инфаркта, опасаясь, что нагрузка приведет к новому приступу. Но вероятность этого крайне мала, — говорит представитель британской благотворительной организации British Heart Foundation Кэти Росс. — Даже если у вас большое сердце, вы можете иметь богатую и здоровую сексуальную жизнь». «Как и в случае любых других физических упражнений, секс может привести к появлению тревожных симптомов, поэтому лучше иметь поблизости необходимые лекарства», — предупреждает при этом эксперт.

Источник: Bbc.co.uk

Употребляя много орехов, можно стабилизировать уровень холестерина в крови

Употребление большого количества орехов позволяет стабилизировать уровень холестерина в крови, по данным Университета Лома Линда (США). Благодаря уникальным питательным свойствам медики рекомендовали орехи для снижения риска коронарной болезни сердца и уменьшения липидов в крови, в том числе жира и холестерина.

Орехи действительно богаты растительными белками, жирами, особенно ненасыщенными жирными кислотами, пищевым волокном, минералами, витаминами и другими полезными соединениями, такими как антиоксиданты и фитостеролы. Врачи решили дополнительно проверить свойства орехов на 583 добровольцах с высоким и нормальным уровнем холестерина в организме.

В среднем участники съедали 67 г орехов в день. Такая доза способствовала 5-процентному снижению общей концентрации холестерина, 7-процентному сокращению липопротеинов низкой плотности (LDL или «плохого» холестерина) и 8-процентному изменению соотношения холестерина LDL к количеству липопротеинов высокой плотности (HDL или «хорошего» холестерина). Кроме того, уровень триглицеридов снизился на 10,2% среди лиц с их завышенным уровнем. «Различные виды орехов одинаково положительно действовали на уровень липидов в крови, тем самым потенциально сокращая риск развития коронарной болезни сердца», – заключают кардиологи.

Источник: *Ami-tass.ru*

У трудоголиков на 60% увеличивается риск развития болезней сердца

Сверхурочная работа опасна для жизни человека и может обернуться проблемами с сердцем. Об этом свидетельствуют результаты исследования ученых, опубликованные в журнале *European Heart Journal*.

В исследовании приняли участие около 10 тыс. лондонских офисных работников в возрасте от 35 до 55 лет, которые регулярно задерживаются после окончания рабочего дня на 2-3 часа. Так, выяснилось, что у трудоголиков на 60% увеличивается риск развития болезней сердца и возрастает вероятность преждевременной смерти. Среди причин, что движет людьми «ночевать» на рабочем месте, ученые выделяют повышенную конкуренцию в коллективе с вытекающей из этого агрессией и бессонницу. «В добавок к сердечным заболеваниям переработка ведет к депрессии и даже способствует развитию диабета, – сообщила координатор исследования доктор Марианна Виртанен. – Однако это не кажется так называемых голубых воротничков, людей с более высокими доходами и меньшей эмоциональной нагрузкой на рабочем месте».

Источник: *Ami-tass.ru*

Коричневый рис защищает сердце

Если вместо белого риса потреблять коричневый, можно защититься от высокого кровяного давления и атеросклероза, а также снизить риск возникновения сердечных приступов.

Коричневый рис гораздо полезнее белого: в нем больше питательных веществ (они сохраняются в коричневой отрубной оболочке) и волокон. В Азии такой рис употребляют в пищу в основном дети и старики, в то время как в Европе и Америке его ценят сторонники здорового образа жизни. У коричневого риса только один недостаток – небольшой срок хранения (из-за маслосодержащей оболочки на зернах).

Недавние исследования, проведенные сотрудниками Университета Темпла (США), показали, что коричневый рис содержит особое вещество, которое защищает сердце от повреждений белками. В белом рисе такого соединения нет, так как оно разрушается при шлифовке зерен.

Это наблюдение может объяснить, почему в Японии, где рис является основной пищей большинства людей, заболевания сердца менее распространены, чем в других странах.

Источник: *MIGnews.com*

Нерегулярный менструальный цикл повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний

По данным недавнего исследования 23000 жительниц Нидерландов, продлившегося 10 лет, у женщин с нарушениями менструального цикла в прошлом риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказался на 28% выше, чем у женщин с регулярным циклом.

При регулярном менструальном цикле риск ССЗ не зависел от его длительности. Несмотря на увеличение риска, у большинства женщин с нерегулярным менструальным циклом ССЗ за время исследования не развились. Из 4000 участниц, сообщивших о наличии у них нарушений менструального цикла, лишь у 150 была со временем диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС). Регулярный менструальный цикл (от 26 и менее до 29 суток) отметили чуть больше 17000 испытуемых. Из них ИБС развилась у 530 женщин. На момент начала исследования средний возраст участниц составлял 50 лет.

Известно, что у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) риск ССЗ и сахарного диабета 2 типа выше, чем у женщин, не страдающих СПКЯ. При этом состоянии яичники продуцируют больше мужских половых гормонов, чем следуют, и менструации нерегулярные или вовсе отсутствуют.

Однако, как показывает настоящее исследование, проведенное под руководством д-ра Gerrie-Cor M. Gast в медицинском центре при Утрехтском университе-

те, даже в отсутствие СПКЯ небольшие колебания длительности менструального цикла могут приводить к повышению риска ССЗ.

Причины этого явления точно неизвестны. Поскольку эстрогены оказывают защитное действие на сердечно-сосудистую систему женщин, а для СПКЯ характерен гормональный дисбаланс, ученые решили определить уровни гормонов у участниц исследования с СПКЯ.

Выяснилось, что гормональный дисбаланс (а также такие факторы, как вес, артериальное давление и уровень холестерина) не объясняет повышения риска ССЗ на фоне нерегулярного менструального цикла.

Как СПКЯ, так и слишком длинный менструальный цикл (40 суток и более) оказались связаны с повышенным риском сахарного диабета 2 типа, который в свою очередь служит фактором риска ССЗ.

В настоящем исследовании у женщин с нерегулярными менструациями риск сахарного диабета 2 типа был выше, чем у женщин без нарушений менструального цикла, но эта связь не достигла статистической значимости. Для подтверждения полученных данных и поиска причин связи между риском ССЗ и нарушениями менструального цикла необходимы дополнительные исследования.

Источник: *Abbottgrowth.ru*

Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение

Авторами Консенсуса выступили: Н.М. АХМЕДЖАНОВ, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела Вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГУ ГНИЦПМ Росмедтехнологий (Москва); С.А. БУТРОВА, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии и патологии метаболизма ФГУ ЭНЦ РАМН (Москва); И.И. ДЕДОВ, академик РАН и РАМН, директор ФГУ ЭНЦ РАМН, президент Российской ассоциации эндокринологов, д.м.н., профессор (Москва); Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, д.м.н., профессор, заведующая отделением по изучению метаболического синдрома ЦНИИ Гастроэнтерологии (Москва); О.А. КИСЛЯК, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой Госпитальной терапии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (Москва); О.А. КОШЕЛЬСКАЯ, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела Ишемической болезни сердца и атеросклероза ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН (Томск); И.В. КУЗНЕЦОВА, д.м.н., профессор Российской медицинской академии последиplomного образования (Москва); В.В. КУХАРЧУК, член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, руководитель отдела Проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологий (Москва); А.Ю. ЛИТВИН, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела Системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологий (Москва); И.В. МЕДВЕДЕВА, член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой Госпитальной терапии ГОУ ВПО Тюменская Государственная медицинская академия Росздрава (Москва); А.М. МКРТУМЯН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Эндокринологии и диабетологии МГМСУ Росздрава (Москва); В.Б. МЫЧКА, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела Системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологий (Москва); Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, д.м.н., профессор, руководитель отдела Патологии обмена веществ ФГУ «ГНИЦПМ» Росмедтехнологий (Москва); С.В. НЕДОГОДА, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного университета (Волгоград); В.Г. ОГАНОВ, д.м.н., профессор, Президент ВНОК, академик РАМН, директор ФГУ ГНИЦПМ Росмедтехнологий (Москва); М.Ю. ОГАРКОВ, д.м.н., заведующий лабора-

торией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Учреждения РАМН, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово); Н.Б. ПЕРЕПЕЧ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Кардиологии ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург); В.И. ПОДЗОЛКОВ, д.м.н., профессор, начальник Управления послевузовского и дополнительного профессионального образования ММА им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой Факультетской терапии №2 ММА им. И.М. Сеченова (Москва); В.П. СМЕТНИК, д.м.н., профессор, руководитель отделения Эндокринологической гинекологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий» (Москва); А.В. СУСЕКОВ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела Возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий (Москва); В.Н. ТИТОВ, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории биохимии и липидного обмена НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологий (Москва); Т.В. ТЮРИНА, д.м.н., профессор, заместитель главного врача Ленинградского областного кардиологического диспансера, главный кардиолог Ленинградской области (Ленинградская область); А.Н. ФУРСОВ, д.м.н., профессор, начальник отдела Артериальной гипертензии Кардиологического центра ФГУ ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко (Москва); В.Н. ХИРМАНОВ, д.м.н., профессор, заведующий отделением Патологии сердца Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины (Санкт-Петербург); И.Е. ЧАЗОВА, д.м.н., профессор, руководитель отдела Системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологий (Москва); И.И. ЧУКАЕВА, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой Поликлинической терапии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (Москва); М.В. ШЕСТАКОВА, д.м.н., профессор, директор Института диабета ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, зав. отделением Диабетической нефропатии и гемодиализа (Москва); А.Т. ШУБИНА, к.м.н., научный сотрудник отдела Ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологий (Москва).

С 1993 г. по 2006 г. население России сократилось на 4%, или 5,8 млн жителей, и составляло 142,7 млн человек. Самое печальное, что почти 50% из убывшего числа людей – это граждане трудоспособного возраста. По продолжительности жизни женщин Россия занимает 91-е место, а мужчин – 136-е место. На Западе естественная убыль населения вызвана снижением рождаемости, а в России преобладает высокая смертность при сопутствующей невысокой рождаемости. При таком темпе снижения численности населения к середине XXI в. она составит 121 млн человек.

Однако Организация Объединенных Наций предсказывает еще более мрачные прогнозы: численность людей в России уменьшится до 100 млн и даже ниже. А ведь еще в XVIII в. великий российский ученый М.В. Ломоносов отмечал: «Полагаю самым главным делом – сохранение и размножение российского народа, в чем состоит величие и могущество всего государства, а не в обширности, тщетной без обитателей».

Одной из основных причин высокой смертности трудоспособного населения является рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ССЗ являются главной причиной смертности в мире и составляют 30% или 17,5 млн смертей в год. В Европе ССЗ это почти половина всех смертей ежегодно. Во многих странах Азии ССЗ стали основной причиной смерти. Показатели смертности от ССЗ неуклонно растут из года в год во всем мире.

В России смертность от ССЗ – одна из самых высоких в мире, уровень которой составляет 903 случая на 100 тыс. населения. Эти рекордные показатели смертности уступают лишь Украине. Знаменательно то, что в нашей стране 40% всех случаев смерти приходится на людей трудоспособного возраста от 25 до 64 лет. Таким образом, среднестатистический мужчина в России не доживает до пенсионного возраста. 80% жителей России старшей возрастной группы также умирают от ССЗ.

Сегодня 56% граждан России страдают ССЗ. Отмечено, что уровень здоровья населения России существенно снизился по сравнению с периодом существования СССР. Во многом это обусловлено социально-экономической ситуацией в России в смутные времена перестройки и некоторыми другими причинами. Вероятно, в качестве одной из таких причин можно рассматривать отсутствие диспансеризации населения, которая в советское время была широко распространена и являлась обязательной для всех слоев населения. В настоящее время люди обращаются к врачам лишь в том случае, когда у них есть жалобы на здоровье, т.е. уже имеются симптомы того или иного заболевания. В то же время, хорошо известно, что определенный период от начала заболевания оно зачастую протекает бессимптомно. Кроме того, у людей с серьезными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых и многих других заболеваний при своевременном воздействии можно предотвратить их развитие. В большинстве своем люди не имеют представления о таком подходе к своему здоровью и о самих ФР.

В связи с катастрофической ситуацией с заболеваемостью и смертностью в России Президент РФ В.В. Путин в 2005 г. в своем Послании Федеральному Собранию РФ отметил: «...нам надо, прежде всего, обеспечить доступность и высокое качество медицинской помощи, возродить профилактику заболеваний как традицию российской медицинской школы...», и с 1 января 2006 г. стартовал проект «Здоровье». Проект получил название приоритетного национального проекта и был разработан для реализации предложений Президента РФ В.В. Путина по совершенствованию медицинской помощи в Российской Федерации. Основная задача проекта – улучшение ситуации в здравоохранении и создание условий для его последующей модернизации.

В рамках реализации национального проекта «Здоровье» можно выделить три основных направле-

ния: повышение приоритетности первичной медико-санитарной помощи, усиление профилактической направленности здравоохранения, расширение доступности высокотехнологичной медицинской помощи.

Очень важно, что одним из направлений этого проекта является профилактика заболеваемости и формирование здорового образа жизни в связи с низким уровнем знаний населения в России о ФР ССЗ, их важности, способах их модификации, т.е. эффективной первичной и вторичной профилактики.

В связи с этим знаменательным является то, что профилактическое направление национального российского проекта вполне согласуется с приоритетными программами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Для успешного осуществления этих программ ВОЗ выдвинула несколько задач. Одной из них является соответствие уровня знаний и профессиональных навыков врачей современному уровню знаний в соответствующих областях медицины, для того чтобы обеспечить высокую эффективность лечения и способствовать дальнейшему распространению здорового образа жизни. Задачей образовательных программ по повышению у больных уровня знаний в области медицины является помощь больным в овладении ими для достижения и поддержания оптимального качества жизни при том или ином заболевании. Повышение у больных уровня знаний о своем заболевании представляет собой непрерывный процесс, интегрированный в систему здравоохранения.

В своем ежегодном послании в 2009 г. Президент России Д.А. Медведев, касаясь вопросов здравоохранения, сказал: «Уровень и качество нашего здравоохранения должны служить главной цели – реальному укреплению здоровья наших граждан. А именно: увеличению продолжительности жизни, снижению инвалидности и смертности, в том числе по наиболее опасным для нашей стра-

ны заболеваниями, я имею в виду сердечно-сосудистые, онкологические. Поэтому есть целый ряд важных задач, которые я тоже назову, хотя они всем хорошо известны: это оказание квалифицированной и своевременной медицинской помощи. Считаю, это один из приоритетов. Второе – это профилактика. Третье – диспансеризация и регулярный медицинский контроль за пациентами».

Одним из серьезных ФР развития ССЗ является избыточная масса тела, висцеральное ожирение, которое приводит к формированию метаболического синдрома (МС). По данным ВОЗ, около 30% жителей планеты страдают избыточным весом. Из них 16,8% – женщины и 14,9% – мужчины. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%. У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление (САД) повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин, как показало Фрамингемское исследование.

В целом ряде исследований была выявлена прямо пропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью. В большей степени повышенная летальность ассоциировалась с повышенной массой тела и обусловлена была сердечно-сосудистой патологией. По данным Фрамингемского исследования было установлено, что сердечно-сосудистая заболеваемость возрастает с увеличением массы тела как у мужчин, так и у

женщин. Эта тенденция выявлялась в отношении частоты ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, внезапной смерти и мозгового инсульта (МИ). Для того чтобы оценить, является ли ожирение независимым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР), в этом исследовании проводился мультивариантный анализ. Его результаты подтвердили, что ожирение действительно является достоверным независимым прогностическим фактором риска ССЗ у мужчин и женщин. В исследовании, в котором участвовали мужчины-вегетарианцы, не курившие и не употреблявшие алкоголь, увеличение индекса массы тела (ИМТ) сопровождалось повышением частоты общей смертности, ИБС, онкологических заболеваний и МИ. Причем риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) начинает повышаться уже при массе тела на уровне верхней границы нормы и прогрессивно возрастает по мере ее увеличения. В исследовании Nurses Health Study, у женщин с ИМТ, не превышающем верхнюю границу нормы, риск ИБС был выше, чем у женщин с ИМТ менее 21. При значении ИМТ в пределах 25,0-28,9 кг/м² риск ИБС повышался в 2 раза, а при ИМТ более 29 кг/м² – в 3 раза.

Более того, сам по себе процесс прибавки массы тела также является фактором ССР. Результаты Фрамингемского исследования показали, что степень прибавки массы тела после 25 лет прямо коррелировала с риском ССО. Снижение ИМТ уменьшало степень этого риска. В другом исследовании изучали влияние динамики массы тела на динамику ССО в течение 15 лет.

После внесения поправки на возраст, статус курения, исходную массу тела и начальную выраженность ФР динамика массы тела осталась достоверным прогностическим фактором для ССЗ наряду с повышением уровня артериального давления (АД), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты, уровня глюкозы натощак и через 2 часа после еды. У мужчин с наибольшей прибавкой веса тела отмечалось и наибольшее возрастание ССР, а у мужчин, снизивших массу тела на 10% и более от исходной, значительно уменьшалась выраженность ФР. Кроме того, ожирение I степени увеличивает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа в 3 раза, II степени – в 5 раз и III степени – в 10 раз (4).

Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и АГ и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром (МС). Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой стороны, оно предшествует возникновению таких болезней, как СД 2 типа и атеросклероз, – заболеваний, которые в настоящее время являются основными причинами повышенной смертности населения.

В то время как ученые и крупнейшие медицинские ассоциации не могут прийти к единому мнению относительно критериев МС, эксперты ВОЗ уже следующим образом оценили ситуацию: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в два раза превышает распространенность СД, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличе-

В рамках реализации национального проекта «Здоровье» можно выделить три основных направления: повышение приоритетности первичной медико-санитарной помощи, усиление профилактической направленности здравоохранения, расширение доступности высокотехнологичной медицинской помощи. Очень важно, что одним из направлений этого проекта является профилактика заболеваемости и формирование здорового образа жизни в связи с низким уровнем знаний населения в России о факторах риска ССЗ, их важности, способах их модификации, т.е. эффективной первичной и вторичной профилактике.

ние темпов его роста на 50%».

В связи с этим своевременными оказались разработка и принятие экспертами в данной проблеме первых российских рекомендаций по диагностике и лечению МС в 2007 г. (1), которые были дополнены в 2009 г. (2). Российские ученые (кардиологи, эндокринологи, гастроэнтерологи и др.), чья научная деятельность посвящена изучению МС, объединившись под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ), заручившись поддержкой академика Российской академии наук (РАН) Е.И. Чазова, академика РАН И.И. Дедова, академика Российской академии медицинских наук (РАМН) Р.Г. Оганова, разработали первые Российские рекомендации по диагностике и лечению МС.

По предложению академика И.И. Дедова они ориентированы в большей мере на врачей первичного звена здравоохранения. Эти рекомендации вобрали в себя опыт отечественных и зарубежных исследований, что позволило определить наиболее значимые факторы в формировании МС и АГ, сопутствующей данному синдрому, сформулировать критерии диагностики и определить приоритетные направления немедикаментозного и медикаментозного воздействия. Впервые в России предложены алгоритм диагностики МС для медицинских учреждений различного уровня: от первичного звена (поликлиники, амбулатории) до специализированных клиник, научно-исследовательских институтов и центров с высоким материально-техническим оснащением, а также алгоритм комплексного подхода к его лечению.

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Это определение наиболее точно и полно отражает суть МС.

Ожирение ассоциируется с хро-

ническими заболеваниями, такими как СД 2 типа, ИБС, дислипидемия, АГ (4). Ожирение наряду с инсулинорезистентностью (ИР) является независимым ФР развития и СД 2 типа, и атеросклероза, и других ССЗ (6). Установлено, что ГИ, ИР и другие метаболические нарушения, связанные с ожирением, наблюдаются при определенном характере распределения жира в организме (3, 7). Именно центральный, абдоминальный или висцеральный тип ожирения, при котором белый жир преимущественно аккумулируется в брыжейке и сальнике, является предиктором развития СД 2 типа и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости, в отличие от ожирения другой локализации с отложением бурого жира (3). Впервые Vague в 1956 году описал концепцию ведущей роли висцерального ожирения в развитии нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), СД 2 типа и атеросклероза. В дальнейшем ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал связь висцерального ожирения с ИР и ГИ (8).

Висцеральная жировая ткань, в отличие от подкожной жировой ткани, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системой воротной вены печени. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов, особенно типа β_3 , рецепторов к кортикостероидам, андрогенам и обладают низкой плотностью α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Это и определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к антилиполитическому действию инсулина.

Триглицериды в адипоцитах распадаются с образованием неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые попадают непосредственно в воротную вену печени. В печени большое количество НЭЖК подавляет чувствительность к инсулину ферментов гликолиза, гликогенеза и ферментов цикла Кребса. Усиливается глюконеогенез в печени. Возросшее количе-

ство НЭЖК уменьшает связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и количество самих рецепторов, что приводит к развитию ИР. Поступление большого количества НЭЖК в печень приводит к синтезу липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), обогащенных триглицеридами (9). Повышение в крови содержания триглицеридов приводит к гиперлипидемии, которая усугубляет ИР.

Таким образом, в развитии ИР при ожирении ведущую роль играют НЭЖК и развитие ИР определяет не общая масса тела, а масса висцерального жира (10). В свою очередь, ГИ при ИР способствует накоплению жиров, депонируя глюкозу и жиры в жировой ткани. В то же время ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения и ГИ (11). Кроме того, ГИ, воздействуя на гипоталамические центры, приводит к развитию гиперфагии и дальнейшему прогрессированию ожирения.

Висцеральная жировая ткань расценивается многими учеными как самостоятельный эндокринный орган в связи с тем, что в ее адипоцитах синтезируется большое количество гормонально активных веществ (12, 21). К ним относятся лептин, резистин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли- α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены и др. Эти вещества оказывают непосредственное влияние на развитие нарушений метаболизма углеводов, липидов, чувствительности к инсулину, а также патологических изменений сердечно-сосудистой системы.

Так, ключевыми механизмами в генезе АГ при МС являются висцеральное ожирение, ИР и ГИ. ГИ вызывает активацию симпатической нервной системы (СНС). В результате этого повышается сердечный выброс и усиливается вазоконстрикция. По данным эпидемиологических работ установлено, что повышенная активность СНС позволяет предсказать развитие АГ при ожирении (13). Наличие ГИ также является предиктором АГ.

Однако независимое значение инсулина в патогенезе АГ при МС некоторыми учеными ставится под сомнение. ГИ, возможно, является одним из наиболее важных, но не единственным механизмом развития АГ при МС.

Имеются данные о способности НЭЖК вызывать активацию СНС (14), повышать активность α -адренорецепторов сосудистой стенки и таким образом провоцировать повышение АД и ЧСС. Способность повышать активность СНС выявлена и у лептина, секретируемого адипоцитами висцерального жира. Концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения. Уровень лептина тесно коррелирует с уровнем ИМТ, АД, ангиотензина и норадреналина (15). Исследования по изучению причинной связи гиперлептинемии и АГ выявило, что у лиц, страдавших ожирением, уровень АД, концентрация лептина, инсулина и норадреналина оказались выше, чем у больных с АГ и нормальной массой тела. Причем повышение АД на фоне роста массы тела более тесно коррелировало с повышением концентрации норадреналина, нежели с инсулином, т.е. повышение активности СНС предшествовало развитию ГИ. И у лиц с ожирением была выявлена зависимость уровня АД от концентрации лептина, которая отсутствовала в группе пациентов с АГ и нормальным весом.

ГИ способствует также активации ренин-ангиотензин-альдо-стеро-

новой системы (РААС) (16). Это может быть вызвано увеличением секреции ренина, которая обусловлена повышенной активностью СНС. В свою очередь активация РААС приводит к увеличению секреции ангиотензина II, который вызывает спазм гладких мышц артериол, повышение гидростатического давления в клубочках, активацию синтеза альдостерона и реабсорбцию натрия. Известно, что ангиотензин II синтезируется адипоцитами висцеральной жировой ткани и эндотелием сосудов.

В результате экспериментальных работ было установлено, что ГИ вызывает блокаду трансмембранных ионообменных механизмов (Na-, K- и Ca-зависимой АТФ-азы), которая приводит к повышению содержания внутриклеточного натрия и кальция и уменьшению калия, в том числе и в гладкомышечных элементах сосудов. Это вызывает увеличение чувствительности сосудистой стенки к прессорным агентам – катехоламинам и ангиотензину (17).

Инсулин способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, что приводит к задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму (18).

Инсулин является мощным фактором, стимулирующим клеточный рост и клеточную пролиферацию, что было показано в исследовании на культурах гладкомышечных кле-

ток артерий человека и приматов (19). ГИ, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, суживает их просвет, что приводит к увеличению ОПСС.

Определенная роль в генезе АГ при висцеральном ожирении и ИР отводится дисфункции эндотелия (20). Эндотелий сосудов секретирует большое количество вазоактивных веществ, нейрогормонов и тромбоцитарных медиаторов. В нормальных условиях секретируемые эндотелием вазоконстрикторы (эндотелин, тромбоксан, ангиотензин) и вазодилаторы (оксид азота и простациклин) находятся в равновесии. Введение инсулина в эксперименте вызывает вазодилатацию и снижение АД. Но у больных с ИР и ГИ выявляется снижение продукции оксида азота и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Это может быть обусловлено снижением чувствительности к инсулину эндотелия, а возможно и подавляющим влиянием НЭЖК на активность NO-синтетазы.

В то же время имеются сведения о влиянии АГ на развитие ИР и даже СД 2 типа. АГ сопровождается хроническим повышением ОПСС, что приводит к нарушению доставки и утилизации глюкозы периферическими инсулинзависимыми тканями. Со временем это вызывает ИР, гипергликемию, ГИ и развитие МС и СД 2 типа. Таким образом, очевидно, что все патологические проявления при МС, как метаболические, так и сосудистые, патогенетически тесно взаимосвязаны.

По мере прогрессирования ИР количество инсулина, вырабатываемого β -клетками поджелудочной железы, становится недостаточным для ее преодоления. В результате развивается относительный дефицит инсулина, что усиливает гипергликемию. Ранним признаком нарушения функции β -клеток поджелудочной железы является нарушение 1-й фазы секреции инсулина – фазы быстрого высвобождения. Вначале развивается гипергликемия натощак, затем постприандиальная (после приема пищи). Формируется нарушение толерантности к углеводам, а затем и СД 2 типа.

Висцеральное ожирение, ИР, ГИ,

Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и АГ и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром. Выделение метаболического синдрома (МС) имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой – оно предшествует возникновению таких болезней, как СД 2 типа и атеросклероз, – заболеваний, которые в настоящее время являются основными причинами повышенной смертности населения.

гипергликемия и гиперлипидемия приводят к возникновению протромботического состояния, а также развитию оксидативного стресса, т.е. интенсивному образованию свободных радикалов – высоко реакционных соединений, которые взаимодействуют с молекулами липидов. Кроме того, они связываются с молекулами NO и ингибируют такие его эффекты, как вазодилатация, подавление адгезии лейкоцитов, активации, секреции и адгезии тромбоцитов, угнетение экспрессии провоспалительных генов, пролиферации гладкомышечных клеток.

Таким образом, при оксидативном стрессе не только утрачиваются антиатерогенные защитные свойства NO, но и присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия. Происходит усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов и повышение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Окисленные липиды еще более ингибируют активность NO, стимулируют секрецию вазоконстрикторов – эндотелина I, тромбоксана A₂, которые не только вызывают вазоспазм, но и усиливают пролиферацию клеток сосудов, а возможно, и являются индукторами апоптоза эндотелиоцитов. Эти процессы вызывают раннее развитие атеросклероза и всех его осложнений.

Определение ИР, ГИ, объема висцерального жира, гормональных показателей возможно и целесообразно для проведения научных исследований в специализированных медицинских учреждениях и лабораториях, т.к. методы эти достаточно трудоемки и дороги.

Однако для врачей первичного звена здравоохранения необходимо было разработать и предложить диагностические критерии, облегчающие скрининг таких пациентов в условиях амбулаторной практики с применением методов, входящих в стандарты обследования.

Критерии диагностики МС ВНОК (2009): основной признак – центральный (висцеральный или абдоминальный) тип ожирения –

окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин; и дополнительные критерии: АГ (АД \geq 130/85 мм рт. ст.), повышение уровня ТГ (\geq 1,7 ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($>$ 3,0 ммоль/л), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и $<$ 11,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2 дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС (2, 3).

Так как существует уже достаточно доказательств тому, что повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и ГИ, эксперты выделили АГ при МС как симптоматическую форму, за исключением случаев, когда гипертоническая болезнь возникла до появления признаков МС.

В Российских рекомендациях, в отличие от других существующих, присутствует повышение уровня ХС ЛПНП как один из критериев диагностики МС. В действительности гипертриглицеридемия и повышение ХС ЛПНП, по мнению Reaven G.M. и других ученых, являются наиболее характерными для МС нарушениями показателей липидного обмена. При МС увеличивается объем висцерального жира, что приводит к повышению образования адипоцитами НЭЖК, которые через портальную вену попадают непосредственно в печень. Это, в свою очередь, приводит к синтезу ЛПОНП, обогащенных ТГ (9). Дислипидемия, развившаяся вследствие МС, характеризуется количественными и качественными изменениями липопротеидов крови. Из количественных изменений липопротеидов наиболее характерными являются повышение уровня ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, которые являются основными носителями ТГ, а также снижение уровня ХС ЛПВП (23).

У больных с МС нередко нарушен

катаболизм ЛПНП и имеет место повышение их в плазме крови из-за того, что состояние инсулинорезистентности приводит к изменению конформации апобелка В-100, и частицы ЛПНП приобретают более низкую афинность к ЛПНП-рецепторам. Повышение уровня ХС ЛПНП у больных с МС может быть обусловлено повышением концентрации ремнантных частиц (липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП)), которые также катаболизируются через апо-В/Е рецепторы. ИР приводит к повышенной секреции белка апо-В-100, который является субстратом для сборки ТГ-богатых частиц ЛПОНП. При эффективном гидролизе ЛПОНП конечным продуктом является повышенная концентрация ХС ЛПНП, что также может быть одной из причин повышения этого класса липопротеидов в плазме крови. У лиц с МС при повышении уровня ТГ из-за эффективной работы гликопротеина СЕТР по принципу «масса-действие» количество эфиров ХС в ЛПОНП повышается, а в ЛПВП – снижается. Большее количество ЛПОНП приводит к большему количеству ЛПНП также в результате эффективного гидролиза в каскаде ЛПОНП–ЛППП–ЛПНП. И наконец, состояние ИР и МС нередко сопровождается вторичной гиперхолестеринемией из-за накопления висцерального жира, повышенной массы тела, то есть в тех ситуациях, когда снижена активность ЛПНП-рецепторов (термин down-regulation в англоязычной литературе) (21).

В основе Российских рекомендаций лежит первичная профилактика ССЗ и СД. Краеугольным камнем в лечении ожирения и МС являются немедикаментозные методы, такие как правильное питание, повышение физической активности, отказ от вредных привычек, т.е. формирование здорового образа жизни. Эффективность таких мероприятий доказана результатами многочисленных рандомизированных международных и российских исследований. Эти принципы в полной мере согласуются с планами национального проекта «Здоровье», направленными на оздоровление нации. 

Министр здравоохранения и социального развития России Т. Голикова в связи с этим сказала: «Перед нами стоит достаточно сложная задача – ввести здоровье в систему общественных и персональных ценностей, если хотите, сформировать моду на здоровье». Согласно ее словам, в рамках данного направления Министерство здравоохранения и социального развития России предполагает провести масштабную информационную кампанию, направленную как на борьбу с табакокурением и алкоголизмом, так и на формирование здорового образа жизни. «На базе информационно-разъяснительной кампании будут приниматься и другие меры, такие как образование населения, пропаганда и социальная реклама, организация специальных акций, инициирование социальных групп и общественных организаций, работающих на формирование здорового образа жизни», – отметила глава Министерства здравоохранения и социального развития.

Набирает темпы работа по внедрению в жизнь принципов здорового образа жизни с привлечением телевидения, радио, прессы, ученых, врачей. Эксперты крупных общественных медицинских организаций, таких как ВНОК, РМОАГ, Российская ассоциация эндокринологов, Российская ассоциация по менопаузе, Российская ассоциация гинекологов-эндокринологов и другие медицинские организации активно разрабатывают, непрерывно совершенствуют и внедряют в практику образовательные программы для врачей и населения, включающие лекционные мероприятия, мастер-классы, печатную продукцию. В 2010 году к этой работе подключилась партия «Единая Россия», которая планирует про-

вести акцию «Здоровое сердце» более чем в 30 городах России. Эта акция также посвящена привлечению внимания населения и практических врачей к выявлению ФР ССЗ и борьбе с ними. Основными целями процесса повышения медицинских знаний у больных являются помощь больным и членам их семей в понимании природы заболевания и целесообразности того или иного вида лечебных мероприятий, убеждение больных в необходимости сотрудничества с врачами, обучение самоконтролю, поддержанию или даже улучшению качества жизни. Процесс обучения больных ВОЗ предлагает рассматривать как важное дополнение к фармакологической и другим видам терапии. Кроме того, крайне важно разработать и внедрить в практику проведение скрининга среди населения нашей страны для как можно более раннего выявления сердечно-сосудистых ФР или заболеваний на ранних стадиях их развития. Возможно, на примере проекта Экспедиция «Здоровое сердце» это могут быть мобильные бригады медицинских работников и экспресс-лабораторий, которые будут выезжать на предприятия, в учебные заведения и другие организации, либо иные формы диспансеризации.

Только все эти меры в полном объеме – повышение уровня знаний врачей и населения, диспансеризация и своевременное лечение и профилактика ССЗ – помогут улучшить положение с заболеваемостью и смертностью в нашей стране.

За последние годы благодаря внедрению в жизнь национального проекта «Здоровье» уже отчетливо просматриваются позитивные сдвиги в состоянии здоровья населения России. Намечилась четкая

тенденция к снижению смертности от инсультов и инфарктов. В 2009 г. впервые с середины 1990-х годов население России не уменьшилось, а даже выросло на 27 тыс. человек. Если с 1996 г. в России умирало от 100 тыс. до 1,1 млн человек в год, то, по данным Росстата, в 2009 г. россиян стало не меньше, а больше, и численность населения составила 141 млн 927 тыс. человек. На 3% снизилась общая смертность при почти аналогичном повышении рождаемости.

И в это время активных действий по оздоровлению населения России, борьбы с ФР ССЗ, в частности одним из опаснейших из них – ожирением, в печати появляется статья американских экспертов с предложением изменить критерии МС. Они предлагают убрать ожирение из разряда основного признака МС, оставляя его в перечне остальных симптомов. Обоснованием для таких изменений является отсутствие точных критериев ОТ как показателя висцерального типа ожирения для отдельных национальностей и народностей. Причем в тексте эксперты указывают, что ни у кого нет сомнений в основополагающей роли висцерального ожирения в развитии МС и его ССО. В настоящее время используются средние европейские, азиатские, американские и другие критерии этого показателя, которые, кстати говоря, не существенно отличаются друг от друга. Несомненно, необходимо проводить крупномасштабные исследования для определения более точных критериев и граничных значений висцерального ожирения и остальных проявлений МС для населения России. Однако на проведение таких исследований требуется несколько десятилетий, а за это время мы потеряем большое число людей. Изменение критериев МС, предлагаемое американскими экспертами, с одной стороны, несущественны для ученых – специалистов, глубоко владеющих этой проблемой, с другой стороны, для практических врачей, которым нужны четкие конкретные рекомендации, это искажает значимость такого грозного ФР, как висцеральное ожирение (24).

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК, метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Это определение наиболее точно и полно отражает суть МС.

В то время когда наконец-то пришло осознание угрожающей здоровью опасности ожирения как со стороны практических врачей, так и со стороны населения, т.е. видны плоды совместных усилий ученых, врачей, средств массовой информации, поддерживаемых правительством России, было бы тактической ошибкой принижать значимость висцерального ожирения и его роль в развитии ССЗ и повышенной смертности людей. Кроме того, это было бы не оправдано и патогенетически.

Российские эксперты не посчитали обоснованным включение СД 2 типа в перечень компонентов МС, в отличие от рекомендаций Американской Ассоциации Сердца / Национального Института Сердца, Крови и Легких (AHA/NHLBI). Это связано с тем, что понятие синдром обозначает совокупность симптомов с общим патогенезом (Большая медицинская энциклопедия). А СД 2 типа нельзя отнести к симптому, поскольку он является самостоятельным серьезным заболеванием, имеющим свою этиологию и патогенез, с частую необратимым изменением β -клеток поджелудочной железы.

Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся про-

блемой МС, рассматривают его как предстadium атеросклероза и СД 2 типа, что нашло подтверждение в целом ряде клинических и экспериментальных исследований. А эти заболевания относятся к одним из главных причин фатальных ССЗ и преждевременной смерти. В то же время при своевременной и адекватно подобранной терапии практически все патологические проявления МС являются обратимыми. Таким образом, в основе выделения МС лежит принцип первичной профилактики СД, атеросклероза и их последствий. И только при таком видении проблемы обосновано само выделение такого понятия, как МС.

Таким образом, Российские эксперты в проблеме МС считают критерии, принятые ВНОК в 2007 году и скорректированные в 2009 году, где центральным признаком является висцеральное ожирение, вполне обоснованными и корректными с учетом как патогенеза, так и особенностей системы здравоохранения, социально-экономической и политической ситуации России. И ничто нам не мешает пользоваться средними значениями ОТ для европеоидной расы до тех пор, пока не будут установлены нормативы это-

го показателя для жителей России. Российские рекомендации по диагностике и лечению МС являются важным инструментом для врачей первичного звена здравоохранения, позволяющим своевременно МС выявлять и принимать все необходимые меры лечения и профилактики.

Во всем мире треть людей ежегодно умирает от ССЗ. Более 50% летальных исходов и инвалидностей, связанных с этой патологией, могли бы быть предотвращены при должном внимании со стороны врачей и самих пациентов к ФР. Эксперты по МС надеются, что разработанные и предложенные критерии и алгоритм диагностики МС для учреждений системы здравоохранения России различного уровня (от первичного звена до специализированных лечебно-диагностических центров) позволят осуществлять своевременную диагностику МС у населения. При условии своевременно начатой и адекватно подобранной терапии и внедрения мероприятий по изменению образа жизни пациентов можно ожидать значительного снижения частоты развития ССО, СД типа 2 и улучшения качества жизни населения России. 

Литература

1. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; №5, приложение.
2. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; №6, приложение 2.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Медицинское информационное агентство, 2008.
4. Purnell J., Brunzell J. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8 (1): 17-22.
5. Stevens J., Cai J., Pamuk E. et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality // *N Engl J Med* 1998; 338: 1-7.
6. Lapidus L., Bengtsson C., Larsson B. et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden // *Br Med J* 1984; 289: 1261-3.
7. Despres J.P., Moorjani S., Lupien P.J. et al. Regional distribution of body fat, plasma insulin, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease // *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
8. Sims E.A., Danforth E., Norton et al. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Rec Prog Harm Res* 1973; 29: 457-96.
9. Piatti P.M., Monti L.D. Forearm insulin- and non-insulin mediated glucose uptake and muscle metabolism in man: role of free fatty acids and blood glucose levels // *Metab Clin Exp* 1991; 40: 926-33.
10. Randle P.J., Garland P., Hales C. et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbance of diabetes mellitus // *Lancet* 1963; 1: 785-9.
11. Evans D.J., Murrey R., Kisselbah A.H. Relationship between skeletal muscles insulin resistance, insulin mediated glucose disposal, and insulin binding. Effects of obesity and body fat topography // *J Clin Invest* 1984; 74 (4): 1515-25.
12. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W. et al. Protection from obesity – induced insulin resistance in mice. Lacking TNF alpha function // *Nature* 1997; 389: 610-4.
13. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
14. Frazee E. Ambient plasma free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance // *J Clin Endocrin Metab* 1995; 61.
15. Filer J.S. Leptin resistance and obesity. Presented at the 60-th Scientific Sessions of the American diabetes association. June 13, 2000; San-Antonio, TEXAS.
16. Ferrari P., Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension // *J Hypertens* 1990; 8: 491-500.
17. DeFronzo R.A., Agus Z. The effect of glucose and insulin on renal electrolyte transport // *J Clin. Invest.* 1976; 58: 83-90.
18. DeFronzo R.A., Davis P.J. The effect of insulin in renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man // *J Clin Invest.* 1975; 55: 845-55.
19. Kamide K., Hori M., Zhu J. et al. Insulin-mediated growth in aortic smooth muscle and the vascular rennin-angiotensin system // *Hypertension* 1998; 32: 482-487.
20. Taddei S., Virdis A., Chiodoni L. et al. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999; Issue 59; 21: 22-29.
21. Dietschy J.M., Turley S.D., Spady D.K. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans // *J. Lipid Research* 1993; 34: 1637-59.
22. Randle P.J., Priestman D.A., Mistry S.C. et al. Glucose fatty acid interactions and the regulation of glucose disposal // *J Cell Biochem* 1994; 55: 1-11.
23. Laakso M. Epidemiology of Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Rev* 1995; 3: 408-22.
24. K.G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy 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: 1640-1645.

В.Б. МЫЧКА,
И.В. КУЗНЕЦОВА,
Н.А. ВОЙЧЕНКО,
С.В. ЮРЕНЕВА,
Е.С. АКАРАЧКОВА,
В.П. СМЕТНИК,
И.Е. ЧАЗОВА

Отдел системных
гипертензий НИИ
клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова;
Российский
Кардиологический
научно-производственный
комплекс
Росмедтехнологий;
НЦАГиП им. акад.
В.И. Кулакова;
ММА им. И.М. Сеченова

Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия

Результаты исследований последних лет показали, что в Европе женщины гораздо чаще умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в сравнении с мужчинами (55% женщин в противоположность 43% мужчин) (1). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смерти женщин в 23% случаев, инсульт – в 18% и другие ССЗ – в 15% случаев. С наступлением менопаузы риск ССЗ увеличивается независимо от возраста женщины. Несомненно, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является патогенетической терапией первой линии и самым эффективным методом лечения менопаузальных симптомов.

К настоящему времени получены убедительные доказательства по результатам исследований с хорошим дизайном о высокой эффективности и безопасности ЗГТ, если она начата в ранней постменопаузе для купирования менопаузальных проявлений. И несмотря на это вопрос

о ЗГТ продолжает вызывать сомнения и споры среди множества врачей, которые продолжают считать, что гормоны ведут к увеличению сердечно-сосудистых рисков и поэтому их назначение нежелательно для терапии менопаузальных проявлений.

Эти сомнения в безопасности ЗГТ появились после публикации в 2002 г. (2) предварительных результатов исследования «Инициатива во имя Здоровья Женщин» (Women's Health Initiative (WHI)), свидетелем существовавших о повышении риска ИБС и рака молочной железы среди женщин, получавших ЗГТ, включающей эстрогены и синтетический прогестин. Однако проведенные с тех пор более детальные анализы данных WHI показали, что увеличение риска ИБС не было статистически значимым (3). Более того, если ЗГТ была начата в сроки, близкие ко времени наступления менопаузы, не было выявлено никакого существенного риска и даже, наоборот, отмечался кардиопротективный эффект. Повторный анализ дан-

ных, полученных у более молодых женщин авторами WHI, не получил достаточной огласки. Критики ЗГТ выражают сомнения относительно возможности делать заключения, основанные на столь небольшом количестве событий. Эти сомнения представляются неуместными, поскольку в большинстве случаев ЗГТ назначается именно молодым женщинам для лечения менопаузальных проявлений, в то время как использование ЗГТ женщинам старшего возраста не показано.

В феврале 2009 г. в Италии (г. Пиза) состоялся 8-й Семинар Международного общества по менопаузе с участием Целевой группы по изучению половых различий Европейского общества кардиологов. Цель Семинара состояла в том, чтобы представить современный взгляд, основанный на последних достижениях науки, на сердечно-сосудистые аспекты менопаузы и существующие методы ЗГТ. Результаты основаны на знании сердечно-сосудистых рисков у женщин и эффектов гормонов и других методов лечения (с привлечением врачей многих других дисциплин, интересующихся проблемами здоровья женщин старших возрастных групп). Этот документ (Консенсус) предназначен для того, чтобы выработать сбалансированный взгляд на самые распространенные причины смерти у женщин в постменопаузе, он был рассмотрен и одобрен всеми участниками Семинара.

Согласно Консенсусу, разработанному в ходе семинара, каждой женщине, страдающей от менопау-

Во втором пересмотре Рекомендаций по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК в главе, посвященной менопаузальному метаболическому синдрому (МС) и ЗГТ, особое внимание уделено комбинации эстрадиола с дроспиреноном (Анжелик) как преимущественной для женщин в постменопаузе с МС. Анжелик представляет собой комбинацию 17β-эстрадиола и дроспиренона, разработанную для лечения климактерических расстройств и профилактики остеопороза. В состав препарата входит 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона.

зальных симптомов, должна быть предоставлена возможность принять самостоятельное решение о применении или неприменении ЗГТ, основанное на особенностях ее клинической ситуации. Это означает, что необходимо принимать во внимание предыдущий медицинский анамнез, неблагоприятную наследственность, возраст и многое другое. Использование любых лекарственных средств предполагает не только пользу, но и несет определенные риски, поэтому каждая женщина в ходе консультации с лечащим врачом должна быть в состоянии принять информированное решение о том, какой метод терапии наилучшим образом избавит ее от менопаузальных проявлений.

Общие заключения Консенсуса сводятся к следующему:

- У женщин уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности быстро увеличивается с возрастом, особенно после наступления менопаузы.

- Гипертензия, курение, дислипидемия, сахарный диабет, высокий индекс массы тела и метаболический синдром являются мощными предикторами сердечно-сосудистых событий.

- При ведении менопаузальных женщин должна быть использована любая возможность для определения степени их сердечно-сосудистого риска (2).

- У женщин в перименопаузе с большой долей вероятности развивается гипертензия, что требует принятия мер для снижения уровня артериального давления с целью снижения частоты повреждения органов-мишеней. Незначительное повышение уровня артериального давления и даже высокое нормальное артериальное давление представляет потенциальную угрозу и должно быть принято во внимание.

- Женщинам в перименопаузе должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни и назначены фармакологические средства, направленные на минимизацию сердечно-сосудистого риска.

- Пациенток с сердечно-сосудистыми факторами риска необходи-

мо вести активно.

Менопауза, ЗГТ и ССЗ:

- У здоровых женщин в возрасте 50-59 лет ЗГТ не повышает риска ИБС и может даже снизить риск в этой возрастной группе (4) (степень доказательности – А).

- В исследовании WHI назначение монотерапии эстрогенами в возрастной группе 50-59 лет коррелировало со значительно менее выраженной кальцификацией коронарных артерий (эквивалентно меньшему количеству атеросклеротических бляшек) (степень доказательности – А).

- Ранний вред (больше число коронарных событий в течение первых 2 лет ЗГТ) не наблюдался в период ранней постменопаузы. Число событий, связанных с ИБС, уменьшалось с увеличением продолжительности приема ЗГТ в обоих клинических исследованиях WHI (5).

- Данные, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований в возрастной группе 50-59 лет, сходны с таковыми, полученными ранее в наблюдательных исследованиях, и свидетельствуют о защитном эффекте ЗГТ на заболелания коронарных сосудов (3, 6) (степень доказательности – А, В).

- В настоящее время остается неясным, наблюдается ли повышение ишемического инсульта при использовании стандартных доз ЗГТ у здоровых женщин в возрасте 50-59 лет. Данные WHI не выявили статистически достоверного увеличения риска; однако, даже если статистически значимый риск существует, как было обнаружено в Исследовании Здоровья Медсестер, низкая распространенность этого нарушения в этой возрастной группе делает дополнительный риск чрезвычайно низким (7, 8) (степень доказательности – А, В).

- При назначении стандартных доз пероральных форм ЗГТ риск венозного тромбоза повышается приблизительно вдвое, но является крайне редким осложнением, исходная распространенность этого события крайне низка у здоровых женщин моложе 60 лет (9).

- Риск венозного тромбоза, возможно, ниже при назначении трансдермальных форм по сравнению с пероральной эстрогенной терапией (10) (степень доказательности – В).

Европейское общество кардиологов (ЕОК) признало наличие значительных пробелов в научном понимании различных аспектов сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин, в связи с чем его эксперты содействовали созданию программы «Женское сердце». Большинство европейских стран, в том числе и Россия, поддержали эту инициативу ЕОК. В 2007 г. в России под эгидой Российского медицинского общества АГ, Российского общества гинекологов-эндокринологов и общества менопаузы создан Консенсус Российских кардиологов и гинекологов, посвященный ведению женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе. В 2009 г. во второй пересмотр Рекомендаций по диагностике и лечению метаболического синдрома (МС) Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) впервые внесен раздел, посвященный постменопаузальному МС и ЗГТ. В этом же году разработаны и опубликованы первые Российские рекомендации по ЗГТ для гинекологов. Инициированы и проводятся совместно кардиологами и гинекологами научные исследования, конференции и образовательные программы для врачей.

В основе развития ССЗ, СД 2 типа и их фатальных осложнений у женщин лежит непосредственно дефицит эстрогенов и, кроме того, обусловленный им МС. В репродуктивном периоде ССЗ, вызванные атеросклерозом, крайне редко встречаются у женщин. Это обусловлено защитным действием половых стероидов на сердечно-сосудистую систему. Эстрогены оказывают позитивное влияние на липидный профиль в виде снижения уровня общего холестерина (ХС), ХС ЛПНП, липопротеина (а) и аполипопротеина, повышения уровня ХС ЛПВП. Со стороны функ-



ции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на ее повреждение; оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие; увеличивают продукцию простаглицлина и оксида азота; блокируют кальциевые каналы. Эстрогены уменьшают содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови. В регуляции активности симпатической нервной системы (СНС) эстрогены также принимают непосредственное участие. Кроме того, эстрогены способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность к нему.

Прогестерон – гормон желтого тела – снижает тонус артериол, пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных артерий, блокирует медленные кальциевые каналы. В почках прогестерон уменьшает реабсорбцию ионов натрия. Кроме того, он оказывает позитивное влияние на липидный обмен, снижает уровни ТГ и ХС ЛПОНП. Прогестерон, также участвуя в регуляции свертывающей системы крови, снижает уровень антитромбина III и концентрацию фактора VIII. Прогестерон взаимодействует с PPAR γ -рецепторами адипоцитов висцерального жира, таким образом повышая чувствительность периферических тканей к инсулину. Также он участвует в дифференцировке адипоцитов, препятствуя развитию висцерального ожирения. С наступлением менопаузы и снижения секреции эстрогенов снижаются и постепенно теряются все эти защитные свойства половых стероидов, что является причиной

сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин.

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II, теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1), развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II, а его влияние на AT1 становится более выраженным.

Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. Кроме того, в генезе АГ принимает участие повышение активности СНС и дисфункция эндотелия сосудов, являющиеся следствием эстрогенного дефицита. Повышение активности СНС вызывает повышение секреции норадреналина и спазм сосудов, соответственно, повышение общего сосудистого сопротивления (ОПСС). При нарушении функции эндотелия нарушается баланс вазоактивных медиаторов эндотелия сосудов. При этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилаторов, особенно оксида азота. Это также вызывает повышение ОПСС и повышение уровня АД. Кроме того, теряются защитные антиатерогенные свойства оксида азота, что способствует раннему развитию атеросклероза.

Еще одной важнейшей причиной развития АГ, атеросклероза и других ССЗ у женщин в постменопаузе является развитие МС. С наступлением менопаузы отмечается

стремительное снижение секреции эстрогенов, в то время как секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Таким образом, наступает относительная резкому снижению эстрогенов гиперандрогения. Это, в свою очередь, вызывает развитие андроидного ожирения с перераспределением подкожного жира в верхнюю половину тела и увеличение массы висцерального жира. Прогрессированию висцерального ожирения способствует также снижение уровня соматотропного гормона (СТГ), являющееся следствием дефицита эстрогенов. Дефицит СТГ вызывает нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность (ИР). Снижение уровня прогестерона приводит к снижению активности PPAR γ - и α -рецепторов и, как следствие, снижению секреции адипонектина и ИР, а также повышению объема висцерального жира.

Развитие ожирения усугубляет рост уровня глюкокортикоидов, которое наблюдается с повышением возраста. При этом нарушается механизм обратной связи, и в ответ на любую, даже незначительную стрессовую ситуацию замедляется восстановление исходного уровня стрессовых гормонов, в частности глюкокортикоидов, концентрация которых длительного времени держится на высоких значениях. С возрастом отмечается изменение соотношения минералкортикоидов и глюкокортикоидов в гиппокампе и гипоталамусе в пользу увеличения глюкокортикоидов.

Эстрогены участвуют также в регуляции аппетита. Было установлено, что в репродуктивном периоде женщины в фазу овуляции, когда отмечается максимальный выброс эстрогенов, едят менее калорийную пищу и в меньшем объеме, чем в лютеиновую фазу, когда снижается секреция половых стероидов. У женщин в постменопаузе наблюдается изменение пищевого поведения в сторону повышения аппетита, что способствует нарастанию массы тела и прогрессированию МС.

МС у женщин в постменопаузе формируется по традиционному



В то время как в течение первого года приема других оральных препаратов для гормональной терапии отмечается некоторое повышение уровня систолического АД и эта тенденция сохраняется при продолжении лечения, антиминералокортикоидные свойства препарата Анжелик способствуют снижению уровня АД у женщин в постменопаузе с гипертензией как на фоне монотерапии, так и при сочетанном его применении с различными антигипертензивными средствами.



Анжелик®

Пусть легкими будут годы!

Анжелик® – низкодозированная ЗГТ с дроспиреноном

1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона

- ♥ Купирование менопаузальных симптомов
- ♥ Благоприятное влияние на артериальное давление*
- ♥ Стабильный вес
- ♥ Профилактика остеопороза



*Снижает АД у женщин с мягкой и умеренной гипертензией, не влияет на артериальное давление у женщин с нормотонзией (Archer D. J.Reprod.Med. 2007;52(Suppl.2):159-64, Preston R,et al. AmJ Hypertens. 2005;18:797-804).

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®):

Лекарственная форма: Таблетки покрытые оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постклимактерическом периоде, включая вазомоторные симптомы (такие как приливы жара, повышенное потоотделение), нарушения сна, депрессивные состояния, раздражительность, инволюционные изменения кожи и мочеполового тракта, у женщин с удаленной маткой. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация, тяжелые заболевания печени, тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей почечной функции), острый артериальный тромбоз или тромбоз глубоких вен, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы в настоящее время или в анамнезе; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Схема приема: По 1 драже ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и тоже время), без перерывов между упаковками.

Применение с осторожностью: необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с такими заболеваниями, как: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет.

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным эффектам относятся: прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии), изменение вагинальных выделений; болезненность, напряжение и/или увеличение молочных желез; гастроинтестинальные нарушения; кожные реакции.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: ПН016029/01.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2

Москва (495) 231 12 00

Санкт-Петербург (812) 331 36 00

Казань (843) 267 61 27

Новосибирск (383) 222 18 27

Ростов-на-Дону (863) 206 20 47

Екатеринбург (343) 355 31 76

Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10

www.bayerscheringpharma.ru

09.09-0564-RU

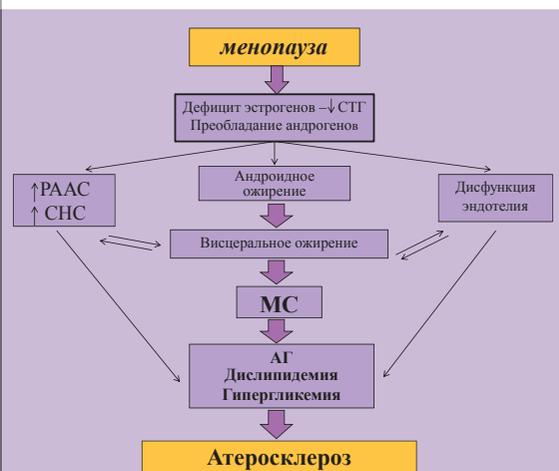


Рисунок. Схема патогенеза менопаузального метаболического синдрома

механизму, таким же образом, как у других категорий больных. Отличие лишь в том, что его развитие инициирует дефицит эстрогенов (см. рисунок).

Во втором пересмотре Рекомендаций по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК в главе, посвященной менопаузальному МС и ЗГТ, особое внимание уделено комбинации эстрадиола с дроспиреноном (Анжелик) как преимущественной для женщин в постменопаузе с МС. Анжелик представляет собой комбинацию 17β-эстрадиола и дроспиренона, разработанную для лечения климактерических расстройств и профилактики остеопороза. В состав препарата входит 1 мг 17β-

эстрадиола и 2 мг дроспиренона. Дроспиренон (ДРСП) – новый прогестаген, фармакологический профиль которого наиболее близок к эндогенному прогестерону по сравнению с другими синтетическими прогестагенами, применяющимися в настоящее время (11). Помимо этого, ДРСП является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т.е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. Благодаря антиальдостероновой активности ДРСП вызывает умеренно выраженное усиление экскреции натрия и воды (12).

В то время как в течение первого года приема других оральных препаратов для гормональной терапии отмечается некоторое повышение уровня систолического АД и эта тенденция сохраняется при продолжении лечения, антимиералокортикоидные свойства Анжелика способствуют снижению уровня АД у женщин в постменопаузе с гипертензией как на фоне монотерапии, так и при сочетанном его применении с различными антигипертензивными средствами (13).

Анжелик – препарат для комбинированного режима ЗГТ – обеспечивает новый альтернативный подход к ведению женщин в постменопаузе и благодаря дополнительным терапевтическим преимуществам превосходит возможности других препаратов, применяющихся с тра-

диционной целью «замещения гормонов».

Недавно завершилось открытое с активным контролем научное исследование при совместном участии кардиологов и гинекологов, посвященное изучению взаимосвязи эстрогенного дефицита у женщин в ранние сроки постменопаузы с развитием метаболического синдрома, АГ и атеросклероза и оценке влияния комбинированной ЗГТ на сердечно-сосудистую систему. В этой работе приняли участие отдел системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова и Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова.

Целью исследования являлось изучение влияния заместительной гормональной терапии, включающей 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона (Анжелик), на уровень артериального давления, состояние микроциркуляции, сосудистой стенки и метаболический статус у женщин в постменопаузе.

Фиксированная низкодозовая комбинация, включающая натуральный эстроген (1 мг 17β-эстрадиола) и прогестин (2 мг дроспиренона) (Анжелик), выбрана была не случайно для использования в данном исследовании. Принимая во внимание высокую частоту МС и АГ и их значимость в развитии атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений, в качестве ЗГТ у женщин в постменопаузе особенно показана комбинация эстрадиола с дроспиреноном.

ДРСП – это первый и единственный прогестаген, обладающий свойствами антагониста к альдостерону. Причем его антимиералокортикоидная активность превосходит таковую известного антагониста альдостерона – спиронолактона. Кроме того, не менее важным свойством ДРСП является его способность воздействия на висцеральную жировую ткань и

Выявление факторов сердечно-сосудистого риска, своевременная их коррекция должны осуществляться совместными усилиями кардиологов и гинекологов. Одной из важнейших и первостепенных задач, стоящих перед этими специалистами, является решение вопроса о необходимости и возможности назначения ЗГТ в как можно более ранние сроки после наступления менопаузы, т.е. до развития необратимых атеросклеротических изменений сердца и сосудов, обусловленных дефицитом эстрогенов. Только при этом условии ЗГТ сможет обеспечить первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и улучшить качество жизни у женщин в постменопаузальный период жизни.

дифференцировку адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен. Эти свойства ДРСП крайне важны в профилактике МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе.

Еще один важный аргумент в пользу использования комбинированной терапии, включающей прогестаген у женщин в постменопаузе, – это его свойство, обеспечивающее безопасность эндометрия, т.е. профилактику онкологических заболеваний эндометрия.

Результаты промежуточного анализа нашей работы продемонстрировали позитивное влияние ЗГТ комбинированным препаратом Анжелик на уровень АД, висцеральное ожирение, метаболический статус, клинические проявления климактерического синдрома, состояние микроциркуляции и толщины интимы-медиа сонной артерии у женщин в ранние сроки постменопаузы.

Несомненно, что уменьшение проявлений МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе в нашем исследовании обусловлено в большей мере воздействием ДРСП, входящего в комбинированный препарат Анжелик.

Результаты других исследований, в которых проводилось сравнение эффективности монотерапии эстрадиолом и комбинированным препаратом Анжелик у женщин в

постменопаузе с МС и АГ, показали, что только терапия препаратом Анжелик приводила к снижению массы тела, в то время как монотерапия эстрадиолом, напротив, вызывала повышение веса тела. Кроме того, уровень АД и показателей липидного обмена значительно лучше снижался на фоне терапии препаратом Анжелик в сравнении с монотерапией эстрадиолом.

Как известно, активация РААС под влиянием различных синтетических эстрогенов и прогестагенов способствует повышению содержания в организме натрия (14). Повышенный уровень АД нормализуется, если эстрогены используются в комбинации с тиазидными диуретиками или спиронолактоном, что свидетельствует о том, что эти сдвиги АД могут быть связаны с задержкой натрия. При использовании 2 мг ДРСП происходит немедленная активация натрийуреза. Помимо потери натрия, снижение уровня АД свидетельствует о непосредственном влиянии ДРСП на РААС сосудов, заключающемся в повышении растяжимости артериальной стенки.

Эти свойства ДРСП особенно важны у женщин в постменопаузе с АГ, развитие которой у них, как известно, в определенной степени связано с повышением жесткости стенок артерий (15).

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ДРСП, явля-

ясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на уровень АД у женщин в постменопаузе, страдающих АГ. У женщин с нормальным уровнем АД перед началом исследования не обнаружено значимых изменений показателей АД (16).

Аналогичные результаты в отношении динамики АД у женщин с АГ в постменопаузе были получены и на фоне приема препарата Анжелик.

Необходимым условием успешного лечения и профилактики МС, АГ и других ССЗ, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе, является активное наблюдение, выявление факторов сердечно-сосудистого риска и своевременная их коррекция. Эти мероприятия должны осуществляться совместными усилиями кардиологов и гинекологов. Одной из важнейших и первоочередных задач, стоящих перед этими специалистами, является решение вопроса о необходимости и возможности назначения ЗГТ в как можно более ранние сроки после наступления менопаузы, т.е. до развития необратимых атеросклеротических изменений сердца и сосудов, обусловленных дефицитом эстрогенов. Только при этом условии ЗГТ сможет обеспечить первичную профилактику ССЗ и улучшить качество жизни у женщин в постменопаузальный период жизни. 

Литература

- Peterson S. et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women // JAMA. 2002; 288: 321-33.
- Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // JAMA. 2007; 297: 1465-77.
- Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists // Eur Heart J. 2007; 28: 2028-40.
- Lobo R. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. Arch Intern Med. 2004; 164: 482-4.
- Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation // J Women's Health. 2006; 15: 35-44.
- Hendrix S.L., Wassertheil-Smoller S., Johnson K.C. et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. Circulation 2006; 113: 2425-34.
- Grodstein F., Manson J.E., Stampfer J., Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy. Arch Intern Med. 2008; 168: 861-6.
- Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis // JAMA. 2004; 292: 1573-80.
- Canonica M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115: 840-5.
- Ylikorkala O. Дроспиренон-прогестин с уникальным сердечно-сосудистым профилем для безопасной контрацепции и лечения менопаузальных симптомов // Climacteric. 2005; 8 (suppl): 1-3.
- Drospirenone – a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties // Climacteric. 2003; 6 (supp 3): 49-54.
- Тарасова М.А. и соавт. Влияние заместительной терапии 17β-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе // Журнал Акушерства и женских болезней. 2007; Том 1, VI, выпуск 2: 3-8.
- Elger W. et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. Steroids 2003; 68(10-13): 891-905.
- Berry K.L. et al. Large-artery stiffness contributes to the greater prevalence of systolic hypertension in elderly women // J Am Geriatr Soc. 2004; 52(3): 368-373.
- Archer D. et al. Efficacy and safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a double-blind, randomized multicenter trial // Menopause. 2005; 12(6): 716-727.

В.Б. МЫЧКА,
И.В. КУЗНЕЦОВА,
Н.А. ВОЙЧЕНКО,
И.Е. ЧАЗОВА

Отдел системных
гипертензий НИИ
клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова;
Российский
Кардиологический
научно-производственный
комплекс
Росмедтехнологий; ИЦАГиП
им. акад. В.И. Кулакова;
ММА им. И.М. Сеченова;
РМАПО, Москва

Основные принципы ведения женщин в перименопаузе

В настоящее время большинство женщин и врачей – терапевтов и гинекологов – не осознают в достаточной степени того, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти женщин во всем мире, и показатели ССЗ и смертности продолжают неуклонно расти.

Повышение риска развития ССЗ у женщин наблюдается с наступлением менопаузы. Нарастающий дефицит женских половых гормонов приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности, висцерального ожирения, дисфункции эндотелия и метаболических нарушений. Следствием этих изменений является быстрое формирование атеросклероза и его тяжелых последствий. У женщин в постменопаузе высока вероятность развития метаболического синдрома (МС), что усугубляет на-

рушения в сердечно-сосудистой системе. Многие из факторов риска ССЗ у женщин могут быть изменены с помощью модификации образа жизни, активного лечения АГ и метаболических нарушений. Учитывая высокие риски ССЗ у женщин, врачи должны вести пациентов с менопаузальными симптомами таким образом, что терапия была максимально эффективной для купирования этих проявлений и в то же время минимизировала высокие риски, связанные с ССЗ.

Образ жизни оказывает большое влияние на индивидуальный риск ССЗ и простое его изменение может значительно снизить риски. Воздействие сахарного диабета, курения и гипертриглицеридемии на риск ССЗ выше у женщин, чем у мужчин. Повышение с возрастом артериального давления (АД) отмечается чаще у женщин старших возрастных групп, а у женщин старше 60 лет гипертензия выявляется уже в 80% случаев. Даже высокое нор-

мальное АД связано с увеличением риска ССЗ, и результаты целого ряда исследований показали, что незначительное снижение уровня АД способствует значительному сокращению риска ССЗ. Подсчитано, что снижение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. приводит к сокращению сердечно-сосудистых событий в последующем на 25%.

В феврале 2009 г. в Италии состоялся 8-й Семинар Международного общества по менопаузе с участием целевой группы по изучению половых различий Европейского общества кардиологов, посвященный вопросам ССЗ у женщин в постменопаузе. По его итогам было опубликовано заявление (1).

Заключения Консенсусного заявления Международного общества по менопаузе сводились к следующему:

- Сердечно-сосудистые заболевания – «убийца №1» женщин в западных странах.
- Женщины и их врачи должны знать больше об уникальных факторах, которые характерны для женщин и увеличивают у них риск развития ССЗ.
- Имеющиеся факторы риска нужно лечить, используя методологии, разработанные на основе доказательных данных, принимая во внимание различия между мужчинами и женщинами.
- Измерение АД и оценку других факторов риска ССЗ рекомендуется проводить в рамках рутинной практики ведения всех менопаузальных женщин.
- Эффективное ведение жен-

В многочисленных клинических исследованиях, проводимых в авторитетных НИИ России, были продемонстрированы позитивные эффекты Милдроната на сердечно-сосудистую систему. Применение Милдроната в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у больных с ХСН, ИБС, перенесших ОНМК, показали, что Милдронат, несомненно, является эффективным и перспективным средством цитопротекции при заболеваниях, в этиологии которых важное патогенетическое звено составляет ишемия тканей. Среди них самое важное место занимают, безусловно, ССЗ, особенно те из них, которые связаны с облитерацией сосудов, атеросклерозом и другими нарушениями кровообращения.

Таблица. Основные принципы ведения женщин после 35 лет

Принципы	Профилактика		
	Первичная	Вторичная	После развития заболевания
Цель	Улучшение здоровья	Профилактика болезни	Медикаментозная терапия
Годы жизни	15-35	36-60	Старше 60
Воздействия общего характера	Образ жизни: правильное питание, физическая активность, отказ от вредных привычек	Образ жизни: правильное питание (добавки), физические упражнения (откорректированные)	Образ жизни: правильное питание (добавки), физические упражнения (модифицированные)
Фармакологическая терапия	–	Гормональная терапия: замещение–пополнение–поддержание. Медикаментозная профилактика – корректоры метаболизма. АГ – антигипертензивная терапия, атеросклероз – гиполипидемическая терапия, НТГ, СД – сахароснижающая терапия	

щин даже с высоким нормальным АД уменьшит риск сердечно-сосудистых заболеваний.

- Согласно Консенсусу, выработанному в ходе Семинара, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) может быть назначена женщинам в возрасте, близком к возрасту естественной менопаузы, без увеличения риска ишемической болезни сердца (ИБС) и может даже снизить риск в этой возрастной группе.

- ЗГТ не противопоказана женщинам с гипертензией и в некоторых случаях может даже снизить уровень АД.

- Противопоказанием для назначения ЗГТ служат инфаркт миокарда, инсульт или легочная эмболия в анамнезе.

Международным Европейским обществом по менопаузе разработаны основные принципы ведения женщин после 35 лет, посвященные профилактике и лечению ССЗ и других осложнений дефицита эстрогенов в перименопаузе.

Краеугольным камнем профилактических и лечебных мероприятий является формирование здорового образа жизни, включающего правильное питание, повышение физической активности и отказ от вредных привычек. В ранние сроки постменопаузы при наличии показаний, отсутствии противопоказаний и желании женщины прием ЗГТ может снизить риск ССЗ. Медикаментозное воздействие включает антигипертензивные, гиполипидемические, сахароснижающие и другие препараты по показаниям (см. таблицу).

ОБРАЗ ЖИЗНИ

Избыточный вес непосредственно связан с сердечно-сосудистым

(СС) риском и повышением смертности и его снижение приводит к существенным благоприятным изменениям ключевых СС факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, высокий уровень холестерина, инсулинорезистентность и повышенный уровень АД. Диета и физические упражнения очень эффективны для снижения риска МС и СД и должны быть рекомендованы всем женщинам в постменопаузе. Сбалансированная диета для женщин в перименопаузальный период должна быть богатой фруктами, овощами, клетчаткой и белками (включая рыбу дважды в неделю). Ежедневно необходимо потреблять менее 1 чайной ложки соли, а прием с пищей холестерина должен быть ограничен менее 300 мг. Рекомендуется ежедневно включать в диету 1 г кальция и 800 МЕ витамина Д.

Регулярные физические занятия снижают СС риск на 75% и этот показатель еще выше у женщин, имеющих один или более СС факторов риска. Оптимальная программа для здоровых женщин в ранней постменопаузе должна включать по крайней мере 30 мин. умеренных физических занятий 3 раза в неделю. Доказано, что адекватная физическая активность воспроизводит многие положительные эффекты ЗГТ.

Физическая активность значительно снижает риск ИБС, гипертензии, СД 2 типа, дислипидемии, остеопороза, рака молочных желез и колоректального рака, ожирения и связанной с ними смертности. Важно с юности заниматься физическими упражнениями.

С возрастом необходимо корректировать физические нагрузки.

Аэробные упражнения (на свежем воздухе – ходьба и плавание) улучшают углеводный обмен и липидный профиль, снижают АД и скорость потери костной массы (только ходьба).

Анаэробные упражнения (силовые – подъем тяжестей) способствуют сохранению и увеличению минеральной плотности костной ткани за счет формирования гибкости, прочности и силы. Рекомендуемые физические упражнения должны быть сбалансированы с учетом индивидуальных особенностей женщины, состояния сердечно-сосудистой системы и мышечной силы. Достаточное употребление кальция усиливает действие физических упражнений.

У курящих женщин выше риск развития ранней менопаузы, более выраженных вазомоторных симптомов, постменопаузального остеопороза и переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности. По сравнению с некурящими женщинами у курильщиц чаще определяются более низкие значения эстрогенов и усиление образования андрогенов. В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь курения в данный момент или ранее с продолжительностью и числом выкуриваемых сигарет в день (или пачек сигарет в год) с наличием и тяжестью климактерических симптомов в пери- и постменопаузе. Некурящие женщины, подвергаемые «пассивному» курению дома, также чаще испытывают вазомоторные проявления.

Злоупотребление алкоголем повышает риск рака молочных желез (≈ на 9% при каждом дополнительном приеме «сверх нормы» в сут-



Рисунок 1. Схема действия препарата Милдронат

ки). Приемлемым считается потребление 45-50 мл крепких напитков (10-15 г алкоголя) в сутки 150 мл в сутки сухого вина (белое или красное).

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ: МИЛДРОНАТ

Уже в пременопаузе дефицит эстрогенов вызывает нарушение функции эндотелия сосудов и снижение секреции им оксида азота (NO), поскольку эстрогены непосредственно регулируют эти процессы. Оксид азота наряду с мощным вазодилататорным обладает выраженным антиатеросклеротическим и антиагрегантным свойствами. Эндотелиальную дисфункцию и снижение выработки эндотелием NO у женщин в перименопаузе усугубляет инсулино-

резистентность (ИР), являющаяся следствием как дефицита эстрогенов, так и МС. Повышенное количество свободных жирных кислот (СЖК) при висцеральном ожирении приводит к дислипидемии, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия в свою очередь вызывает повышенное образование свободных радикалов, т.е. окислительный стресс. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами NO, что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO.

Для воздействия на эти процессы и, таким образом, профилактики развития атеросклероза показано применение Милдроната.

Милдронат обладает двойным действием: с одной стороны, инду-

цирует повышение секреции NO, с другой – уменьшает окислительный стресс и окисление липидов.

Милдронат – структурный аналог гамма-бутиробетаина (ГББ) – был разработан в 1975 г. С 1987 г. ведутся исследования, связанные с противоишемическим действием этого препарата, ингибирующим KAT-1, KAT-2 или непосредственно бета-окисление. Милдронат прежде всего ингибирует биосинтез карнитина (превращение гамма-бутиробетаина в карнитин). Вторичный эффект Милдроната состоит в снижении уровня транспорта свободных жирных кислот и образования в митохондриях ацил-КоА с длинной углеродной цепью и ацилкарнитина. Именно карнитин является тем транспортным средством, с помощью которого длинноцепочечные жирные кислоты поставляются в митохондрии (рисунок 1).

При понижении концентрации карнитина в цитозоле снижается и скорость транспорта жирных кислот в митохондрии, что в свою очередь способствует восстановлению транспорта всего уже произведенного АТФ в цитозоль. Повышение концентрации жирных кислот в цитозоле является своеобразным сигналом клетке о том, что окисление жирных кислот по каким-то причинам невозможно. На такой сигнал организм отвечает включением механизмов окисления глюкозы.

Таким образом, Милдронат оказывает влияние на энергетический метаболизм, связанное с переключением клеток миокарда с окисления жирных кислот на кислородосберегающее окисление глюкозы. Японскими исследователями было установлено, что Милдронат активирует оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы: гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы, и пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

Конкурируя за рецепторы гамма-бутиробета-ингидроксилазы, Мил-

Милдронат не является средством скорой помощи, но его, несомненно, следует включать в схемы лечения больных с ишемизацией тканей, в том числе и при неотложной терапии, так как препарат обеспечивает более экономное использование клетками кислорода, улучшает реологию крови и насыщенность ее кислородом. Милдронат безопасен в применении и отличается очень низкой токсичностью, что позволяет его рекомендовать и практически здоровым людям в периоды повышенных физических и умственных нагрузок.

дронат на 40% снижает концентрацию карнитина, а уровень ГББ при этом возрастает в десятки раз. Как уже было отмечено, Милдронат обратимо ингибирует превращение ГББ в карнитин. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия Милдроната, чем собственно торможение бета-окисления. Так как ГББ по своей геометрии напоминает ацетилхолин, то повышение концентрации ГББ в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов. Это в свою очередь вызывает индукцию биосинтеза NO-радикала.

Поскольку одной из биологических функций NO в организме является контроль за тонусом сосудов, неудивительно, что Милдронат, увеличивая концентрацию ГББ, обладает способностью нормализовать тонус сосудов, если имеет место адренергический спазм последних. Именно этим объясняется, что Милдронат как в эксперименте, так и в клинике способствует снижению периферического сопротивления в конечностях также как и в головном мозге. Причем это происходит без эффекта обкрадывания, так как физиологические концентрации NO на нормотонические сосуды практически никакого влияния не оказывают.

Кроме того, известно, что NO препятствует агрегации тромбоцитов. Такой эффект на свертывающую систему, естественно, наблюдается и при применении Милдроната. И наконец – именно повышенной концентрацией NO объясняется наблюдаемое в клинике увеличение эластичности эритроцитов под воздействием курсового введения Милдроната больным ишемической болезнью сердца. В совокупности эти эффекты и обуславливают положительное влияние Милдроната на микроциркуляцию и при лечении больных с нарушениями кровообращения в мозге.

Милдронат активирует сексуальную активность при приеме на ночь.

В многочисленных клинических исследованиях, проводимых в авторитетных НИИ России, были



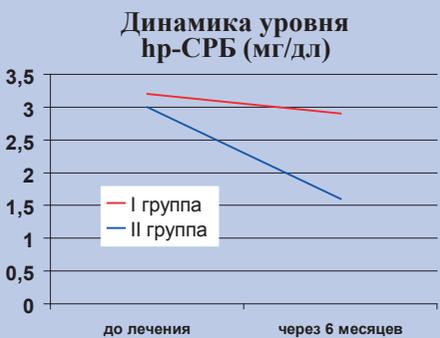
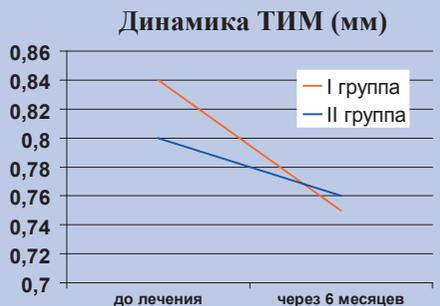
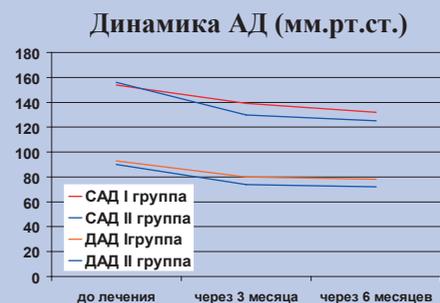
продемонстрированы позитивные эффекты Милдроната на сердечно-сосудистую систему. Работы ФГУ РКНПК Росмедтехнологий показали улучшение перфузии миокарда. В НЦ неврологии РАМН было продемонстрировано улучшение перфузии головного мозга, а также проявления астено-невротического синдрома (2, 3).

Кроме того, терапия Милдронатом уменьшала проявления оксидативного стресса, улучшала функцию эндотелия сосудов, улучшала систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка, а также повышала эффективность антигипертензивной терапии. Применение Милдроната в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у больных с ХСН, ИБС, перенесших ОНМК, показали, что Милдронат, несомненно, является эффективным и перспективным средством цитопroteкции при заболеваниях, в этиологии которых важное патогенетическое звено составляет ишемия тканей. Среди них самое важное место занимает, безусловно, ССЗ, особенно те из них, которые связаны с облитерацией сосудов, атеросклерозом и другими нарушениями кровообращения.

Милдронат не является средством скорой помощи, но его, несомненно, следует включать в схемы лечения больных с ишемизацией тканей, в том числе и при неотложной терапии, так как препарат обеспечивает более экономное использование клетками кислорода, улучшает реологию крови и насыщенность ее кислородом. Милдронат безопасен в применении и отличается очень низкой токсичностью, что позволяет его рекомендовать и практически здоровым людям в периоды повышенных физических и умственных нагрузок.

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАЗУ

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАСС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II, теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT₁), развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II, а его влияние на AT₁ становится более выраженным. ➡



Доклад профессора Ткачевой О.Н. на конференции «Профилактическая кардиология», 2010

Рисунок 3. Результаты лечения Блоктраном женщин в менопаузе: динамика показателей АД, ТИМ, уровня СРБ

Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. При развитии МС в перименопаузе также наблюдается повышенная активация РААС вследствие ИР, гиперинсулинемии и гиперлептинемии. Таким образом, препараты, ингибирующие РААС, относятся к препаратам первого ряда для лечения АГ у женщин в перименопаузе. Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) с доказанным метаболически

нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом этих препаратов является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. Некоторые препараты этих двух классов обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен.

Проводилось мало клинических исследований, посвященных изучению эффективности антигипертензивной терапии у женщин с дефицитом эстрогенов. В связи с чем представляют интерес результаты работы профессора О.Н. Ткачевой, в которой использовался препарат АРА Блоктран (лозартан) для лечения АГ у женщин в постменопаузе. В исследовании участвовали 2 группы женщин в постменопаузе: одна – без ЗГТ, другая – принимающая ЗГТ до начала работы (рисунок 2).

Исходно и через 6 месяцев терапии Блоктраном оценивали уровень АД, толщину интимы-медиа сонной артерии (ТИМ), эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), уровень СРБ и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Исходно у женщин, не получавших ЗГТ, все изучаемые показатели были значительно хуже по сравнению с женщинами, принимающими ЗГТ. На фоне терапии Блоктраном отмечался хороший антигипертензивный эффект, сопровождающийся уже через 6 месяцев достоверным улучшением показателей ТИМ, ЭЗВД, СРБ и ХС ЛПНП (рисунки 3, 4).

Причем не было выявлено значимых различий в эффективности терапии Блоктраном на все изучаемые показатели в обеих группах женщин, как не получавших ЗГТ, так и принимавших ее.

Таким образом, Блоктран, наряду с выраженным антигипертензивным действием, обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами, способностью улучшать функцию эндотелия сосудов, уменьшать ТИМ и уровень СРБ. Блоктран (лозартан) обладает еще некоторыми метаболическими эффектами, выгодно отличающими его от других представителей

класса АРА – повышать экскрецию мочевой кислоты (МК) почками, таким образом снижая ее уровень в плазме крови. Такое свойство обусловлено способностью молекулы лозартана (в отличие от его активного метаболита) влиять на реабсорбцию уратов в проксимальных почечных канальцах (4). Известно, что применение иАПФ и антагонистов кальция также оказывает умеренное урикозурическое действие, но не приводит к снижению МК в крови. Прием диуретиков повышает уровень МК в крови, а прием β-блокаторов, по-видимому, не влияет на нее.

Связь между уровнем в плазме крови МК и риском развития ССЗ считается хорошо доказанной. Повышение МК может играть патогенетическую роль в развитии ССЗ, а также может быть отражением других факторов риска развития ССЗ (5). Следует отметить наличие корреляции между уровнем МК, которая фильтруется, реабсорбируется и секретируется в проксимальных почечных канальцах, функцией почек и АГ.

Доказано, что у женщин более сильная связь между уровнем МК и другими факторами риска развития ССЗ по сравнению с мужчинами. Повышение МК у женщин в период постменопаузы обусловлено не столько возрастом, сколько сложными изменениями метаболизма, возникающими вследствие дефицита эстрогенов.

Таким образом, с учетом нарушения метаболизма МК, характерного для женщин в постменопаузе, Блоктран, обладающий уникальным свойством снижать уровень МК в плазме крови за счет усиления ее экскреции почками, является препаратом выбора для этой категории пациенток.

Выбор препарата, обладающего дополнительными возможностями для снижения риска развития ССЗ у больных с АГ, представляется оправданной тактикой современной гипотензивной терапии. Таким образом, хотя нет сомнений, что необходимым условием эффективности гипотензивного средства следует считать достаточно выраженное гипотензивное действие,

это условие не является необходимым и достаточным. Очень важно, чтобы гипотензивный препарат, кроме собственно гипотензивного действия, оказывал эффекты, которые позволяют дополнительно снизить риск развития осложненного ССЗ.

ГИПОЛИПЕДИЧЕСКАЯ И САХАРСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Дислипидемия – другой важный модифицируемый фактор риска развития ИБС. Уровень холестерина в сыворотке крови – существенный фактор риска инфаркта миокарда как для мужчин, так и для женщин, при этом показатели относительного риска сходны и увеличиваются с возрастом. До недавнего времени снижение уровня липопротеинов низкой плотности было основной целью при проведении профилактики ССЗ. В настоящее время доказано, что уровни липопротеинов высокой плотности в плазме обратно пропорционально коррелируют с частотой ССЗ, следовательно, именно повышение этой фракции липопротеинов обладает кардиопротективным влиянием. Напротив, повышение уровня триглицеридов является более важным фактором риска для женщин по сравнению с мужчинами, однако значение его несколько уменьшается с возрастом.

Распространенность диабета резко увеличивается с возрастом и выше у женщин старшего возраста, чем у сверстников-мужчин (7). Высокие уровни тестостерона у женщин повышают вероятность развития диабета, тогда как снижают риск его развития у мужчин. У жен-

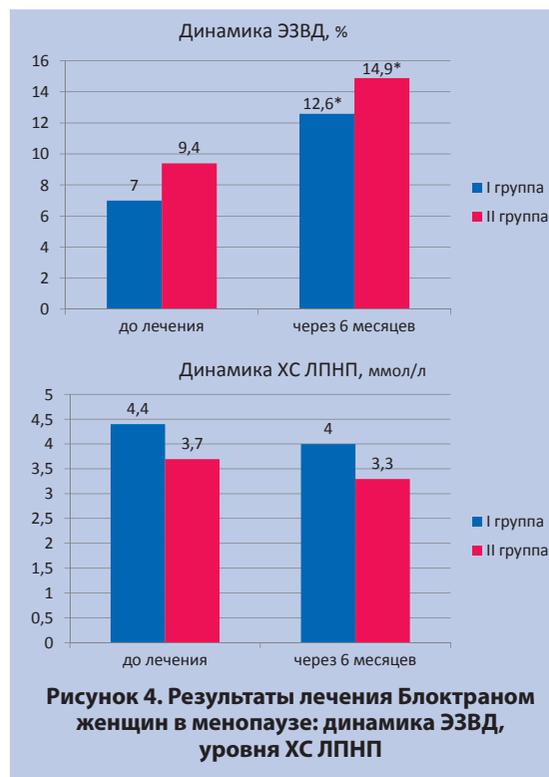
щин с гестационным диабетом в анамнезе с большей вероятностью в последующем разовьется диабет (8). Наличие диабета существенно увеличивает риск развития ССЗ.

При наличии показаний женщинам в перименопаузе гипоплипидемическая или сахароснижающая терапия назначается по общепринятым рекомендациям (6). По результатам многочисленных исследований не выявлено гендерных различий в эффективности этих видов терапии.

РОЛЬ И ОБЯЗАННОСТИ ГИНЕКОЛОГОВ И КАРДИОЛОГОВ ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОК В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Крайне важным является активный подход к выявлению СС факторов риска и тщательное наблюдение за женщинами в качестве первичной профилактики ССЗ. Гинекологи должны находиться в постоянном контакте с кардиологами, чтобы быть в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля уровня АД, дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению СС риска. Гинекологи должны направлять каждую пациентку с подозрением на ССЗ на консультацию к кардиологу или терапевту. В частности, гинекологи должны быть особенно бдительны относительно возможного наличия у пациенток стенокардии (9).

Существует тенденция, согласно которой женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося ССЗ, с меньшей вероятностью им рекомендуются меры по вторичной профилактике этих на-



рушений и проводятся операции по коронарному стентированию (10). Такое пассивное отношение к здоровью женщин нужно срочно менять.

Принимая во внимание широкую распространенность у женщин менопаузальных проявлений, следует обсуждать возможность использования гормональной терапии с учетом наличия возможных факторов риска. Кроме того, в ходе каждого визита к врачу пациентки должны быть тщательно обследованы на наличие СС факторов риска и проявлений метаболического синдрома, а также получить рекомендации относительно важности изменения образа жизни.

Литература

- David F. Archer, Jean-Francois Amal, Martin Birkhauser et al. International Menopause Society Consensus. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. Climacteric 2009; 12: 368-377.
- Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. / НЦ неврологии РАМН // РКЖ, 2009; №4.
- Суслина З., Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Милдроната / ГУ НИИ неврологии РАМН. М., 2007.
- Hueggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int 2004; 65: 1041-1049B.
- Tyckarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: Hyperuricemia related to decreased urate secretion. Nephron 1991; 59: 364-368.
- National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
- Forouhi N.G., Merrick D., Goyder E. et al. Diabetes prevalence in England, 2001 – estimates from an epidemiological model. Diabet Med 2006; 23: 189-97.
- Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 1288-99.
- Reunanen A., Suhonen O., Aromaa A., Knekt P., Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. Acta Med Scand 1985; 218: 19-26.
- Daly C., Clemens F., Lopez Sendon J.L. et al. Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. Circulation 2006; 113: 490-8.

В.Б. МЫЧКА,
Ю.В. ЖЕРНАКОВА,
И.Е. ЧАЗОВА

Отдел системных
гипертензий НИИ
клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова;

Российский
Кардиологический научно-
производственный комплекс
Росмедтехнологий

Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа

Артериальная гипертензия (АГ) и связанные с ней кардиоваскулярные осложнения ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистой смерти. В то же время известно, что АГ весьма часто сочетается с такими состояниями, как метаболический синдром (МС) и сахарный диабет (СД) 2 типа, при этом риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений многократно возрастает. Установлено, что наличие МС и СД типа 2 в 3-6 раз повышает риск развития АГ (1). При этом лечение АГ у данной категории больных имеет свои особенности, прежде всего это достижение целевых значений артериального давления (АД), полноценного метаболического контроля и предупреждение развития осложнений.

В настоящее время нет убедительных доказательств, свидетельствующих о преимуществах одного класса антигипертензивных препаратов над другими. Результаты множества многоцентровых исследований показали, что диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) в равной мере обладают способностью снижать уровень АД, предотвращать поражение органов-мишеней, снижать сердечно-сосудистый риск и любой из них может применяться в качестве стартовой терапии. Однако в отдельных клинических ситуациях несомненно, что тот или иной класс препаратов или даже отдельные их представители имеют предпочте-

ние для лечения АГ. Все существующие на сегодня рекомендации по АГ (российские, европейские, американские и т.д.) выделяют препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), иАПФ и БРА как приоритетные для лечения АГ у больных с МС и СД, заболеванием почек, имеющих в анамнезе острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и др. Это обусловлено не только их высокой антигипертензивной активностью, но и способностью лучше других классов препаратов предотвращать поражение органов-мишеней у данной категории больных.

БРА – относительно новый класс антигипертензивных препаратов. Появившись в начале 1990-х годов, они стремительно завоевали место среди основных классов антигипертензивных препаратов. БРА подавляют активность ангиотензина II, являющегося частью РААС, наиболее изученной и одной из важнейших систем в регуляции АД. Установлено, что перепроизводство ренина и связанных с ним метаболитов, в первую очередь ангиотензина II, ведет не только к АГ, но и повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, ремоделирования сердца и сосудов. При применении иАПФ, несмотря на блокирование образования ангиотензина II, с течением времени уровень этого пептида может вернуться к норме из-за альтернативного пути его образования с помощью других ферментов, катализирующих превращение

ангиотензина I в ангиотензин II (2). К числу таких ферментов относятся, к примеру, сердечная химаза и трипсин. Блокаторы же ангиотензина II, ингибируя рецепторы АТ₁, предотвращают негативные эффекты этого пептида независимо от пути его образования.

Кроме того, как свидетельствует ряд экспериментальных работ, стимуляция ангиотензином II незаблокированных рецепторов АТ₂ может сыграть дополнительную положительную роль, поскольку происходит увеличение NO как через брадикинин-зависимый, так и брадикинин-независимый механизмы (3). Таким образом, создание БРА позволило преодолеть некоторые недостатки иАПФ, в частности такие побочные эффекты, как кашель и ангионевротический отек, возникающие при применении иАПФ.

Согласно результатам клинических и экспериментальных исследований, некоторые представители этого класса препаратов обладают особыми свойствами, что дает им преимущества у больных с метаболическими нарушениями. Результаты крупного исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) показали, что БРА значительно эффективней снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с атенололом у больных СД и АГ (4).

В исследовании CROSS (Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System) было установлено, что БРА улучшают чувствительность к инсулину у пациентов с ожирени-

ем и АГ (5). А у больных АГ высокого риска БРА снижают риск развития СД, как было показано в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) (6).

Из 9 клинических исследований с использованием БРА у больных с АГ без СД только в 4 получено значимое повышение чувствительности к инсулину, что подтверждает мысль о том, что метаболические эффекты присущи не всем представителям этого класса в одинаковой степени. Установлено, что ирбесартан может действовать как частичный агонист PPAR γ , в отличие от других препаратов этой группы. Недавно было обнаружено интересное структурное сходство между ирбесартаном и пиоглитазоном – PPAR γ -лигандом, применяемым для лечения СД 2 типа. Это открытие подтверждает возможность того, что некоторые молекулы могут быть способными не только блокировать рецепторы к ангиотензину II – ключевые рецепторы, влияющие на АД, но и активировать PPAR γ , внутриклеточный ядерный гормональный рецептор, участвующий в регуляции углеводного и липидного обменов (7).

Кроме того, БРА обладают низким потенциалом взаимодействия с другими препаратами, что является весьма выгодным свойством, так как при лечении АГ зачастую требуется применение двух-, трехкомпонентной и более терапии.

Всеми положительными свойствами данного класса препаратов в полной мере обладает ирбесартан (Апровель). При приеме внутрь он быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта; скорость всасывания не зависит от приема пищи. Для него характерно постепенное начало действия и, как следствие, отсутствие эффекта первой дозы, который часто наблюдается при использовании других гипотензивных средств. После однократного приема максимальный эффект развивается через 3-6 ч. Гипотензивное действие сохраняется на протяжении 24 ч, поэтому однократное применение ирбесартана обеспечивает 24-часовой контроль АД. Максимальный эффект при постоянном применении достигается через 4-6 недель без развития толе-

рантности. Ирбесартан назначается в дозировке 150-300 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Монотерапия препаратом при АГ первой и второй степени эффективно контролирует АД у 40-50% пациентов; при добавлении низких доз тиазидных диуретиков АД контролируется у 60-70% пациентов. В многочисленных исследованиях было показано, что эффективность ирбесартана в снижении АД не уступает эффективности известных антигипертензивных препаратов при низкой частоте побочных эффектов.

Эффективность и безопасность ирбесартана была продемонстрирована целым рядом исследований. В 4-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании 181 пациент с мягкой и умеренной гипертензией был рандомизирован в группу ирбесартана 150 мг или амлодипина 5 мг (8). На 4-й неделе терапии статистического различия в снижении диастолического и систолического АД между группами ирбесартана и амлодипина не наблюдалось. Таким образом, ирбесартан приводил к такому же снижению АД, как и амлодипин.

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании ирбесартан (75 мг, с титрованием дозы при необходимости до 150 мг на 4-й или 8-й неделе и до 300 мг на 8-й неделе) сравнивался с иАПФ эналаприлом в полной дозе (10 мг, с увеличением дозы до 20 мг и 40 мг) у пациентов с мягкой и умеренной АГ (9). Оба препарата значительно снижали АД без значимых различий эффективности между группами лечения. Частота кашля как побочного эффекта при лечении ирбесартаном была несколько ниже, чем в группе эналаприла.

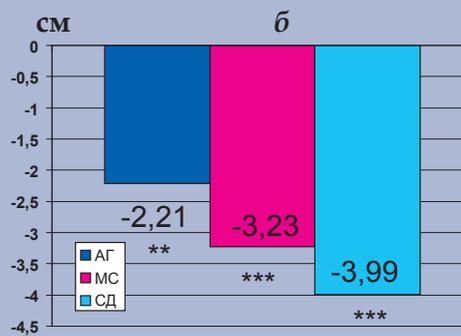
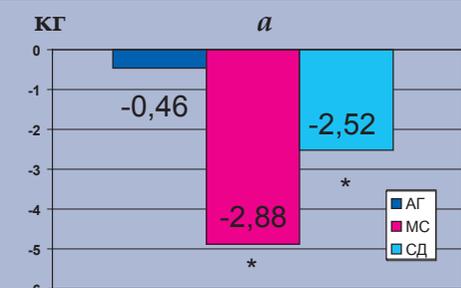
В рандомизированном 12-недельном двойном слепом исследовании ирбесартан сравнивался с эналаприлом на 182 пациентах с АГ 3 степени (10). Через 12 недель исследования ирбесартан в дозе 150 мг, титрованный до 300 мг, с добавлением при необходимости гидрохлортиазида и ателолола или нифедипина, сравнивался с терапией, основанной на эналаприле от 20 мг до 40 мг, с добавлением

при необходимости сопутствующей терапии. На 12-й неделе 59% пациентов из группы ирбесартана и 57% из группы эналаприла имели нормальное АД. Пациенты из группы ирбесартана имели тенденцию к более быстрой нормализации АД. Несколько большему числу пациентов из группы эналаприла требовалась трехкомпонентная и более терапия. При этом терапия ирбесартаном приводила к значимо меньшей частоте кашля, чем терапия, основанная на эналаприле.

Эффективность и безопасность ирбесартана и эналаприла у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией по данным суточного АД-мониторирования сравнивалась в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании MAPAVEL (Monitorizacion Ambulatoria Presion Arterial APROVEL) (11). В этом исследовании изучалось 24-часовое снижение АД и контроль АД, оцениваемые с помощью суточного амбулаторного мониторинга АД, у пациентов с мягкой и умеренной АГ, леченных ирбесартаном или эналаприлом. После 3-недельного периода «отмывания» 238 пациентов были рандомизированы в группы 12-недельной активной терапии ирбесартаном (115 человек) или эналаприлом (123 человека). Стартовая доза равнялась 150 и 10 мг/сут. соответственно, с титрованием до 300 или 20 мг/сут. На основании клинических измерений контроль АД определялся при АД < 140/90 мм рт. ст. после 12-недельной терапии; пациенты, достигшие снижения ДАД ≥ 10 мм рт. ст. на 12-й неделе, считались ответчиками. Критерием контроля АД при суточном мониторинге АД, независимо от клинических значений, было достижение дневного АД < 130/85 мм рт. ст. после 12 недель терапии; пациенты, достигшие снижения 24-часового ДАД ≥ 5 мм рт. ст. на 12-й неделе, считались ответчиками. В результате проведенного исследования выяснилось, что снижение АД было схожим в обеих группах, как при клиническом измерении (ДАД $12,7 \pm 8,8$ мм рт. ст. на ирбесартане к $12,4 \pm 7,4$ мм рт. ст. на эналаприле; САД $19,0 \pm 14,1$ мм рт. ст.



Рисунок 1. Достижение целевого уровня АД на фоне 24 недель терапии ирбесартаном



* $p < 0,05$ ** $p < 0,005$ *** $p < 0,0005$

Рисунок 2. Динамика массы тела (а) и окружности талии (б) на фоне 24 недель терапии ирбесартаном

к $17,5 \pm 14,0$ мм рт. ст. соответственно), так и при 24-часовом амбулаторном мониторинге АД (ДАД $9,4 \pm 8,5$ мм рт. ст. к $8,8 \pm 8,5$ мм рт. ст.; САД $14,7 \pm 14,7$ мм рт. ст. к $12,6 \pm 13,1$ мм рт. ст. соответственно). По данным суточного мониторинга АД (СМАД), частота контроля АД была 40,5% (45/111) для ирбесартана и 33,9% (39/115) для эналаприла, а процент ответчиков составил 71,2% (79/111) и 71,3% (82/115) соответственно. Общая частота побочных эффектов (40,0% при терапии ирбесартаном, 51,2%

при терапии эналаприлом) статистически не различалась, но частота побочных эффектов, связанных с гипотензивной терапией, была значимо выше в группе эналаприла (24,6%) против 9,2% в группе ирбесартана ($p = 0,026$), прежде всего вследствие высокой частоты кашля (8,1% против 0,9%). Таким образом, по данным СМАД, ирбесартан 150-300 мг/сут. был так же эффективен в снижении АД и достижения контроля АД, как и эналаприл 10-20 мг/сут. Ирбесартан лучше переносился, чем эналаприл в отношении числа побочных эффектов.

Помимо антигипертензивного действия, ирбесартан обладает и рядом дополнительных положительных эффектов, обусловленных блокадой РААС, что является крайне важным при лечении АГ и метаболического синдрома. Длительное лечение ирбесартаном предотвращало развитие метаболического синдрома: не только значимо снижало АД, но и предотвращало развитие ожирения и гиперинсулинемии на животной модели метаболического синдрома (12).

Кроме того, ирбесартан продемонстрировал высокую органопротективную активность. В исследовании итальянских ученых (13) при монотерапии ирбесартаном в дозе 300 мг отмечалась регрессия гипертрофии левого желудочка, оцениваемой эхокардиографически, 24,7% против 13,0% при монотерапии амлодипином в дозе 10 мг ($p < 0,0001$).

В крупном, длительном многоцентровом рандомизированном исследовании PRIME (PProgram for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluations) было доказано нефропротективное действие ирбесартана при АГ и СД 2 типа, а также благоприятное действие на общую смертность и сердечно-сосудистые события. PRIME состояла из двух исследований: IRMA 2 и IDNT. В исследовании IRMA 2 (Irbesartan MicroAlbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) оценивался эффект ирбесартана и контрольной группы (плацебо в дополнение к другим неисклеченным антигипертензивным средствам) на предотвращение или замедление

прогрессирования явной (клинически выраженной) нефропатии у гипертоников с СД 2 типа, микроальбуминурией и нормальной функцией почек. В исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) сравнивался профилактический эффект ирбесартана, антагониста кальциевых каналов амлодипина и контрольной группы (плацебо в дополнение к другим неисклеченным антигипертензивным средствам) на прогрессирование нефропатии, общую смертность и сердечно-сосудистые события у пациентов с гипертензией и СД 2 типа и установленным поражением почек (14). До программы PRIME не было крупных, длительных сравнительных исследований по применению различных антигипертензивных классов препаратов у пациентов с АГ и СД 2 типа с нефропатией.

IRMA 2 продемонстрировало 70% снижение риска прогрессирования микроальбуминурии в явную диабетическую нефропатию при лечении ирбесартаном в дозе 300 мг в сравнении с контрольной группой (плацебо в дополнение к другим неисклеченным антигипертензивным препаратам). Кроме того, регрессия в нормоальбуминурию в группе ирбесартана встречалась значительно чаще, чем в контрольной группе. Эти результаты не зависели от влияния ирбесартана на системное АД. Ирбесартан показал себя безопасным и хорошо переносимым препаратом, с меньшей частотой серьезных побочных эффектов, более редким прекращением приема препарата вследствие побочных эффектов и меньшей частотой нефатальных сердечно-сосудистых событий (15).

IDNT продемонстрировало достоверное 23% снижение риска повышения креатинина, развития терминальной стадии ХПН или смерти в пользу ирбесартана при сравнении с амлодипином ($p = 0,006$) и 20% снижение риска в сравнении с группой контроля (плацебо в дополнение к другим антигипертензивным препаратам). Эти результаты не зависели от эффекта ирбесартана на системное АД. Снижение АД в группе ирбесартана и амлодипина было сопоставимым

(достигнутое среднее АД в группах составило 140/77 мм рт. ст. и 141/77 мм рт. ст. соответственно). Значимых различий по риску сердечно-сосудистых событий в трех группах не было. Таким образом, кардиопротективный эффект ирбесартана был сопоставим с другими широко используемыми антигипертензивными препаратами, включая амлодипин, диуретики и β -блокаторы. Ирбесартан также был безопасен и хорошо переносился, с более низкой частотой серьезных побочных явлений, чем в группе контроля или амлодипина.

На основании результатов IRMA 2 было рассчитано, что лечение 10 пациентов с АГ и СД 2 типа и микроальбуминурией ирбесартаном 300 мг на протяжении 2 лет предохранит 1 пациента от развития явной диабетической нефропатии в течение 2 лет.

На основании результатов IDNT лечение 15 гипертензивных пациентов с СД 2 типа и протеинурией (≥ 900 мг/сут.) ирбесартаном на протяжении 3 лет предохранит 1 пациента от развития первичной конечной точки (удвоения креатинина сыворотки, терминальной ХПН или смерти от всех причин) в течение 3 лет.

Влияние ирбесартана на абсолютный сердечно-сосудистый риск оценивалось в многоцентровом, проспективном, наблюдательном исследовании, включавшем 1974 пациента с впервые выявленной эссенциальной АГ или АГ, не контролируемой монотерапией антигипертензивными препаратами, и с умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (16). Ирбесартан в качестве монотерапии в дозе 150-300 мг или в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг оказался эффективным в снижении абсолютного сердечно-сосудистого риска, что было достигнуто за счет значительного снижения АД и хорошего профиля безопасности биохимических параметров. Наблюдалась отличная толерантность с низкой частотой побочных эффектов. Клиническое наблюдение велось в течение 6 месяцев. Оценивался абсолютный сердечно-сосудистый риск, изме-

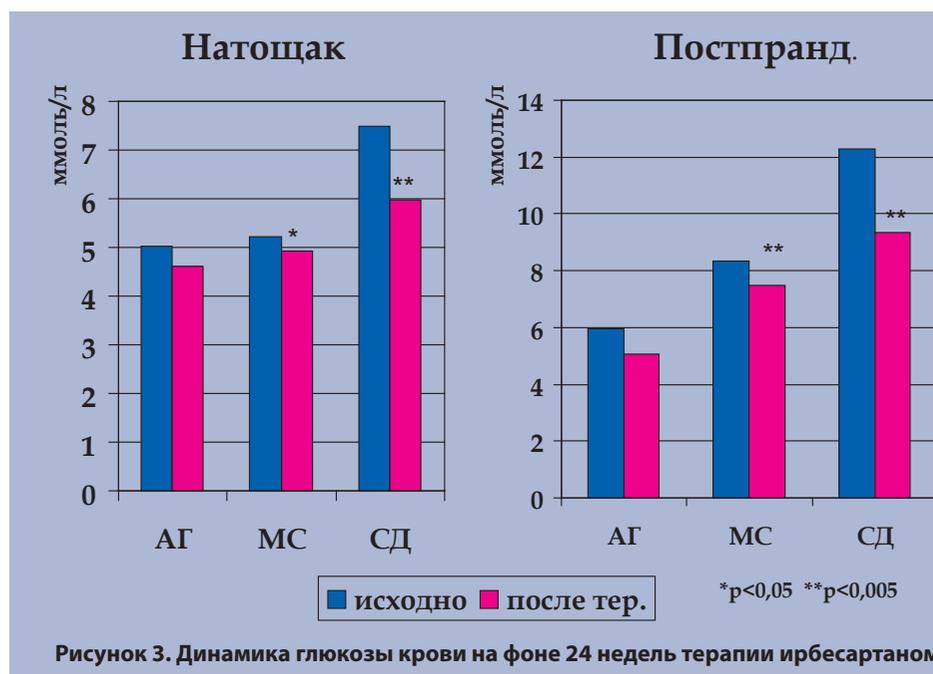


Рисунок 3. Динамика глюкозы крови на фоне 24 недель терапии ирбесартаном

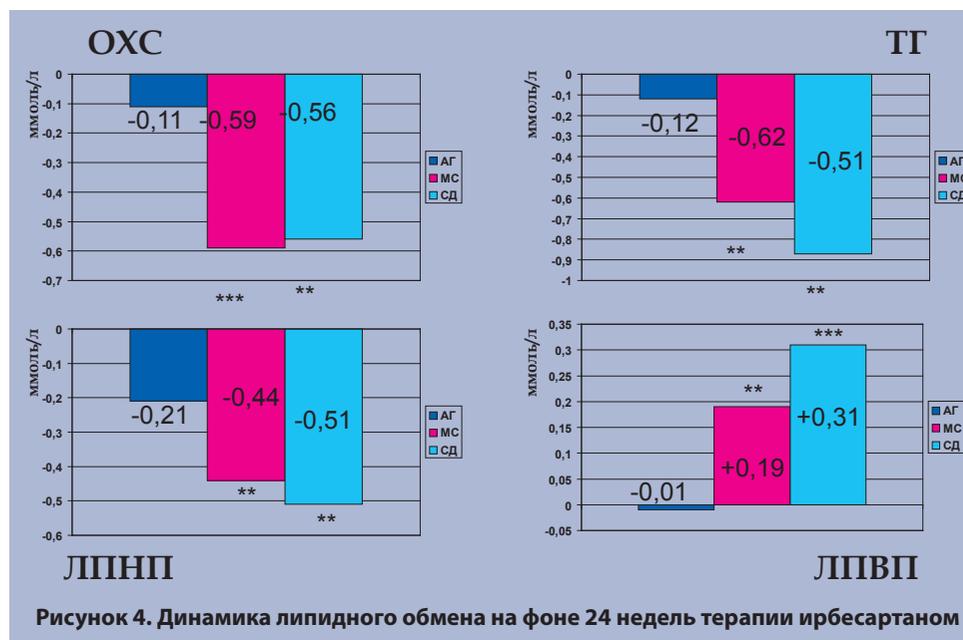


Рисунок 4. Динамика липидного обмена на фоне 24 недель терапии ирбесартаном

рившийся как качественно, так и количественно (группа низкого, умеренного, высокого и очень высокого риска согласно рекомендациям ВОЗ/Международного общества гипертензии). Терапия ирбесартаном приводила к значимому ($p = 0,0001$) снижению САД и ДАД. Количественный абсолютный сердечно-сосудистый риск снизился на 29,8% ($p < 0,0001$). Доля пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском снизилась с 1,52% до



Рисунок 5. Динамика чувствительности к инсулину на фоне 24 недель терапии ирбесартаном

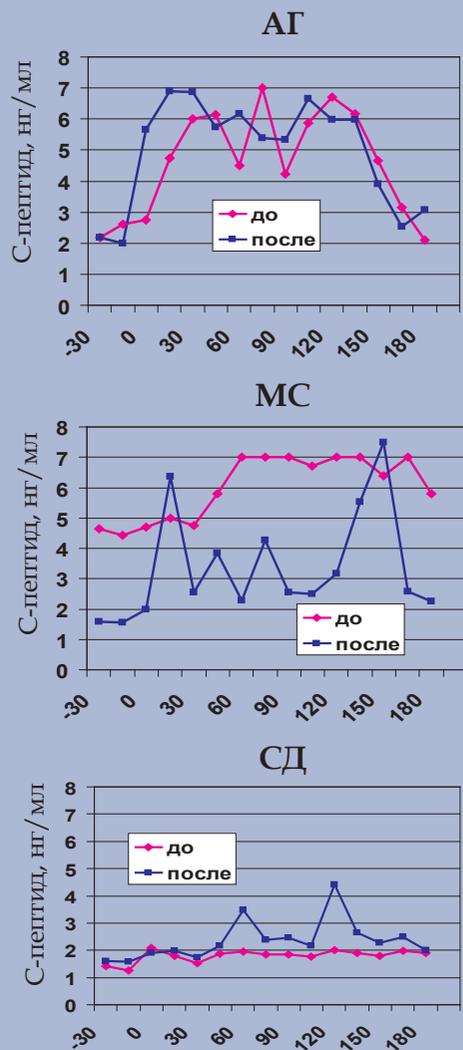


Рисунок 6. Влияние терапии ирбесартаном на секрецию инсулина

0,51%, а доля пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском с 92,77% до 88,32%. Последние пациенты перешли в группу умеренного риска. В результате группа умеренного риска увеличилась с 5,71% до 11,17%. Частота побочных реакций была очень низка и составила лишь 2,2% пациентов. Таким образом, ирбесартан продемонстрировал способность высоко достоверно снижать сердечно-сосудистый риск.

В отделе системных гипертензий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова изучали влияние блокатора рецепторов к ангиотензину II ирбесартана на АД, чувствительность тканей к инсулину, показатели углеводного и липид-

ного обмена, состояние перфузии головного мозга у пациентов с АГ без метаболических нарушений, с МС и СД типа 2. В исследование было включено 20 пациентов с АГ без метаболических нарушений, 20 пациентов с АГ и МС, 20 пациентов с АГ в сочетании с СД типа 2. Пациентам была назначена терапия ирбесартаном в дозе 150-300 мг в сутки однократно.

Исходно и через 24 недели терапии у пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальный осмотр, измерение АД, измерение массы тела, окружности талии. Проводили биохимическое исследование венозной крови (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ). Для оценки толерантности к глюкозе использовался стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе с определением уровней глюкозы, эндогенного инсулина и С-пептида. Исходно и через 24 недели терапии пациентам проводилась также внутривенный инсулин-модифицированный тест толерантности к глюкозе, по результатам которого рассчитывался индекс инсулинорезистентности (ИР) по минимальной модели N. Bergman.

Состояние перфузии головного мозга оценивали методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием в качестве радиофармпрепарата (РФП) гексаметиленпропиленаминоксим (НМРАО), меченого *in vitro* изотопом технеция ^{99m}Tc (Церетек, Nycomed-Amersham, Дания).

Результаты нашего исследования подтвердили высокую антигипертензивную эффективность ирбесартана. В качестве монотерапии ирбесартан привел к достижению целевых уровней АД у 80% больных с АГ, у 70% больных с АГ и МС и у 50% больных АГ и СД типа 2 (рисунок 1).

Отмечалось достоверное снижение массы тела у больных с МС и больных СД типа 2. При этом показатель абдоминального типа ожирения (окружность талии) снижался значимо во всех 3 группах. Очевидно, что масса тела снижалась за счет уменьшения висцерального жира,

который посредством биологически активных веществ, вырабатываемых в его адипоцитах, принимает участие в метаболизме углеводов, липидов и влияет на чувствительность к инсулину (рисунок 2).

Наиболее интересными оказались выявленные в данной работе метаболические эффекты ирбесартана. Показатели глюкозы натощак и постпрандиальный уровень глюкозы, а также ОХС, ХС ЛПНП и ТГ снижались достоверно у больных с МС и СД (рисунки 3, 4). Причем, снижение было тем очевиднее, чем выше были исходные их показатели. В этих же группах пациентов значимо повышался уровень ХС ЛПВП.

Гиперинсулинемия (ГИ) исходно выявлялась у пациентов с АГ без метаболических нарушений и у пациентов с МС, тогда как показатели инсулина у больных СД типа 2 были ниже нормальных значений, что подчеркивает необратимые изменения (истощение) бета-клеток поджелудочной железы при СД. Снижение чувствительности к инсулину отмечалось не только у больных с МС и СД, но и у 60% больных с АГ без ожирения и явных метаболических нарушений. Этому факту есть подтверждение в литературных источниках, в которых было установлено, что у части больных с эссенциальной АГ выявляется ГИ и ИР. Действительно, АГ за счет повышения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), может нарушить доставку глюкозы к периферическим тканям и, таким образом, снизить ее утилизацию и привести к инсулинорезистентности. Терапия ирбесартаном оказала позитивное влияние на показатели инсулина, чувствительности к инсулину, а также фазы секреции инсулина во всех трех исследуемых группах пациентов. Однако это влияние качественно различалось в каждой из групп.

На фоне терапии ирбесартаном существенно уменьшилась ГИ у больных АГ без метаболических нарушений и у больных АГ с МС, в то время как исходно сниженный постпрандиальный уровень инсулина у больных СД типа 2 значимо

повысился. Показатель чувствительности к инсулину более значительно повысился у больных с МС, что подтверждает обратимость изменений у этой категории больных (рисунок 5).

Наиболее интересными представляются результаты динамики фаз секреции инсулина в каждой из 3 групп пациентов. У больных АГ без метаболических нарушений 1-я фаза секреции инсулина была достаточно выраженной, однако отмечалась задержка во времени ее появления. Терапия ирбесартаном привела к возвращению в нормальные временные параметры 1-й фазы секреции инсулина у больных этой группы.

У больных с МС также отмечалось нарушение 1-й фазы секреции инсулина, пик которой был слабо выражен. На фоне терапии ирбесартаном произошло восстановление достаточного пика секреции инсулина.

В группе больных СД типа 2 были нарушены обе фазы секреции инсулина. Терапия ирбесартаном не повлияла на 1-ю фазу, однако значительно улучшилась 2-я фаза секреции инсулина (повысилась его секреция), за счет чего, вероятно, отмечалось значимое снижение уровня глюкозы в крови у этих пациентов (рисунок 6).

Результаты представленного исследования показали, что ирбесартан обладает дополнительными

свойствами, позволяющими позитивно влиять на метаболические процессы, не зависящими от антигипертензивного действия. Вероятно, с одной стороны ирбесартан способен повышать чувствительность к инсулину, с другой – повышать секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Первое, возможно, обусловлено частичным взаимодействием с PPAR γ -рецепторами висцеральной жировой ткани, что приводит к повышению секреции адипонектина адипоцитами. Недостаточная секреция адипонектина вызывает снижение чувствительности к инсулину. Повышение содержания адипонектина, в свою очередь, приводит к уменьшению секреции резистина и фактора некроза опухоли альфа, повышению активности транспортеров глюкозы и липопротеинлипазы. Все эти процессы снижают поступление в кровь свободных жирных кислот и таким образом способствуют повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, что было получено у больных с МС в представленной работе.

Повышение секреции инсулина на фоне приема ирбесартана, которое убедительно было продемонстрировано в нашем исследовании у больных СД типа 2, вероятно, обусловлено его способностью улучшать ионный обмен и микроцирку-

ляцию островков Лангерганса поджелудочной железы.

Кроме того, в нашей работе было выявлено значимое улучшение микроциркуляции в головном мозге у всех больных на фоне приема ирбесартана. Вероятно, это также обусловлено несколькими причинами. С одной стороны, ирбесартан повышает содержание тканевого активатора плазминогена и обладает противовоспалительным, антиоксидантным и антипролиферативным действиями, что улучшает реологические свойства крови. С другой стороны, повышение чувствительности к инсулину и, как следствие, снижение гипергликемии и гиперлипидемии приводит к уменьшению оксидативного стресса и снижению агрегации тромбоцитов, что в свою очередь препятствует тромбообразованию. Кроме того, снижение ИР улучшает функцию эндотелия сосудов и NO-зависимую вазодилатацию.

Таким образом, из результатов нашего исследования совершенно очевидно, что ирбесартан является идеальным препаратом для лечения АГ, в том числе у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, который наряду с хорошей антигипертензивной эффективностью обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами и органопротективными свойствами. 

Литература

1. Insulin resistans, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study / H. E. Resnick (et al.) // *Diabetes Care*. 2003; 26: 861-867.
2. Urata H., Healey B., Stewart R.W., Bumpus F.M., Husain A. Angiotensin II-Forming Pathways in Normal and Failing Human Hearts // *Circ Res*. 1990; 66: 883-90.
3. Wiemer G., Scholkens B.A., Wagner A., Heitsch H., Lins W. The possible role of angiotensin II subtype AT₂ receptors in endothelial cells and isolated ischaemic rat hearts.
4. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
5. Grassi G., Seravalle G., Dell'Oro R., Trevano F.Q., Bombelli M., Scopelliti F., Facchini A., Mancia G. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study // *J Hypertens*. 2003; 21: 1761-1769.
6. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high risk of cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. 2004; 363: 2022-2031.
7. Schupp M., Jürgen J., Clasen R. et al. Angiotensin Type 1 Receptor Blockers Induce Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activity // *Circulation*. 2004; 109:2054-2057.
8. Neutel J.M., Smith D.H.G., Reilly P.A. The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension // *Int J Clin Pract*. 1999; 53(3): 1-4.
9. Mimran A., Ruilope L., Kerwin L. et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension // *J Hum Hypertens*. 1998; 12: 203-208.
10. Laroche P., Flack J.M., Marbury T.C. et al. Effects and tolerability of irbesartan versus enalapril in patients with severe hypertension: Irbesartan Multicenter Investigators // *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1613-1615.
11. Coca A., Calvo C., Garcia-Puig J., Gil-Extremera B., Aguilera M.T., Martin-Hidalgo A., Marin R. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorization Ambulatoria Precision Arterial APROVEL). *Clin Ther*. 2002 Jan; 24(1): 126-38.
12. Ortlepp J.R., Breuer J., Eitner F., Kluge K., Kluge R., Floege J., Hollweg G., Hanrath P., Joost H.G. Inhibition of the renin-angiotensin system ameliorates genetically determined hyperinsulinemia // *Eur J Pharmacol*. 2002 Feb 1; 436 (1-2): 145-50.
13. Gaudio C., Ferri F.M., Giovannini M., Panarale G., Puddu P.E., Vittore A., Fera M.S., Vizza C.D., Fedele F. Comparative effects of irbesartan versus amlodipine on left ventricular mass index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 2003 Nov; 42(5): 622-8.
14. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2001; 345: 851-60.
15. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 870-8.
16. Coca A., Ruilope L.M., Calvo C., de la Sierra A., Aranda P., Luque M., Marin-Iranzo R. Investigadores del estudio VERICA III *Rev Clin Esp*. 2003 Apr; 203(4): 183-8.

В.Б. МЫЧКА,
К.П. ИВАНОВ,
Ю.В. ЖЕРНАКОВА,
И.Е. ЧАЗОВА

Отдел системных
гипертензий НИИ
клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова;
Российский
Кардиологический
научно-производственный
комплекс
Росмедтехнологий

Роль бисопролола в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа

Большое число исследований с использованием широкого спектра антигипертензивных средств продемонстрировало, что эффективный контроль уровня артериального давления (АД) значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (1). В то же время число больных, не только получающих антигипертензивное лечение, но и адекватно контролирующихся АД, крайне невелико – около 20% (2).

В настоящее время, согласно рекомендациям Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) 2007 года, препаратами выбора для лечения АГ являются диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА). Результаты множества многоцентровых исследований показали, что препараты этих групп в равной мере обладают способностью снижать уровень АД, предотвращать поражение органов-мишеней, снижать сердечно-сосудистый риск и любой из них может применяться в качестве стартовой терапии. Однако в отдельных клинических ситуациях несомненно, что тот или иной класс препаратов или даже отдельные их представители имеют предпочтение для лечения АГ.

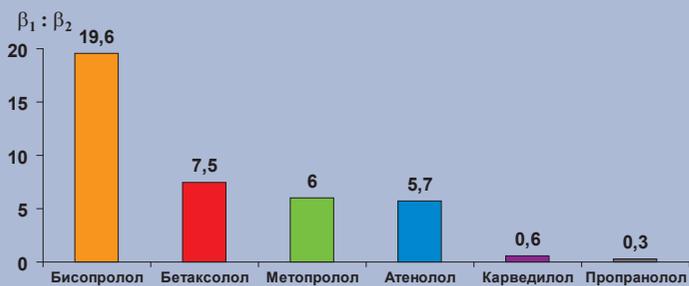
НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ β -БЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ АГ ПРИ СД 2 ТИПА

Повышенная смертность больных СД связана с тремя основными факторами риска: АГ, гипергликемией и гиперлипидемией. Важную роль в патогенезе АГ при СД 2 типа играет повышение активности симпатической нервной системы (СНС), которая вызвана гиперинсулинемией и гиперлептинемией. И инсулин, и лептин, действуя на уровне гипоталамических ядер, вызывают активацию ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых, висцеральных) и повышение концентрации катехоламинов в плазме (3). Участие в патогенезе АГ при СД 2 типа повышенной активности СНС диктует необходимость применения β -блокаторов в лечении АГ у больных СД 2 типа. Тем более, что у больных СД 2 типа и АГ гораздо ранее формируется гипертрофия миокарда левого желудочка, которая является важным фактором риска внезапной смерти вследствие асистолии и развития тяжелых нарушений ритма сердца. Нарушения ритма сердца у больных СД 2 типа встречаются в 37,7%. β -блокаторы в таком случае могут служить средством не только антиаритмической терапии, но и профилактики развития нарушений ритма сердца и асистолии.

АГ может быть как следствием, так и причиной развития СД 2 типа. Длительное течение АГ вследствие хронического снижения кровотока и повышения общего сосудистого сопротивления приводит к сниже-

нию чувствительности периферических тканей к инсулину и последующему развитию СД 2 типа. Таким образом, гипотензивная терапия с достижением целевого уровня АД является не только симптоматической, но и патогенетической терапией СД 2 типа. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2008 года, у больных СД необходимо снижать АД до 130/80 мм рт. ст. Эффективность лечения АГ у больных СД 2 типа была подтверждена данными исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В исследовании UKPDS тщательный контроль АД приводил к снижению частоты осложнений СД на 24%, смертности от осложнений СД на 32%, риска развития мозгового инсульта на 44%, риска развития диабетической микроангиопатии на 37%, прогрессирования диабетической ретинопатии на 34% и ослабления остроты зрения на 47%.

На протяжении длительного времени применение β -блокаторов у больных СД 2 типа было ограничено и даже противопоказано. Связано это с неблагоприятным влиянием неселективных β -блокаторов на углеводный и липидный обмен. Многие селективные β -блокаторы, применяемые ранее, утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. Такие β -блокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к ги-


Рисунок 1. Кардиоселективность современных β -блокаторов

перглюкемической коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозят высвобождение инсулина. Неблагоприятно влияя на липидный обмен, неселективные β -блокаторы приводят к повышенной атерогенности.

За последние годы для устранения побочных эффектов фармакологии создали ряд β -блокаторов с высокой селективностью, способных блокировать в достаточных терапевтических дозах только β_1 -адренорецепторы.

Одним из таких современных высокоселективных препаратов является бисопролол, у которого соотношение β_2 к β_1 активности составляет 1 : 75 (рисунок 1), в связи с чем он без опасения может быть рекомендован для лечения АГ у больных СД 2 типа.

Бисопролол относится к липо-гидрофильным (амфифильным) β -блокаторам, т.е. растворяется как в жирах, так и в воде. Липофильность бисопролола и определяет его кардиопротективное действие. Благодаря пролонгирован-


Рисунок 2. Динамика суточного мониторингирования артериального давления в дневные часы на фоне 16 недель терапии препаратом Конкор (n = 30)

Рисунок 3. Динамика суточного мониторингирования артериального давления в ночные часы на фоне 16 недель терапии препаратом Конкор (n = 30)

NYCOMED

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

1 таблетка в день для лечения АГ, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печёночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции у пациентов с АГ^{1,2}

Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН



1. Зартем Ф.Л. Клиническая эффективность и влияние β -адреноблокаторов на коэргическую функцию у больных артериальной гипертензией // Кардиология, 2004. 2. Ко О.Т., Нават Р.В., Coffey C.S. et al. β -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002, 288: 351-3.

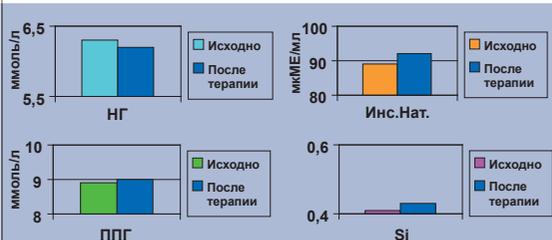


Рисунок 4. Влияние 12-недельной терапии препаратом Конкор на показатели углеводного обмена (n = 30)

ному действию бисопролола, его можно назначать один раз в день, что значительно повышает комплаентность больных. Результаты исследования суточного АД-мониторирования у больных АГ до и после приема бисопролола показали, что уровень САД и ДАД достоверно снижался, при этом не менялся суточный профиль АД (рисунки 2, 3). Это очень важный факт, поскольку известно, что пики утреннего АД способствуют развитию таких осложнений АГ, как ОИМ и инсульт.

Бисопролол относится к препаратам, которые предотвращают утренние подъемы АД и таким образом предупреждают развитие сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что действие его сохраняется 24 часа и даже более. Было доказано, что бисопролол обладает выраженным дозозависимым эффектом и по мере увеличения дозы от 5 до 10 мг и далее до 20 мг наступает выраженное снижение САД и ДАД. С течением времени гипотензивный эффект нарастает, а максимальный гипотензивный эффект наступает к 12 неделе ле-

чения. Бисопролол отличается от многих других гипотензивных препаратов хорошей переносимостью.

В открытом исследовании, в котором участвовали 2000 пациентов, принимавших бисопролол, было показано, что у 96,5% пациентов не было головокружений, 94,7% не чувствовали утомляемости, в 99% случаев не ощущалось похолодания в конечностях, у 99,6% больных не нарушалась потенция. Переносимость была оценена как хорошая в 99,3% случаев (7).

Бисопролол не оказывает негативного влияния на углеводный обмен, что продемонстрировано результатами целого ряда исследований. В одном из них здоровые добровольцы получали перорально разные β -блокаторы и плацебо за 3 часа до инъекции инсулина. Гликемический ответ на введение инсулина был аналогичен у лиц, получавших 10 мг бисопролола, и у лиц, получавших плацебо. Также не было отмечено пролонгирования гипогликемических состояний, сходного с группой плацебо, что подтверждает высокую β_1 -селективность бисопролола.

В двойном слепом перекрестном исследовании 20 пациентов с АГ и СД 2 типа получали бисопролол в дозе 10 мг в сутки и плацебо в течение 2 недель. В группе лиц, получавших бисопролол, отмечалось достоверное снижение уровня САД, ДАД и частоты сердечных сокращений, в отличие от лиц, получавших плацебо. Не было получено достоверной разницы в уровне глюкозы плазмы,

гликированного гемоглобина и глюкозурии в обеих группах. Не было выявлено ни одного случая гипогликемии. Содержание холестерина и триглицеридов оставалось на прежнем уровне в обеих группах. Терапия бисопрололом одинаково эффективна у молодых и пожилых пациентов. Доказательством этому служит исследование, в котором участвовало 1200 больных АГ (рисунок 4). Было показано, что среди пациентов до 60 лет хороший гипотензивный эффект был достигнут у 95% больных (ДАД менее 95 мм рт.ст.), а среди лиц более старшего возраста эта цифра составила 90%.

Влияние бисопролола на уровень АД у пожилых пациентов было изучено еще в одном рандомизированном исследовании (11). Препарат применялся в дозе 10 мг в сутки и сравнивался с атенололом в дозе 100 мг в сутки. Результаты исследования показали, что на фоне приема бисопролола уровень АД (и систолического, и диастолического) был значительно меньше, чем на фоне терапии атенололом. В одном из исследований изучали влияние бисопролола на показатели углеводного обмена у пожилых пациентов, которые предрасположены к нарушению углеводного обмена. По результатам глюкозотолерантного теста бисопролол не оказывал существенного влияния на уровни глюкозы и инсулина. Сходные результаты были получены и у лиц молодого и среднего возраста. Результаты этих и многих других исследований с уверенностью позволяют сделать вывод, что бисопролол безопасен для лечения АГ у больных СД 2 типа любого возраста.

Одним из негативных эффектов, которые возникают при лечении неселективными и даже некоторыми селективными β -блокаторами, является бронхообструкция, что может ограничивать их применение. В перекрестном исследовании у 12 пациентов с бронхиальной астмой, которым попеременно назначали плацебо, бисопролол в дозе 10 и 20 мг в сутки и атенолол в дозе 100 мг в сутки проводилось

К применению у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена можно и необходимо рекомендовать только высокоселективные β -блокаторы. Одним из таких препаратов в настоящее время является бисопролол, поскольку убедительно доказано большим количеством исследований его метаболически нейтральное действие в максимальных терапевтических дозах и способность значительно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Результаты нашего исследования подтвердили высокую селективность бисопролола.

исходно и через 2 часа после назначения препарата исследование функции внешнего дыхания. Не было зафиксировано ни одного случая бронхообструкции на фоне приема бисопролола.

Таким образом, по данным международных исследований и нашего собственного опыта, бисопролол является высокоэффективным метаболически нейтральным гипотензивным препаратом, который успешно может применяться у больных разных возрастных групп, с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена и даже при СД 2 типа и бронхообструктивных заболеваниях.

Результаты исследования UK-PDS показали, что селективные β-блокаторы и иАПФ были одинаково эффективны как в отношении снижения уровня АД, так и в отношении снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, снижения смертности от осложнений СД, препятствуя развитию сердечной недостаточности и прогрессированию ретинопатии (6). Таким образом, высокоселективные β-блокаторы способствуют снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Результаты целого ряда в том числе и наших собственных исследований с бисопрололом доказали не только метаболическую нейтральность, но и достоверный позитивный эффект на липидный обмен в виде достоверного снижения уровня триглицеридов и тенденцию к улучшению показателей глюкозотолерантного теста (ГТТ) и снижению инсулинорезистентности (ИР) (12).

При изучении влияния бисопролола на чувствительность тканей к инсулину у здоровых добровольцев не было выявлено значимого влияния на этот показатель. В двойном слепом исследовании на параллельных группах больных, страдающих АГ, проводилось сравнительное изучение эффектов бисопролола в дозе 5 мг и каптоприла 25 мг на чувствительность тканей к инсулину (10). Результаты исследования не показали зна-

чимых изменений и достоверной разницы показателей глюкозы натощак и инсулина в обеих группах.

Бисопролол в достаточных терапевтических дозах не оказывает влияния на уровень общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и триглицеридов даже при долгосрочном лечении, как показали более чем 5-летние наблюдения за больными АГ.

Сравнительное исследование по изучению периферического кровотока у здоровых добровольцев на фоне лечения атенололом и бисопрололом показало достоверную разницу в обеих группах (15). Атенолол в дозе 100 мг вызывал значительное снижение эpineфрин-индуцируемой вазодилатации, тогда как бисопролол не изменял этот показатель. А у больных, страдающих АГ, бисопролол в дозе 10 мг не вызывал значимого изменения диаметра, величины кровотока и сосудистой сопротивляемости в сонной и плечевой артерии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ β-БЛОКАТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИБС ПРИ СД 2 ТИПА

Основной причиной смерти почти 50% больных СД 2 типа является инфаркт миокарда (ИМ). Характерной его особенностью при СД 2 типа является частое развитие атипичных форм: безболевого и синкопальной, что затрудняет его своевременную диагностику и значительно ухудшает прогноз.

Результаты многочисленных исследований по изучению применения высокоселективных β-блокаторов как вторичной профилактики повторных ИМ и постинфарктной стенокардии показали снижение смертности на 25% и на 29% снижение случаев повторных ИМ. Причем у больных СД 2 типа отмечалось почти в 3 раза большее снижение смертности по сравнению с больными без диабета (37% и 13% соответственно) в результате приема селективных β-блокаторов (12).

Достоверное снижение смертности среди перенесших ИМ больных СД отмечалось в исследова-

нии ISIS-1 (The First International Study of Infarct Survival), MIAMI (13) (The Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) и The Goteborg Metoprolol Trial (14). В исследовании The Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP) терапия β-блокаторами сопровождалась достоверным снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, в первую очередь – у лиц, перенесших ИМ (12).

Сравнительное изучение эффектов пропранолола и бисопролола у пациентов, перенесших ОИМ, показало повышение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня АД и частоты сердечных сокращений, улучшение параметров ишемии, сходное в обеих группах. Однако, в отличие от пропранолола, бисопролол не оказывал влияния на уровень глюкозы и триглицеридов.

Всем пациентам, страдающим СД 2 типа и перенесшим ОИМ или нестабильную стенокардию, показано назначение селективных β-блокаторов как стандартное средство вторичной профилактики ИБС.

ПРИМЕНЕНИЕ β-БЛОКАТОРОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА

У больных СД 2 типа, особенно страдающих АГ и ожирением, наряду с концентрической, развивается и эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, что может приводить к диабетической кардиопатии и застойной сердечной недостаточности (СН). Эффективность β-блокаторов при СН одинакова как у пациентов страдающих СД, так и без него.

Ранее предполагалось, что наличие вазодилатирующего действия некоторых β-блокаторов, таких как карведилол, обуславливает их высокую эффективность при лечении СН. Назначение бисопролола больным СН III-IV ФК (NYHA) по данным исследования CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) приводила к снижению общей смертности и внезапной смерти,



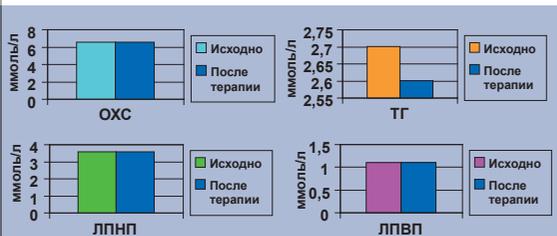


Рисунок 5. Влияние 12-недельной терапии препаратом Конкор на показатели липидного обмена (n = 30)

хотя бисопролол и не обладает дополнительным вазодилатирующим эффектом (16).

Нельзя забывать, что в основе патогенеза сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа лежит гипергликемия. И главной целью терапии СД является достижение хорошего гликемического контроля, что подтверждено результатами UKPDS (17). Своевременное и адекватное лечение гипергликемии способствовало снижению риска развития микроангиопатий на 25%, но не макроангиопатий. Это же исследование продемонстрировало и необходимость строгого контроля уровня АД, в результате чего снижались риск развития не только микро-, но и макроангиопатий. Таким образом, тщательный контроль АД не менее важен, чем гликемический контроль.

Учитывая неблагоприятные метаболические эффекты неселективных β -блокаторов или селективных, но способных утрачивать свою селективность в адекватных терапевтических дозах, рекомендовать к применению у больных СД 2 типа можно и необходимо только высокоселективные β -блокаторы, одним из таких препаратов явля-

ется бисопролол, поскольку убедительно доказано большим количеством исследований его метаболически нейтральное действие в максимальных терапевтических дозах и способность значительно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, улучшать качество жизни, что и позволяет успешно его применять у больных СД 2 типа.

Наш собственный опыт применения бисопролола у больных с МС подтверждает его эффективность и безопасность для применения у этой категории пациентов. В цели нашего исследования входило оценить гипотензивный эффект монотерапии бисопрололом, его влияние на показатели углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентность и состояние перфузии головного мозга у больных с АГ 1 ст. и метаболическим синдромом (МС). В исследовании приняло участие 30 пациентов с АГ 1 ст. и признаками МС. Исследование перфузии головного мозга проводилось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). Все пациенты принимали бисопролол в дозе 5-10 мг/сут. В результате монотерапии бисопрололом не отмечалось динамики как углеводного, так и липидного обмена, достоверно значимых по сравнению с исходными данными (рисунок 5). Также не отмечено динамики массы тела и антропометрических показателей.

Монотерапия бисопрололом привела к достоверному снижению среднего максимального и минимального систолического и диастолического АД в ночное

время и максимального систолического АД в дневное время суток. И если по САД и ДАД большинство пациентов относились к non-dipper (недостаточно снижалось АД в ночное время), то на фоне терапии бисопрололом суточный индекс стал соответствовать dipper (степень ночного снижения стала соответствовать норме). По данным ЭКГ не было отмечено нарушения проводимости и резкого снижения частоты сердечных сокращений. Результаты исследования перфузии головного мозга до начала приема бисопролола выявили дефект накопления. Через 12 недель терапии бисопрололом наблюдалось уменьшение дефекта перфузии, но достоверности не получено (рисунок 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из групп препаратов первой линии для лечения АГ у больных высокого сердечно-сосудистого риска является группа β -блокаторов, причем их применение у данной категории больных патогенетически обосновано. Учитывая неблагоприятные метаболические эффекты неселективных β -блокаторов или селективных, но способных утрачивать свою селективность в адекватных терапевтических дозах, рекомендовать к применению у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена можно и необходимо только высокоселективные β -блокаторы. Одним из таких препаратов в настоящее время является бисопролол, поскольку убедительно доказано большим количеством исследований его метаболически нейтральное действие в максимальных терапевтических дозах и способность значительно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Результаты нашего исследования подтвердили высокую селективность бисопролола. В нашем исследовании терапия бисопрололом не оказала значимого влияния на показатели липид-транспортной системы, что вполне согласуется с литературными данными об отсут-

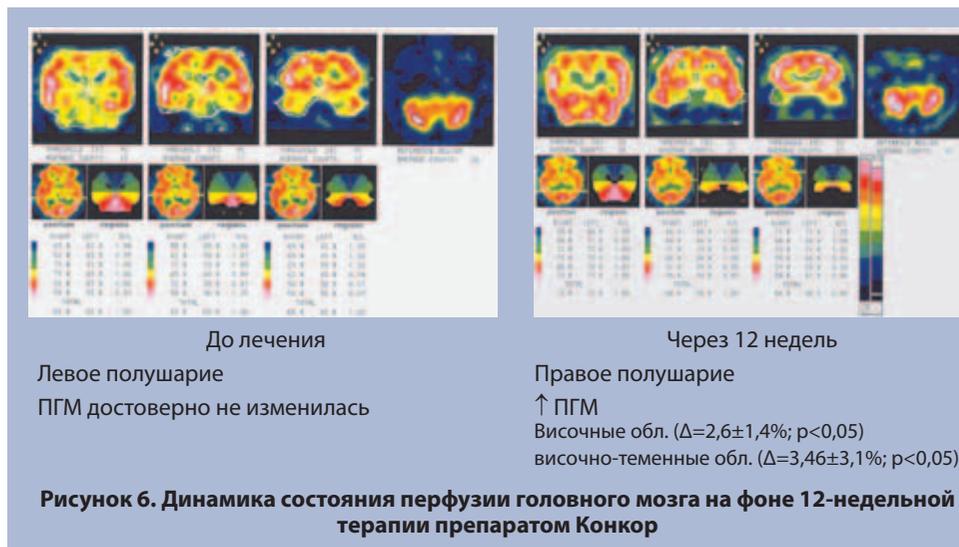
Сравнительное изучение эффектов пропранолола и бисопролола у пациентов, перенесших ОИМ, показало повышение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня АД и частоты сердечных сокращений, улучшение параметров ишемии, сходное в обеих группах. Однако, в отличие от пропранолола, бисопролол не оказывал влияния на уровень глюкозы и триглицеридов. Всем пациентам, страдающим СД 2 типа и перенесшим ОИМ или нестабильную стенокардию, показано назначение селективных β -блокаторов как стандартное средство вторичной профилактики ИБС.

ствии негативного влияния его на липидный обмен (18).

Показатели углеводного обмена также в среднем достоверно не изменились. Известные нам литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния бисопролола на углеводный обмен (19). Уровень инсулина и показатель чувствительности тканей к инсулину достоверно не менялись к окончанию нашего исследования, что не противоречит сообщениям литературы об отсутствии негативного влияния бисопролола на чувствительность к инсулину (20).

Лечение АГ у больных с МС бисопрололом привело к хорошему и мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД. Эффективно снизилась частота сердечных сокращений. При этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе ЭКГ.

На фоне терапии бисопрололом не было выявлено достоверного изменения состояния перфузии головного мозга по сравнению с исходным состоянием. Противоречивые литературные данные,



свидетельствующие о снижении мозговой перфузии, получены в результате короткого курса лечения β -блокаторами. Вероятно, снижение перфузии мозга происходит вследствие уменьшения сердечного выброса, к которому приводит терапия β -блокаторами. А дальнейшее ее восстановление или даже улучшение, возможно, обусловлено снижением периферического сосудистого сопротивления на фоне более длительной

терапии β -блокаторами и снижением системного АД.

Метаболически нейтральное действие бисопролола позволяет рекомендовать его применение у больных с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена. А отсутствие негативного влияния на состояние перфузии головного мозга определяет безопасность применения бисопролола у больных с высоким риском развития мозговых инсультов. **ECD**

Литература

- Jonsson B., Hansson L., Stalhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension // *J. Intern. Med.* 2003; Vol. 253: 472-480.
- Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии. Кардиологический вестник. Бюллетень Российского кардиологического научно-производственного комплекса. Consilium Medicum. 2007; №2.
- Amos A., McCarty D., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med.* 1997; 14 (suppl 5): S 1-85.
- Haffner S., Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N Engl J Med.* 1998; 339: 229-234.
- Pickup J.C., Crook M.A. Is Type II diabetes mellitus a disease of innate immune system? *Diabetologia.* 1998; 41: 1241-1248.
- Elliot W.J., Weir D.R., Black H.R. Cost-effectiveness of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1277-1283.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: UKPDS 38 // *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 // *Br Med J* 1998; 317: 713-9.
- Haneda T., Ido A., Fijikane T. et al. Effect of bisoprolol, a β_1 -selective β -blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension. *Jpn J Geriatr* 1998; 35: 33-8.
- Heinemann L., Heise T., Ampudia J. et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity // *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 595-600.
- Dominguez L.J., Barbagallo M., Jacober S.J. et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1349-55.
- Frithz G. Influence on plasma-insulin and blood-glucose by treatment with bisoprolol in hypertensive, non-diabetic patients // *J Clin Basic Cardiol* 2001, 4: 229-230.
- Fogari R., Zoppi A., Corradi L. et al. β -blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 534-9.
- Asmar R.G., Kerihuel J.C., Girerd X.J., Safar M.E. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamic hypertension // *Am J Cardiol* 1991; 68: 61-4.
- Vulpis V., Antonacci A., Prandi P. et al. The effects of bisoprolol and atenolol on glucose metabolism in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 1991; 82: 189-93.
- Jonas M., Reicher-Reiss H., Royko V. et al. Usefulness of β -blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273-1277.
- The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial // *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
- Keck M. Einfluß einer selektiven vs nicht-selektiven Betarezeptorblockade auf das Stoffwechselverhalten bei Ausdauer- bzw. Symptomlimitierter Belastung von Patienten mit stabiler Belastungskoronarinsuffizienz und Diabetes mellitus Typ Iia. *Herz/Kreislauf* 1995; 27: 256.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomized trial // *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- Haneda T., Ido A., Fijikane T. et al. Effect of bisoprolol, a β_1 -selective β -blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension. *Jpn J Geriatr* 1998; 35: 33-8.
- Dominguez L.J., Barbagallo M., Jacober S.J. et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension // *Am J Hypertens* 1997; 10: 1349-55.

В.Б. МЫЧКА,
Н.В. БЛИНОВА,
В.В. ГОРНОСТАЕВ,
В.Б. СЕРГИЕНКО,
Д.М. АТАУЛЛАХАНОВА,
В.П. МАСЕНКО,
И.Е. ЧАЗОВА

Медикаментозное лечение ожирения у больных метаболическим синдромом

В последние годы в большинстве стран мира распространенность ожирения среди населения неуклонно растет. Наша страна не исключение: по данным Эндокринологического диспансера департамента здравоохранения г. Москвы, количество лиц, страдающих ожирением, за последние 10 лет увеличилось среди взрослого населения на 51%, среди подростков – на 75% и на 66% среди детей.

Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области, который ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), нарушением углеводного, липидного обмена, артериальной гипертензией (АГ) и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью. Все эти нарушения патогенетически взаимосвязаны и объединены в понятие метаболический синдром (МС). Установлено, что наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа (6) и АГ (9), а сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него (4).

Первостепенной и патогенетически обоснованной задачей терапии больных с МС являются меры, направленные на лечение ожирения и нормализацию метаболических нарушений. Немедикаментозные мероприятия направлены на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных

привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, т.е. на формирование так называемого здорового образа жизни. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени.

В ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес. Существуют показания к их назначению, а именно:

- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²;
- или ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2 типа).

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального действия, периферического действия и различного действия (гормон роста, андрогены).

Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, было снято с производства из-за побочных эффектов, зачастую приводящих к гибели больных, наиболее тяжелым из которых являлось возникновение тяжелой легочной гипертензии. Эти эффек-

ты возникали, как правило, вследствие системного действия данных лекарственных средств.

История создания и внедрения в лечебную практику «аноректиков» – препаратов для уменьшения аппетита – драматична (7). Первым препаратом, предложенным для снижения веса, был хорошо известный всем амфетамин. Это было в 1938 году. Но вскоре стали известны неблагоприятные побочные эффекты при его назначении – выраженное стимулирующее действие на ЦНС, а также синдром отмены, возникающий при прекращении его приема. В настоящее время амфетамин для лечения ожирения не применяется.

Следующая «черная полоса» истории применения аноректиков связана с эпидемией первичной легочной гипертензии (ПЛГ), разразившейся в середине 1960-х годов в Швейцарии, Германии и Австрии. Она возникла после распространения аминорекса фумората. ПЛГ относится к наиболее тяжелым сердечно-сосудистым заболеваниям. К счастью, эта патология встречается очень редко – в среднем в 1-2 случаях на миллион населения, но при назначении некоторых аноректиков частота ее увеличивается многократно. Так, в работах группы американских пульмонологов было показано, что частота развития ПЛГ при применении аминорекса возрастает приблизительно в 30 раз.

В 1980-90-х годах препаратами выбора для лечения ожирения были фенфлюрамины, препараты, влияющие на обмен серотонина,

а также фентермин, обладающий стимулирующим воздействием на симпатическую нервную систему. Популярностью так же пользовалась комбинация фентермина и фенфлюрамина – так называемый препарат фен-фен. Эти лекарственные средства привлекали своей высокой эффективностью и хорошей, по сравнению с предшественниками, переносимостью. Но, к сожалению, стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему, а также токсическое влияние высоких концентраций серотонина приводило к дисфункции и повреждению сосудистого эндотелия, в первую очередь легких, что сопровождалось повышением сосудистого тонуса и развитием легочной гипертензии. Фенфлюрамины, кроме того, в ряде случаев приводили к возникновению патологии клапанного аппарата сердца (10). В ряде исследований также было показано, что фенфлюрамины могут повышать системное давление и увеличивать частоту

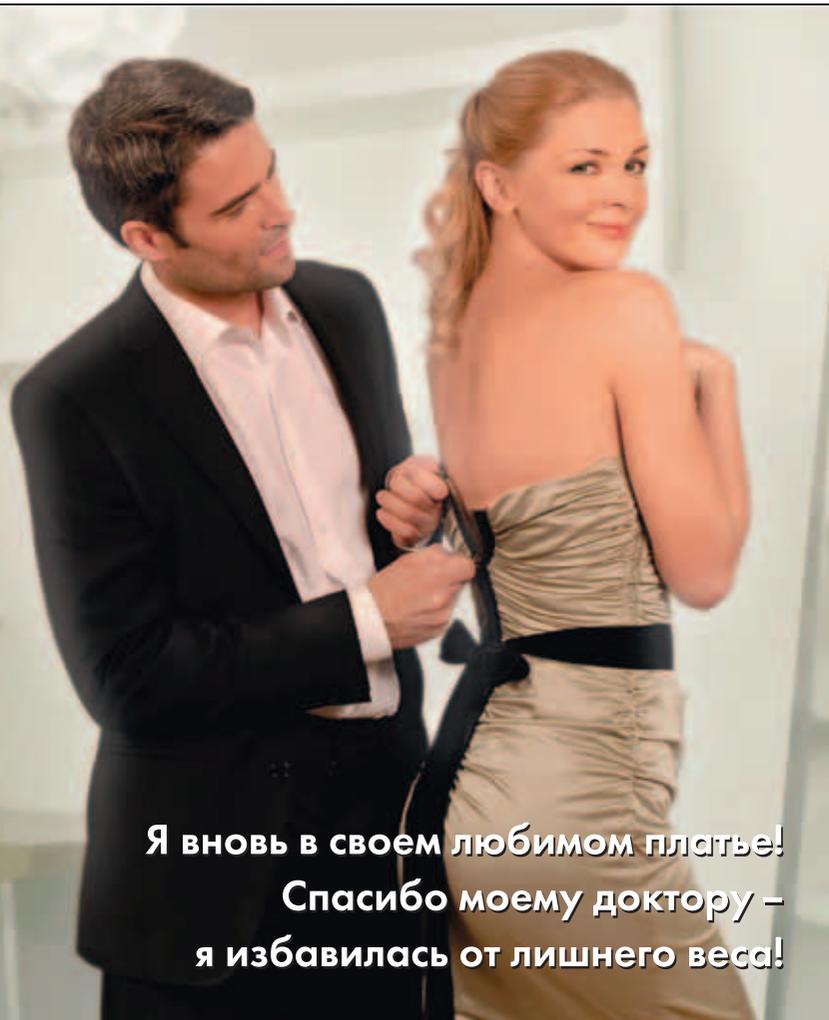
сердечных сокращений (ЧСС), что является неблагоприятным моментом у пациентов с АГ (2). Частота развития легочной гипертензии при назначении фенфлюраминов была значительно ниже, чем при использовании аминорекса и, как правило, побочные эффекты при назначении этих препаратов развивались после 6 месяцев постоянного применения. Но обеспокоенная медицинская общественность обратилась к контролирующим органам с просьбой запретить продажу этих лекарств, и с 1997 года в ряде стран их распространение запрещено, а в других срок применения ограничен 3-6 месяцами.

Предыдущие неудачи и желание иметь как можно более безопасный и эффективный препарат заставили ученых идти другим путем – создать препарат не центрального, а местного действия. Усилия фармацевтов были направлены на создание лекарства, действие которого носило бы локальный характер. Та-

ким препаратом является Ксеникал (орлистат 120 мг) – лекарственное средство для лечения ожирения с несистемным эффектом.

В 2009 г. во втором пересмотре рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению МС эксперты предложили использовать два лекарственных препарата для лечения ожирения. Это препарат периферического действия – орлистат – и препарат центрального действия – сибутрамин.

Сибутрамин отличается от своих предшественников фенфлюраминов тем, что в меньшей степени влияет на дофаминовый обмен и не влияет на холинергические процессы. Прием сибутрамина приводит к быстрому наступлению чувства насыщения и снижению аппетита. Однако уже первые исследования показали, что применение сибутрамина у лиц, не страдающих АГ, может сопровождаться повышением АД на 3-4 мм рт. ст. и повышением ЧСС. Это его свойство повышать АД



Ксеникал

Специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз

- Оригинальный швейцарский препарат для эффективного снижения и контроля массы тела^{1,2}
- Улучшает контроль АД, показатели липидного и углеводного обмена, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений вдвое^{3,4}
- Замедляет развитие и прогрессирование СД 2 типа у лиц с ожирением⁵, уменьшает потребность в пероральных сахароснижающих препаратах³
- Ксеникал – единственный препарат с доказанной безопасностью непрерывного применения в течение 4 лет⁵
- Более 10 лет успешного применения Ксеникала в России
- Опыт применения более чем у 35 млн пациентов во всем мире⁶



ВРЕМЯ ХУДЕТЬ!

Горячая линия

8 495 788 55 66

(Москва, звонок бесплатный)

8 800 200 55 66

(Россия, звонок бесплатный)

www.slim.ru

Пер. уд. П № 014903/01 от 18.05.2009



ЗАО «Рош-Москва»
 Официальный дистрибьютор
 «Ф. Хоффманн - Ла Рош Лтд.» (Швейцария)
 Россия, 107031, Москва
 Трубинская площадь, дом 2
 Бизнес-центр «Неглинная Плата»
 Тел.: +7 (495) 229-29-99
 Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

1. Obesity Reviews 2004; 5:51-68
2. Drugs 2006; 66(12):1625-1656
3. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1):21-27
4. Curr Med Res Opin 2004; 20(9):1393-1401
5. Diabetes Care 2004; 27(1):155-161
6. Press-release F. Hoffmann - La Roche Ltd

**Я вновь в своем любимом платье!
 Спасибо моему доктору –
 я избавилась от лишнего веса!**

и ЧСС ограничивало применение сибутрамина у пациентов с АГ, МС и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В 2009 году закончилось рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), в которое было включено более 10000 пациентов с избыточной массой тела и ожирением, с СД или коронарной болезнью сердца в анамнезе, поражением периферических артерий или инсультом, а также с другими факторами сердечно-сосудистого риска. Исследование было предназначено для оценки безопасности длительного приема сибутрамина у данной категории больных.

При анализе первичных конечных точек этого исследования (случаи инфаркта миокарда, инсульта, реанимации при остановке сердца или смерти) выявилось, что этот показатель был 11,4% в группе пациентов, получавших сибутрамин, и 10% в группе плацебо. Таким образом, риск сердечно-сосудистых осложнений был достоверно выше у пациентов, принимающих сибутрамин ($p = 0,023$) (5).

Полученные в исследовании SCOUT данные имеют большое клиническое значение, так как у пациентов с избыточной массой тела и ожирением имеется изначально высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, в свете новых данных использование сибутрамина для лечения ожирения у больных с МС противопоказано. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) завершило анализ безопасности лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин. Европейский комитет по лекарственным препаратам (CHMP) пришел к заключению, что риск при использовании данных препаратов превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского Союза.

С 21 января 2010 г. сибутрамин

запрещен к применению у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, что было объявлено Управлением контроля качества пищевых продуктов и лекарств (FDA). Опираясь на новые данные исследования SCOUT, комитет FDA обязал внести в инструкцию по применению препарата новые дополнительные противопоказания.

В России лекарственный препарат сибутрамин зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: Меридиа (Abbott, Германия), Редуксин (ООО «Озон», Россия), Голдлайн (Ranbaxy, Индия), Слимия (Torrent, Индия), Линдакса (Zentiva, Чехия).

Таким образом, у врачей всего мира в арсенале остается единственный безопасный препарат для лечения ожирения у больных МС – орлистат.

Ксеникал (орлистат 120 мг) – это препарат периферического действия, который тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что около 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты. После отмены орлистата активность липаз быстро восстанавливается. Орлистат не действует на другие ферменты ЖКТ, не влияет на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов. Препарат оказывает собственный дополнительный гиполипидемический эффект, поскольку, подавляя липазы ЖКТ, он снижает количество свободных жирных кислот в кишечнике и тем самым уменьшает растворимость и всасывание холестерина. Как было показано в ряде исследований, орлистат уменьшает уровень холестерина в большей степени, чем этого можно было ожидать

только из-за уменьшения массы тела на фоне его применения.

Ксеникал используется для лечения ожирения уже более 11 лет, за это время было проведено более 100 клинических исследований, результаты которых позволили не только оценить эффективность и безопасность препарата для лечения ожирения по степени снижения массы тела, но также оценить его влияние на кардиометаболические факторы риска.

У пациентов, получавших орлистат в сочетании с гипокалорийной диетой, снижение массы тела составляло 4,7-10,3 кг, в то время как пациенты, получавшие плацебо, теряли от 0,9 до 6,4 кг ($p < 0,05$). Снижения массы тела на $\geq 5\%$ от первоначальной достигли 45,7-65,7% больных на орлистате и 22,6-43,6% на плацебо. Потери массы тела на $\geq 10\%$ смогли достичь на фоне приема орлистата 26,2-38,9% и на плацебо – 11,3-24,8% больных. Уменьшение окружности талии (маркер накопления висцерального жира) составило 4,8-6,0 см у принимавших орлистат по сравнению с 1,9-4,1 см у получавших плацебо ($p < 0,05$) (8).

Были проведены многочисленные исследования по оценке эффективности терапии орлистатом у пациентов с МС. Так, по данным этих исследований было выявлено, что терапия Ксеникалом приводила к достоверно большему снижению уровня общего холестерина и фракции ХС ЛПНП по сравнению с группой плацебо. Также во всех сравнительных исследованиях было отмечено достоверное снижение АД (8).

В США проводилось исследование влияния препарата Ксеникал на массу тела и состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа, принимавших препараты сульфаниламочевинины. Результаты этого исследования показали, что орлистат достоверно снижает массу тела у больных СД и ожирением (3). На фоне терапии орлистатом заметно падал уровень гликемии натощак и снижалась концентрация гликированного гемоглобина. Одним

из наиболее важных результатов этого исследования явилось то, что у больных, принимавших орлистат, снижалась потребность в препаратах сульфаниламочевинины для компенсации СД.

Кроме того, анализ данных этого исследования показал, что среди пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе на фоне приема орлистата в течение 2 лет не было выявлено ни одного нового случая СД 2 типа, в то время как в группе плацебо СД 2 типа развивался в 1,5% случаев. Нарушение толерантности к глюкозе определялось с течением времени в группе плацебо в 2 раза больше, чем в группе орлистата.

Результаты проспективного, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования XENDOS с участием 3304 тучных пациентов подтвердили эффективность и безопасность длительной терапии (непрерывно в течение 4 лет) препаратом Ксеникал у больных ожирением. К концу четвертого года терапии уровень ХС ЛПНП снизился на 12,8%, а в группе плацебо – на 5,1%. Систолическое АД у пациентов, принимавших орлистат, снизилось в среднем на 4,9 мм рт. ст. и диастолическое на 2,6 мм рт. ст., что было достоверно выше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (3,4 мм рт. ст. и 1,9 мм рт. ст. соответственно). Риск развития СД 2 типа уменьшился на 37% в группе орлистата по сравнению с группой плацебо (11).

Способность орлистата частично блокировать всасывание жиров пищи послужила основанием для проведения исследования по изучению влияния его длительного применения на концентрацию жирорастворимых витаминов. Его результаты показали, что прием препарата в течение 2 лет сопровождался незначительным изменением концентрации жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и в среднем их уровень сохранялся в пределах нормальных значений. Кроме того, было установлено, что снижение концентрации витами-

нов наблюдалось лишь в первый месяц лечения, в дальнейшем она сохранялась неизменной до конца исследования. Ни у одного из пациентов в исследовании не наблюдалось симптомов гиповитаминоза.

Лабораторных и клинических признаков нарушений кальциевого обмена на фоне длительного применения орлистата (Ксеникал) также не наблюдалось. В нескольких работах было показано, что усиления остеокласт-остеобластной активности или снижения костной массы при длительном назначении орлистата не было. На основании этих наблюдений был сделан вывод, что орлистат не оказывает влияния на обменные процессы в костной ткани.

Терапия Ксеникалом, как показал ряд исследований, не приводит к увеличению риска образования камней в желчевыводящих путях. Эти нежелательные явления встречались лишь в 1% случаев как в группе орлистата, так и в группе плацебо. В ряде других исследований было установлено, что препарат не вызывал клинически значимых нарушений физиологических процессов в ЖКТ.

Клинические исследования препарата Ксеникал выполнены на огромном контингенте больных, более 30000 человек участвовали в этих исследованиях, среди них были пациенты с СД 2 типа, с нарушенной толерантностью к глюкозе и с другими множественными факторами сердечно-сосудистого риска. В связи с этим можно с уверенностью говорить, что в настоящее время данное лекарственное средство является наиболее широко и тщательно изученным препаратом для лечения ожирения.

Положительный опыт применения Ксеникала в Отделе системных гипертензий НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ у больных МС еще раз подтвердил его высокую эффективность и безопасность для лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (1). Целью дан-

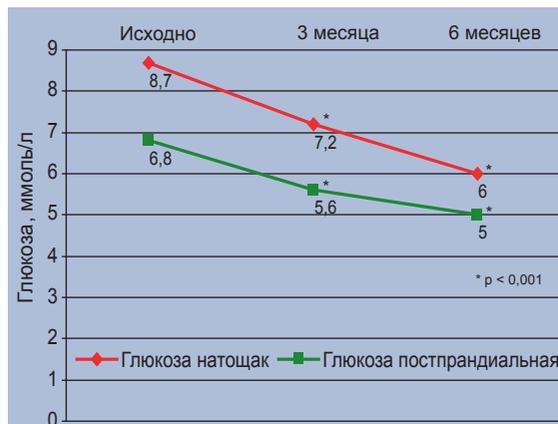


Рисунок 1. Динамика показателей углеводного обмена на фоне 24-недельной терапии препаратом Ксеникал

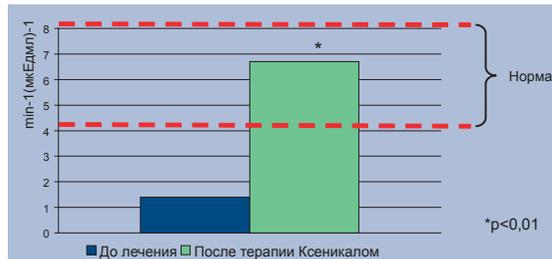


Рисунок 2. Динамика чувствительности тканей к инсулину (Si) на фоне терапии препаратом Ксеникал

ного исследования было изучение влияния снижения массы тела на фоне терапии орлистатом на показатели углеводного и липидного обмена, ИР, суточный профиль АД, гипертрофию миокарда левого желудочка и состояние перфузии головного мозга у пациентов с МС. В исследовании принимали участие 30 пациентов возрасте $39,9 \pm 8,6$ года с МС, средняя масса тела составила $116,5 \pm 5,7$ кг. Всем пациентам назначали Ксеникал в дозе 120 мг 3 раза в день во время приема пищи, давали рекомендации по умеренной гипокалорийной диете с ограничением употребления жиров.

В результате приема препарата Ксеникал на протяжении 24 недель удалось достичь значительного снижения массы тела, в среднем на 16 кг, или более чем на 14%, причем это снижение сопровождалось и

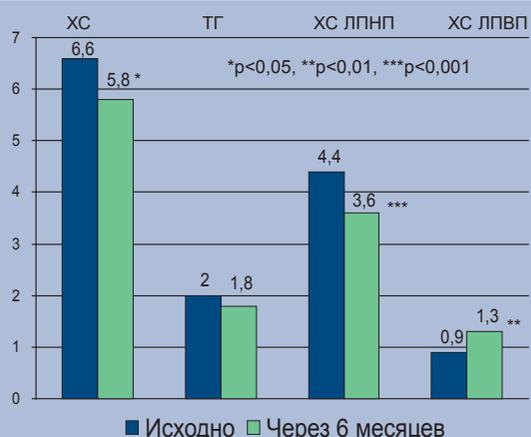


Рисунок 3. Динамика показателей липидного обмена на фоне 24-недельной терапии препаратом Ксеникал

уменьшением выраженности висцерального ожирения. Снижение массы тела на фоне терапии Ксени-

калом приводило к достоверному снижению ИР, улучшению показателей углеводного и липидного обмена. Уровень глюкозы плазмы натощак достоверно снизился на 26% и постпрандиальный уровень – на 29% (рисунок 1).

Также отмечалось уменьшение гиперинсулиемии – исходно повышенные базальные уровни инсулина и С-пептида снизились на 54% и 32% соответственно и постпрандиальные их уровни – на 38% и 7% соответственно. На фоне приема препарата Ксеникал отмечалось достоверное повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, что продемонстрировали результаты инсулин-модифицированного теста толерантности к глюкозе (Минимальная модель N. Bergman) (рисунок 2).

Исходно нарушенные показатели липидного обмена на фоне приема Ксеникала значительно улучшились. Достоверно снизился уровень общего XС на 12%, XС ЛПНП на 17,6%, повысился уровень XС ЛПВП на 22%, и отмечалась тенденция к снижению триглицеридов (рисунок 3).

На фоне снижения массы тела, повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения показателей углеводного и липидного обмена достоверно снизилось АД (и систолическое, и диастолическое) как в дневное, так и в ночное время суток, и улучшился суточный профиль АД (рисунок 4). Снижение АД в результате уменьшения массы тела может быть опосредованно снижением повышенной активации СНС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти эффекты, вероятно, обусловлены уменьшением количества СЖК, повышением чувствительности тканей к инсулину на фоне снижения массы тела.

Через 24 недели терапии препаратом Ксеникал пациентов с МС и признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) она достоверно уменьшилась на фоне снижения массы тела, АД и благоприятных метаболических эффектов (см. таблицу).

Уменьшение ГМЛЖ на фоне приема Ксеникала, вероятно, обусловлено снижением массы тела, улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину, следствием чего является снижение гиперинсулиемии, которая, вероятно, может играть значительную роль в формировании ГМЛЖ. Кроме того, снижение АД также могло оказать благотворное влияние на структурно-функциональное состояние миокарда.

Исходно сниженная перфузия головного мозга у пациентов с МС достоверно улучшилась на фоне снижения массы тела, АД, ИР и улучшения показателей углеводного и липидного обмена (рисунок 5).

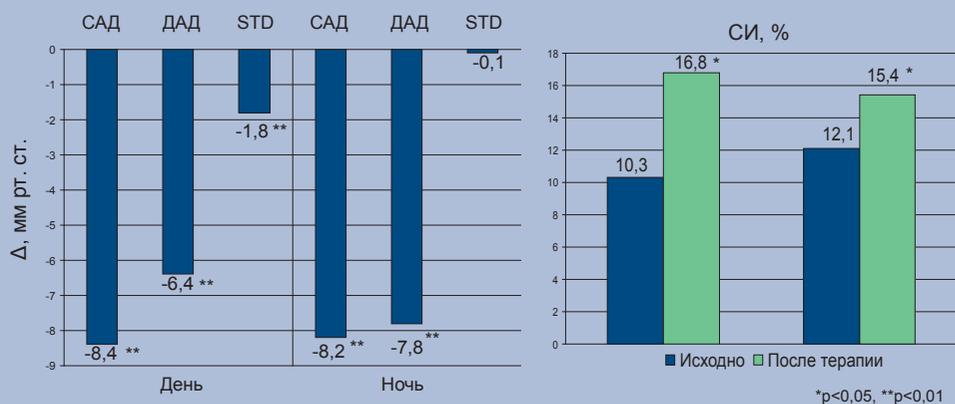


Рисунок 4. Динамика средних показателей суточного мониторинга АД на фоне 24-недельной терапии препаратом Ксеникал

Таблица. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии Ксеникалом

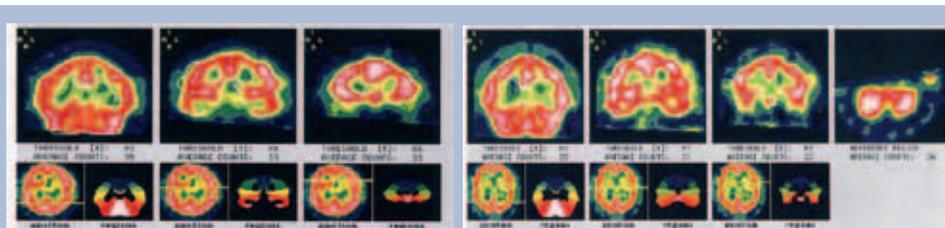
Показатели	Исходно	Через 24 недели	Δ (%)	p
ТМЖП, см	1,13 ± 0,04	1 ± 0,03	-11,1	< 0,001
ТЗСЛЖ, см	1,13 ± 0,03	1 ± 0,02	-11,1	< 0,001
КДР, см	5,3 ± 0,1	5,1 ± 0,1	-3,7	< 0,05
ИММЛЖ, г/см ²	128 ± 7	105 ± 4,3	-17,9	< 0,001
ОТС	0,43 ± 0,01	0,39 ± 0,01	-9,3	< 0,001
Е/А	0,93 ± 0,04	1,17 ± 0,04	25,8	< 0,001
Тип ремоделирования (1/2/3/4)	8/7/6/0	2/5/11/3	-	-

Примечание: 1 – концентрическая гипертрофия миокарда, 2 – эксцентрическая гипертрофия миокарда, 3 – норма, 4 – концентрическое ремоделирование; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, Е/А – отношение пиковых скоростей митрального потока (раннего к позднему).

Такой выраженный позитивный эффект на состояние перфузии головного мозга, скорее всего, можно связать с уменьшением ИР, улучшением углеводного и липидного обмена, которое, вероятно, привело к улучшению гемостаза и реологии крови и вызвало улучшение кровообращения не только в крупных, но и в сосудах микроциркуляторного русла. Кроме того, уменьшение ИР, возможно, привело к улучшению эндотелиальной функции и повышению эндотелий-зависимой вазодилатации.

Из нежелательных явлений у пациентов наблюдалась только стеаторея, которая, как известно, возникает лишь при превышении приема жиров с пищей более 30%. Стеаторея являлась своеобразным «индикатором» излишнего потребления жиров, и это помогало пациентам самостоятельно корректировать диету.

Высокая периферическая селективность препарата Ксеникал, отсутствие системного действия и серьезных побочных эффектов, значимое снижение массы тела, которое сопровождается снижением АД и значительным улучшением липидного и углеводного обмена, являющимися серьезными факторами сердечно-сосудистого риска, дает основание рекомендовать Ксеникал для применения в кардиологической практике. В виду того, что данный препарат положительно влияет на все проявления МС (рисунок 6), нивелируя их, Ксеникал может также успешно применяться для профилактики развития МС у здоровых лиц с избыточной массой тела. 


Исходно
Через 24 недели

	Исходно	Через 24 недели
Затылочно-теменные	↓↓↓↓	↓↓↓
Теменные	↓↓↓↓	↓↓
Височные	↓↓↓	↓
Височно-теменные	↓↓↓↓	↓↓
Лобно-теменные	↓↓↓	↓↓↓
М/А	15	12

Рисунок 5. Динамика перфузии головного мозга у пациентов с МС на фоне снижения массы тела на 16 кг (14%) при 24-недельном приеме препарата Ксеникал



Рисунок 6. Орлистат влияет на все проявления метаболического синдрома

Литература

1. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Атаулланова Д.М., Двоскина И.М., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Влияние снижения массы тела на фоне терапии орлистатом на множественные факторы сердечно-сосудистого риска // *Терапевтический архив*. 2005; Т 77, №3: 55-60.
2. Guy-Grand B. The clinical uses of dexfenfluramine in the management of obesity. *Rev Contemp Pharmacother* 1991; V 2, № 2: 115-128.
3. Hollander P., Elbein S., Hirsch I. et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-1294.
4. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpussalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
5. Maggioni A.P. SCOUT trial reports on the safety profile of sibutramine in patients with cardiovascular diseases. *Phys Sportsmed*. 2009 Oct; 37(3): 95-7.
6. Resnick H.E., Hones K., Ruotolo G., Jain A.K., Henderson J., Lu W., Howard B.V. Insulin resistants, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-867. OS
7. Silverstone T. Appetite suppressants. *Drugs* 1992 V 43, №6: 820-836.
8. Hennes S., Perry C. Orlistat. A review of its use in the management of obesity. *Drugs* 2006; 66(12): 1625-1656.
9. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., D Agostino R.B., Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-1010. OS
10. Weissman N., Tighe J., Gottdiener J., Gwynne J. et al. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999 Dec; V 34, №7: 2088-2095.
11. Torgerson J. et al. XENICAL in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-61.

Т.В. ПАВЛОВА,
Д.В. ДУПЛЯКОВ
Самарский областной
клинический
кардиологический
диспансер

Нерешенные вопросы применения клопидогрела при обострении ишемической болезни сердца

Антитромбоцитарные препараты широко применяются в современной кардиологии и кардиохирургии. Их эффективность первоначально была доказана в отношении ацетилсалициловой кислоты (АСК).

К моменту появления клопидогрела было установлено, что АСК снижает риск развития инсульта, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти примерно на 22%. Это явилось основанием рекомендовать ее прием для вторичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и с середины 1990-х годов АСК входит практически во все рекомендации по профилактике и лечению клинических проявлений атеротромбоза в качестве обязательного препарата.

Клопидогрел – неактивное пролекарство из группы тиенопиридинов. Механизм его действия связан с селективной блокадой АДФ-опосредованной агрегации тромбоцитов. При приеме *per os* препарат быстро всасывается и превращается в печени в активный метаболит – SR 26334, который необратимо модифицирует АДФ-рецептор P2Y12 и уменьшает число АДФ-связывающих мест на мембране тромбоцита. Период полужизни метаболита SR 26334 составляет 8 часов. Быстрота наступления эффекта зависит от длительности приема препарата и его дозы. Однократный прием 300 мг препарата *per os* позволяет достичь максимального эффекта через 2

часа, стабильный уровень блокады АДФ-рецепторов P2Y12 сохраняется на протяжении 48 часов. На фоне приема суточной дозы в 75 мг максимальный эффект достигается через 4-7 суток. После отмены препарата функция тромбоцитов полностью восстанавливается примерно через неделю, после полной смены популяции тромбоцитов.

Впервые возможность самостоятельного применения клопидогрела в качестве эффективного антитромбоцитарного препарата была доказана в крупномасштабном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), в которое было включено 19185 больных с высоким риском развития атеротромботических эпизодов. При сравнении клопидогрела (75 мг) и АСК (325 мг) было установлено, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, инсульт или страдающих перемежающейся хромотой, клопидогрел характеризуется даже большей эффективностью, чем АСК.

После получения результатов исследования CAPRIE стало очевидным, что появился еще один эффективный антиагрегант для приема *per os* с принципиально иным механизмом действия, что послужило обоснованием для проведения следующего исследования с целью оценки эффективности одновременного назначения аспирина и клопидогрела у больных с показаниями к антитромбоцитарной терапии. Первые доказательства преимуществ комбинации АСК с клопидогрелом против монотера-

пии АСК были получены в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) у 12562 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКС бп ST).

Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии частота смерти, инфаркта и ишемического инсульта была на 20% ниже, чем на фоне монотерапии АСК. Нагрузочная доза клопидогрела в этом исследовании составляла 300 мг, что позволило ускорить действие препарата, при этом различия в сравниваемых группах начинали проявляться уже через два часа после начала терапии и сохранялись на протяжении 12 месяцев наблюдения. Результаты исследования CURE оказались столь убедительными, что явились основанием для включения комбинации АСК и клопидогрела в рекомендации по лечению больных ОКС бп ST.

Статистическая обработка полученных результатов позволила сделать вывод, что назначение клопидогрела у 1000 больных в течение 9 месяцев предотвращает 28 сердечно-сосудистых событий, но ценой развития трех угрожающих жизни кровотечений и трех переливаний крови. Однако анализ больших геморрагических осложнений в исследовании CURE позволил выявить прямую зависимость между частотой геморрагических осложнений и дозой АСК: при превышении дозы в 100 мг/сут. частота геморрагий достоверно возраста-

ла. Следовательно, при длительном приеме комбинации клопидогрела и АСК оптимальная доза последнего не должна превышать 100 мг/сут (в среднем от 75 до 100 мг). Клопидогрел следует назначить вместе с аспирином немедленно после установления диагноза, используя в первый день нагрузочную дозу в 300 мг, а затем по 75 мг ежедневно в течение 9-12 месяцев.

Достоверные преимущества комбинированной антитромбоцитарной терапии были доказаны и для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в под-исследовании CURE-PCI (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events – Percutaneous Coronary Intervention), результаты которого показали снижение частоты как первичных (смерть, инфаркт, реваскуляризация миокарда в течение первых 30 суток), так и вторичных исходов (суммарная частота смерти и инфаркта миокарда за 400 суток наблюдения) в группе больных, получавших комбинацию АСК и клопидогрела.

Широкое использование клопидогрела при ЧКВ началось после опубликования результатов исследования CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study), которое продемонстрировало, что комбинация клопидогрела с АСК безопаснее комбинации тиклопидина с АСК. Кроме того, было показано, что нагрузочная доза клопидогрела в 300 мг хорошо переносится и не увеличивает риска геморрагий.

Преимущества пролонгированной терапии клопидогрелом после ЧКВ, полученные у больных с ОКС, послужили основанием для организации нового крупномасштабного исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation trial), целью которого было изучение эффективности 12-месячной терапии клопидогрелом 75 мг/сут. в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии, включающей АСК у пациентов, перенесших ЧКВ. По результатам исследования CREDO

было установлено снижение риска развития смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 27% на фоне длительного применения клопидогрела у данного контингента больных. Было также установлено, что нагрузочную дозу (300 мг) следует назначать не менее чем за 6 часов перед вмешательством, так как более поздний ее прием не оказывает достоверного влияния на конечные точки. При необходимости проведения ЧКВ ранее 6 часов от начала терапии целесообразно увеличить нагрузочную дозу до 600 мг. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности/безопасности и более высоких нагрузочных доз клопидогрела – 900 мг и 1200 мг.

На основании результатов выше-названных исследований прием комбинации АСК и клопидогрела в течение 12 месяцев стал стандартом лечения у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий (8).

Клопидогрел относится к числу наиболее изученных и до сих пор изучаемых антитромбоцитарных препаратов, и в настоящее время проводится несколько крупномасштабных исследований. Возможно, что их результаты в будущем расширят показания к его применению.

По мере накопления опыта использования клопидогрела было установлено, что, несмотря на его высокую антитромбоцитарную эффективность, у некоторых людей ответ на проводимое лечение может значительно варьировать. Большинство реагирует «стандартно», но есть пациенты как с повышенной, так и с пониженной реакцией. Обычно низкий ответ на терапию преодолевается увеличением дозы. Однако такая тактика не применима к антитромботическим препаратам, так как значительно увеличивает риск развития кровотечений.

Ситуация осложняется тем, что отсутствуют стандартные общепризнанные методы оценки реактивности тромбоцитов и соответствующие пороговые величины их активности, вследствие чего в Ру-

ководстве Европейского общества кардиологов (2007) по лечению ОКС бп ST указано: «Рутинная оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию АСК и/или клопидогрелом не рекомендована (IIb-C)».

Существует точка зрения, что во многих случаях причиной «резистентности» к клопидогрелу является низкая приверженность к лечению (15). Однако истинная устойчивость к антитромбоцитарным агентам, в том числе и к клопидогрелу, безусловно, существует, и поиски ее причин продолжаются. В настоящее время уже ясно, что к ним относятся полиморфизмы генов тех ферментов, под воздействием которых происходит активация клопидогрела в организме человека. В генах, кодирующих изоформы ферментов CYP системы цитохрома P450, которые участвуют в активации клопидогрела, обнаружено несколько функциональных полиморфизмов (3A4/5, 2C19, 2B6 и 1A2). Исследования, проведенные к настоящему времени, показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрел, является CYP2C19. Существуют довольно часто встречающиеся варианты этого гена, кодирующие образование фермента со сниженной или отсутствующей функцией. Полиморфизм, способствующий утрате функции фермента, обозначается как CYP2C19*2 (5, 6).

Установлено, что генетический вариант CYP2C19*2 ассоциируется с уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов и более высокой частотой основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стента (Mega J.L. et al., 2009); является основным детерминантом прогноза у молодых пациентов, получающих лечение клопидогрелом после инфаркта миокарда (18); достоверно ассоциируется с повышенным риском тромбоза стентов коронарных артерий (Sibbing D. et al., 2009).

Абсорбция клопидогрела регулируется аллельным вариантом ABCB1, его метаболическая активаци-



ция – CYP3A и CYP2C19, биологическая активность – P2RY12 и ITGB3. Сердечно-сосудистые исходы были хуже у носителей TT и CT генотипа ABCB1 (18), однако эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Некоторые эксперты считают, что наличие вклада генотипа в снижение реакции тромбоцитов на принимаемый клопидогрел оправдывает внедрение в практику генетических тестов для определения генотипа пациентов. Согласно мнению других, достаточные основания для проведения терапии на основании таких тестов отсутствуют. Следует учитывать, что пока нет никаких убедительных данных о результатах терапии, основанной на установлении генотипа, и для выяснения эффективности лечения, основанного на определении генотипа CYP2C19, требуются рандомизированные проспективные клинические исследования.

Другой причиной недостаточной эффективности клопидогрела может быть его взаимодействие с другими лекарственными препаратами, принимаемыми одновременно.

Так, в ноябре 2000 года на ежегодной конференции Американской Ассоциации Сердца были озвучены результаты исследования, впервые поставившего под сомнение целесообразность одновременного назначения аторвастатина и клопидогрела (9, 10). Согласно полученным результатам, аторвастатин, в отличие от правастатина, снижал анти-тромбоцитарную активность клопидогрела, при этом присутствовал четкий дозозависимый эффект. Ответственными за это признали особенности метаболизма названных выше препаратов: клопидогрел,

как и аторвастатин, метаболизируется с помощью фермента CYP3A4. Чуть позже эта гипотеза получила дальнейшее экспериментальное подтверждение (3, 12).

В связи с особой значимостью препаратов этих групп в современной кардиологии подобные неожиданные результаты получили широкий резонанс в медицинской литературе. В первом клиническом исследовании PRONTO (Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence), где изучалось влияние аторвастатина на анти-тромбоцитарную активность клопидогрела у 100 пациентов, подвергнутых коронарному стентированию, полученные ранее экспериментальные данные не нашли подтверждения (16). При этом около 20% пациентов не достигли адекватного анти-тромбоцитарного эффекта на фоне приема клопидогрела независимо от того, принимали они статины или нет.

Несколько позднее были опубликованы результаты ретроспективного анализа многоцентрового регистра MITRA-PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction) (19) и исследования CREDO (14), которые показали, что анти-тромбоцитарный эффект клопидогрела достоверно не отличался у пациентов, принимавших статины различных групп, а частота неблагоприятных событий в течение одного года для аторвастатина и правастатина оказалась одинаковой. Таким образом, в ходе ретроспективного анализа многоцентровых исследований гипотеза снижения анти-тромбоцитарного действия клопидогрела при одновременном применении аторвастатина не получила поддержки. Более того, вероятность развития

неблагоприятных событий у пациентов с ОКС, получавших одновременно оба препарата, оказалась достоверно ниже.

Следующим этапом дискуссии стала научная сессия Американской Ассоциации Сердца в 2003 году, где были представлены доклады, опровергавшие данные о снижении анти-тромбоцитарного эффекта клопидогрела на фоне приема статинов (11, 13, 17). И наконец, в 2004 году был проведен ретроспективный анализ результатов исследования PROVE IT-TIMI 22 (2), показавший отсутствие различий в частоте неблагоприятных событий (смерти, инфаркта миокарда, инсульта и документированной нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации) в группах стандартной терапии правастатином и интенсивной терапии аторвастатином по истечении двух лет с момента начала исследования.

Таким образом, теоретически можно предположить, что из-за схожего метаболизма липофильные статины могут повлиять на какие-то параметры анти-тромбоцитарной активности клопидогрела, однако имеющиеся на сегодня данные целого ряда проспективных, ретроспективных и экспериментальных исследований позволяют расценивать результат такого взаимодействия как незначительный.

На настоящий момент нет однозначного мнения по поводу эффективности одновременного приема клопидогрела и ингибиторов протонного насоса (ИПН). Сравнительно недавно (ноябрь 2008 г.) появились рекомендации авторитетных медицинских сообществ, в соответствии с которыми практически все больные, использующие двойную анти-тромбоцитарную терапию, должны одновременно получать и ИПН. Однако некоторые из ИПН конкурируют за ферменты CYP и могут препятствовать активации клопидогрела, что сопровождается явным уменьшением пользы от клопидогрела после ОКС. Опубликовано и действует заявление FDA (ноябрь 2009 г.), согласно которому «следует избегать одновременного

Клопидогрел является чрезвычайно востребованным в современной кардиологии препаратом, польза от применения которого на настоящее время доказана большим количеством клинических исследований и не вызывает сомнения. Некоторые аспекты генетически обусловленного метаболизма препарата и его лекарственного взаимодействия с ИПН еще не до конца разрешены, что, однако, не влияет значимо на его анти-тромбоцитарную эффективность.





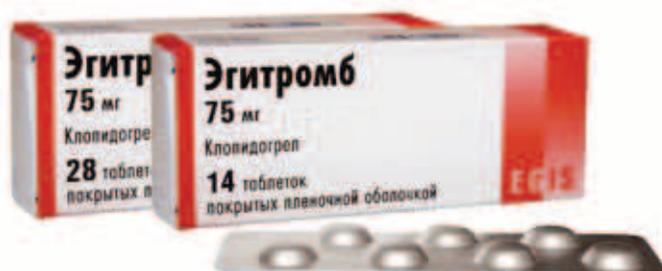
Эгитромб

клопидогрел таб. 75 мг N 14, 28

Примите близко к сердцу

Для меня не важно, кто этот человек: родственник, знаменитость или просто пациент, который первый раз пришел на прием. Для меня важно помочь и назначить грамотное лечение.

Я каждого пациента принимаю близко к сердцу



Эгитромб (клопидогрел).

Состав и формы выпуска. Таблетки белого цвета по 75 мг, 14 и 28 таблеток в упаковке.

Показания и применение. Профилактика ишемических нарушений – 75 мг один раз в день. ОКС без подъёма сегмента ST, в т.ч. у больных, подвергающихся стентированию – однократная ударная доза 300мг, затем 75 мг один раз в день в сочетании с АСК (75-325 мг в день).

ОКС с подъёмом сегмента ST – однократная ударная доза 300мг, затем 75 мг один раз в день в сочетании с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Противопоказания. Тяжёлая печёночная недостаточность, активное патологическое кровотечение, беременность и лактация.

Регистрационный номер: ЛСР-001128/09

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru



Таблица. Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией до лечения и на фоне комбинированной терапии (M ± m)

Параметры	1 сутки	7 сутки		p-уровень		
		Эгитромб	Плавикс			
	1	2	3	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
	M ± m	M ± m	M ± m			
Д, %	73,6 ± 0,63	86,6 ± 0,45	87,6 ± 0,42	< 0,01	< 0,01	н.д.
ДЭ, %	24,5 ± 0,58	13,0 ± 0,43	13,7 ± 1,04	< 0,01	< 0,01	н.д.
С, %	1,8 ± 0,18	0,25 ± 0,07	0,6 ± 0,08	< 0,01	< 0,01	< 0,01
СЭ, %	0,1 ± 0,03	0,0 ± 0,00	0,05 ± 0,03	< 0,01	н.д.	н.д.
АФ, %	26,3 ± 0,64	13,4 ± 0,46	12,5 ± 0,36	< 0,01	< 0,01	н.д.
ТрА, %	16,0 ± 0,64	6,9 ± 0,27	8,2 ± 0,53	< 0,01	< 0,01	< 0,01
МА, %	8,4 ± 0,34	3,4 ± 0,15	4,2 ± 0,28	< 0,01	< 0,01	< 0,01
БА, %	0,37 ± 0,08	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	< 0,01	< 0,01	–

использования с клопидогрелом омегапразола из-за его влияния на уровень активного метаболита и противотромботическую активность клопидогрела» (7). Следует отметить также, что еще в мае 2009 года появилось аналогичное заявление Европейского медицинского агентства (4). В то же время данные исследований TRITON и COGENT (1) показали, что взаимодействие тиенопиридинов и ИПН «является феноменом фармакодинамики и ухудшение клинических исходов является необоснованным предположением».

Таким образом, практическое значение влияния приема ИПН на эффективность антитромбоцитарного действия клопидогрела до сих пор остается не выясненным, и, возможно, указанные выше позиции будут изменены по мере накопления новых доказательств.

Из факторов, ограничивающих использование клопидогрела, следует отметить стоимость препарата, существенно превышающую стоимость АСК. Однако в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке появились несколько дженериков клопидогрела, некоторые из них показали сопоставимую с оригинальным препаратом эффективность при ощутимо меньшей цене.

На базе Самарского клинического кардиологического диспансера (СОККД) было проведено исследование, целью которого была оценка эффективности антитромбоци-

тарного действия дженерического клопидогрела (Эгитромб, фармацевтическая компания «Эгис») у пациентов с нестабильной стенокардией в сравнении с оригинальным препаратом. Параметры активности кровяных пластинок определялись с использованием морфофункционального метода оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов (20), в основе которого лежит немедленная фиксация венозной крови раствором антикоагулянта с последующим микроскопическим исследованием кровяных пластинок под фазово-контрастным микроскопом (увеличение 1200).

В сосудистом русле при отсутствии патологических активирующих влияний подавляющее большинство тромбоцитов интактны, имеют характерную дискоидную форму и практически гладкую поверхность. При воздействии факторов активации происходит изменение формы тромбоцитов, отражающее процессы их внутренней ультраструктурной и биохимической перестройки. При этом развивается типичная последовательность изменений: от формы интактного тромбоцита – дискоцита (Д) к активированным клеткам – дискохиноциту (ДЭ), т.е. дискоциту, у которого на поверхности появляются отростки, далее к сфероциту (С), имеющему форму шара, и сферохиноциту (СЭ), у которого не только форма становится сферической, но и возрастает число отростков.

Метод морфофункциональной

оценки повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов позволяет не только дифференцировать различную активность кровяных пластинок, но и определять относительное количество малых и больших агрегатов (МА и БА), а также число тромбоцитов, вовлеченных в них (ТрА). Данный метод оказался наиболее чувствительным для диагностики гиперкоагуляционного состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза в патологических условиях и оценки адекватности проводимой дезагрегантной терапии (21, 22).

В исследовании было включено 60 больных, поступивших на лечение в СОККД с нестабильной стенокардией. Среди сопутствующей патологии чаще всего встречались артериальная гипертензия (83,3%) и сахарный диабет (13,3%). Выявлены следующие факторы риска: курение (50%), ожирение (26,6%), малоподвижный образ жизни (36,7%).

Параметры внутрисосудистой активации тромбоцитов оценивались дважды. Первый раз – при поступлении, на фоне начальной комбинированной антитромбоцитарной терапии с использованием АСК 250-325 мг и клопидогрела 300 мг, после чего пациенты были рандомизированы на две группы по 30 человек в каждой. Больные I группы (21 мужчина и 9 женщин, средний возраст 53,8 ± 3,15 лет) получали комбинированную антитромбоцитарную терапию АСК (75 мг/сут.) и дженериком Эгитромб (75 мг/сут.). Пациенты

II группы (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст $51,2 \pm 4,26$ лет) в дополнение к АСК (75 мг/сут) принимали оригинальный клопидогрел (75 мг/сут). Повторное изучение параметров внутрисосудистой активности тромбоцитов проводилось через 7 суток после рандомизации (на фоне приема АСК 75 мг и клопидогрела 75 мг, а также эноксапарина, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов в рекомендованных дозах).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением t-критерия Стьюдента.

Согласно результатам исследования, при поступлении у пациентов с нестабильной стенокардией, несмотря на начальную комбинированную антитромбоцитарную терапию, отмечено выраженное повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов и их способности к образованию агрегатов. Через не-

делю после начала комбинированной антитромбоцитарной терапии отмечено достоверное снижение всех показателей, характеризующих внутрисосудистую активность тромбоцитов (см. таблицу), за исключением снижения сфероэритроцитов (на фоне терапии оригинальным клопидогрелом).

При сопоставлении эффективности антитромбоцитарной активности дженерикового и оригинального препаратов отмечена более выраженная эффективность дженерика в отношении снижения доли сфероцитов, а также общего числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, и числа малых агрегатов, что позволяет сделать заключение о хорошей (*in vitro*) эффективности дженерического препарата Эгитромб у пациентов с нестабильной стенокардией.

Таким образом, клопидогрел является чрезвычайно востребован-

ным в современной кардиологии препаратом, польза от применения которого на настоящее время доказана большим количеством клинических исследований и не вызывает сомнения. Некоторые аспекты генетически обусловленного метаболизма препарата и его лекарственного взаимодействия с ИПН еще не до конца разрешены, что, однако, не влияет значимо на его антитромбоцитарную эффективность. Появление дженериков (Эгитромб), сопоставимых по активности действия с оригинальным препаратом, обеспечивает широкую доступность клопидогрела для пациентов кардиологического и кардиохирургического профиля.

Авторы заявляют о проведении исследования в рамках плановой научной работы и об отсутствии спонсорства со стороны фармацевтических компаний. 

Литература

- Bhatt D.L., Cryer B., Contant C.F. et al. on Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialsresults.org>.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – thrombosis in myocardial infarction 22 investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N Engl J Med* 2004; 350.
- Clarke T.A., Waskell L.A. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin // *Drug Metab Dispos.* 2003; 31(1): 53-9.
- European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. May 29, 2009. <http://www.emea.europa.eu/>
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., O'Connor C.M. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-2913.
- Hulot J-S., Bura A., Azizi M. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-2247.
- Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). <http://www.fda.gov/>. 17/11/2009.
- Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr., King S.B. 3rd, Anderson J.L., Antman E.M., Bailey S.R., Bates E.R., Blankenship J.C., Casey D.J. Jr, Green L.A., Hochman J.S., Jacobs A.K., Krumholz H.M., Morrison D.A., Ornato J.P., Pearle D.L., Peterson E.D., Sloan M.A., Whitlow P.L., Williams D.O. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task-Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271-2306.
- Lau W.C., Waskell L.A., Neer C.J. et al. The antiplatelet activity of clopidogrel is inhibited by atorvastatin but not by pravastatin (abstr). *Circulation.* 2000; 102 (suppl II): 2086.
- Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003; 107 (1): 32-37.
- Miller I., Besta F., Schulz C. et al. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003; 108: 2195-2197.
- Neubauer H., Günesdogan B., Hanefeld Ch. et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function – a flow cytometry study // *Euro Heart J* 2003; 24: 1744-1749.
- Saucedo J.F., Aude W., Garza L. Statine therapy with atorvastatin or simvastatin does not decrease the antiplatelet effect of clopidogrel or eptifibatide during percutaneous intervention. *Circulation* 2003; 108(Suppl IV): IV-579. Abstarct 2637.
- Saw J., Steinhubl S.R., Berger P.B., Kereiakes D.J., Serebruany V.L., Brennan D., Topol E.J.; Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation.* 2003; 108(8): 921-924.
- Serebruany V., Cherala G., Williams C., Surigin S., Booze C., Kuliczowski W., Atar D. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: Role of compliance in the assessment of «resistance» // *Am Heart J* 2009; 158: 925-932.
- Serebruany V.L., Malinin A.I., Callahan K.P. et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001; 159: 239-241.
- Serebruany V.L., Midei M.G., Malinin A.I. et al. Atorvastatin does not inhibit clopidogrel in patients undergoing coronary stenting in prospective data from the INTERACTION study. *Circulation* 2003; 108(Suppl IV): IV-674. Abstarct 3065.
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P.G., Ferrières J., Danchin N., Becquemont L., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events // *N Engl J Med.* 2009; 360: 363-375.
- Wienbergen H., Gitt A.K., Schiele R., Juenger C., Heer T., Meisenzahl C., Limbourg P., Bossaller C., Senges J.; MITRA PLUS Study Group Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies // *Am J Cardiol.* 2003; 92(3): 285-288.
- Шитикова А.С. Изменение формы тромбоцитов как показатель их внутрисосудистой активации // Клинико-лабораторная диагностика предтромбоза и тромботических состояний. СПб., 1991. С. 38-52.
- Белязо О.Е. Нарушения системы гемостаза при артериальных и венозных тромбозах различной локализации и ее изменение при применении малых и больших доз аспирина / О.Е. Белязо, А.С. Шитикова, В.Д. Каргин // Тромбоз, гемостаз и реология, 2000; №1: 34-40.
- Вавилова Т.В. Система гемостаза у больных с механическими искусственными клапанами сердца: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2004. 34 с.

Выраженный антиаритмический эффект омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентки с персистирующей фибрилляцией предсердий: закономерный результат или случайность?

Л.Е. ЛАГУНИНА,
Ю.Г. ШВАРЦ
Саратовский
государственный
медицинский университет
имени В.И. Разумовского

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из важнейших проблем кардиологии, влияющей на продолжительность и качество жизни пациентов. Распространенность ФП в мире продолжает расти, при этом основной категорией больных по-прежнему остаются лица пожилого возраста с имеющейся органической патологией сердца (1).

Приступы аритмии при пароксизмальной форме ФП нередко сопровождаются резким снижением работоспособности, а также приводят к нарастанию либо появлению симптомов сердечной недостаточности, декомпенсации коронарного кровотока, частым госпитализациям, возрастанию риска эмболий (1). В лечении пациентов с плохой переносимостью эпизодов аритмии, помимо базовых задач, немаловажным является улучшение качества жизни пациента, в частности восстановление синусового ритма, предотвращение развития эпизодов ФП и улучшение переносимости аритмии.

Современная стандартная антиаритмическая терапия далеко не всегда способна решить вышеуказанные задачи, большинство препаратов имеют значительные ограничения к применению (2) у пациентов с органической патологией сердца. Интервенционные методы при ФП также не слишком эффективны (1). Этим обусловлен поиск новых альтернативных или дополнительных лекарственных средств для лечения ФП. Одним из таких средств являются полиненасыщенные жирные кис-

лоты (ПНЖК), в частности изготовленные из омега-3 ПНЖК препараты. В настоящее время появляются новые и новые доказательства эффективности и безопасности применения омега-3 ПНЖК в разных областях кардиологии, в частности в профилактике аритмий, полученные в ходе проведения крупных рандомизированных испытаний (3, 4). Известны также электрофизиологические предпосылки антиаритмического эффекта этого рода препаратов (5). Немаловажным представляется и учет непосредственного клинического опыта. Мы представляем описание случая, демонстрирующего потенциальную пользу добавления к терапии пациентов с частыми, тяжело протекающими эпизодами ФП препарата омега-3 ПНЖК – Омакор.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина 72 лет с 2004 года находилась под наблюдением в связи с частыми эпизодами ФП.

В анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда, инфаркт мозга, в настоящее время – стенокардия напряжения 2-3 функционального класса (ФК), контролируемая артериальная гипертония, симптомы хронической сердечной недостаточности 2-3 ФК по NYHA. Получала постоянную терапию: амиодарон 200 мг/сут., лозартан 50 мг/сут., гидрохлоротиазид 6,125 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., статины (розувастатин) 10 мг/сут., варфарин 5 мг; β-блокаторы пациентка не принимает в связи с отсутствием эффекта при приеме в качестве единственного антиаритмического препарата и развитием выраженной брадикардии при сочетании с антиаритмика-

ми других групп. На фоне терапии цифры артериального давления (АД) были относительно стабильными в пределах 135 и 80 мм рт. ст., частота пульса в покое была 60-62 в минуту.

Частота развития нарушения ритма составляла 8-10 в месяц, каждый эпизод длился от двух до четырех суток. ФП сопровождалась выраженными клиническими проявлениями – нарастанием инспираторной одышки (эпизодически до степени «сердечной астмы»), выраженной слабостью, снижением АД до 90 и 60 мм рт. ст., учащением приступов стенокардии, появлением их в покое. Синусовый ритм восстанавливался путем наращивания дозы перорального амиодарона, через 48-86 ч, с последующим снижением дозы препарата до поддерживающей – 200 мг/сут. Продленное использование больших доз амиодарона вызвало чрезмерную брадикардию.

При проведении обследования выявлялись следующие отклонения. Допплерэхокардиография: небольшое расширение полости левого желудочка, конечнодиастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) составлял 5,1 см, конечносистолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) – 3,7 см, гипертрофия стенок левого желудочка, нормальные значения общей систолической функции: фракция изгнания 58% по формуле Simpson. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ): была диагностирована суправентрикулярная экстрасистолия в патологическом количестве (287 за время наблюдения, в том числе парная), эпизодов ишемии выявлено не было (физическая активность – в

пределах стационара), средняя частота сердечных сокращений составила 68 и 52 удара в минуту в дневные и ночные часы соответственно. По данным коронарной ангиографии обнаружено выраженное распространенное атеросклеротическое поражение артерий, со стенозами до 60%. Учитывая наличие частых, субъективно тяжело протекающих приступов аритмии, рассматривался вопрос о проведении радиочастотной абляции.

Пациентке была начата терапия препаратом омега-3 ПНЖК (Омакор 1 г/сут., компания Solvay Pharmaceuticals). При следующем осмотре через 4 недели пациентка чувствовала себя хорошо, за прошедший период у нее возникало только два эпизода аритмии, на вторые и четвертые сутки приема препарата. При этом первый эпизод длился около 14 ч, пациентка оставалась физически активной, могла выполнять домашние дела, не отмечалось характерных симптомов, описанных выше. Эпизод аритмии купировался дополнительным приемом амиодарона 200 мг. Второй приступ ФП продолжался около 2 ч, закончился на фоне приема ежедневной таблетки амиодарона. В дальнейшем самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным. На фоне регулярного приема амиодарона отмечалось урежение ЧСС до 50-55 в минуту, в связи с чем пациентка уменьшила количество принимаемого амиодарона до 50-100 мг/сут. Несмотря на это, эпизодов ФП не отмечалось.

На протяжении 6 месяцев наблюдения, прошедших с момента начала приема препарата омега-3 ПНЖК, самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, симптомов рецидивов ФП не было, и вопрос о необходимости проведения радиочастотной абляции был отложен. Отсутствие эпизодов аритмии позволило пациентке вести более активный образ жизни, повысилась переносимость физических нагрузок.

При повторном проведении амбулаторного 24-часового мониторирования ЭКГ на фоне повседневной активности через 6 месяцев от начала лечения Омакором эпизодов желудочковой аритмии, ишемии миокарда зарегистрировано не было, за-

фиксирована 91 суправентрикулярная экстрасистола, что существенно лучше по сравнению с исходным исследованием, пароксизмов фибрилляции не отмечалось. По данным доплерэхокардиографии, через 6 месяцев терапии сохранились прежние изменения – расширение полости левого желудочка, КДР ЛЖ 5,1 см, КСР ЛЖ 3,6 см, гипертрофия левого желудочка небольшой степени (диастолическая толщина стенок 1,0-1,3 см) и нормальные значения фракции изгнания (59% по формуле Simpson).

После 6 месяцев приема Омакора наша пациентка прервала лечение, однако в связи с развитием субъективных предвестников возникновения ФП через 10 дней возобновила его прием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат Омакор, содержащий омега-3 ПНЖК, такие как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота, имеет доказанное положительное влияние на прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Исследование GISSI-Prevention (3) продемонстрировало эффективность приема препарата, содержащего 900 мг омега-3 ПНЖК, в отношении снижения риска развития фатальных аритмий – желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков. Способность препарата омега-3 ПНЖК снижать вероятность развития фибрилляции желудочков на фоне ишемического повреждения миокарда была доказана также в ходе эксперимента с окклюзией коронарной артерии собак (6). Сообщалось о значительном снижении количества желудочковых экстрасистол у больных, получивших омега-3 ПНЖК (7). Результаты исследования GISSI-HF продемонстрировали, что применение Омакора в комбинации со стандартной терапией у пациентов с клиническими симптомами сердечной недостаточности снизило смертность и частоту госпитализации на 9% и 8% соответственно (8). У пациентов, принимавших Омакор согласно протоколу, результаты были еще более убедительными (снижение смертности на 14%). Примечательно, что, как и в исследовании CORONA, в GISSI-HF розувастатин не влиял на конечные точки у пациентов с хро-

нической сердечной недостаточностью (ХСН). Предполагается также, что омега-3 ПНЖК способны проявлять антифибрилляторное действие у больных с дилатацией сердца (4). Стоит отметить работы, показавшие, что применение омега-3 ПНЖК увеличивало ударный объем и уменьшало время восстановления ЧСС после физических нагрузок (30). Данные положительные влияния Омакора могут не только улучшить субъективное состояние больных с ХСН, но и уменьшить прогрессирование заболевания.

Исследование влияния омега-3 ПНЖК на риск мерцания предсердий не так хорошо изучен, однако имеются ряд исследований и в данном направлении. Была доказана значительная эффективность Омакора в отношении снижения риска возникновения ФП у больных ИБС после реваскуляризации миокарда (9). Омакор уменьшал однолетний риск развития ФП у пациентов, госпитализированных с инфарктом миокарда (10). Показана способность препарата в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и амиодароном сохранять синусовый ритм и предотвращать повторные случаи ФП после электрической кардиоверсии (11).

В качестве возможных механизмов воздействия препарата омега-3 ПНЖК рассматриваются антифибротический, противовоспалительный эффекты, которые, как известно, приводят к ограничению процессов ремоделирования миокарда (12-16), причем последнее, как правило, и является морфологическим субстратом ФП у больных ИБС. Некоторые авторы также указывают на обратное электрическое ремоделирование миокарда предсердий как на один из возможных механизмов протекторного эффекта омега-3-ПНЖК у пациентов с пароксизмальной формой ФП и сообщают об уменьшении числа эпизодов ФП и уменьшении времени их купирования (17).

Предполагаемые электрофизиологические механизмы антиаритмического действия омега-3 ПНЖК следующие (5, 18): изменение активности ионных каналов миокардиоцитов – «медленные» кальциевые каналы L-типа остаются открытыми, что пре-



дотвращает перегрузку клетки кальцием (19), повышается активность Ca^{2+}/Mg^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума (20), снижается активность потенциал-зависимых натриевых каналов – угнетается быстрый входящий натриевый ток (21). Немаловажное значение имеет способность омега-3 ПНЖК к снижению ЧСС в покое и увеличению вариабельности ритма сердца, что, предположительно, является следствием снижения чувствительности миокарда к бета-адренергической стимуляции (5, 22-25).

Поскольку вышеописанные механизмы действия актуальны при коррекции как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий, достаточно универсальный антиаритмический эффект Омакора представляется предсказуемым. Препараты с подобным действием – влияющие на субстрат аритмии – предлагаются использовать в качестве дополнительной терапии к стандартным

антиаритмическим средствам для повышения эффективности действия последних (26, 27).

Улучшение самочувствия нашей пациентки подтверждает противоаритмическое действие омега-3 ПНЖК. Следует отметить также сохранение стойкого терапевтического эффекта – отсутствие приступов ФП – на фоне приема Омакора в течение полугода.

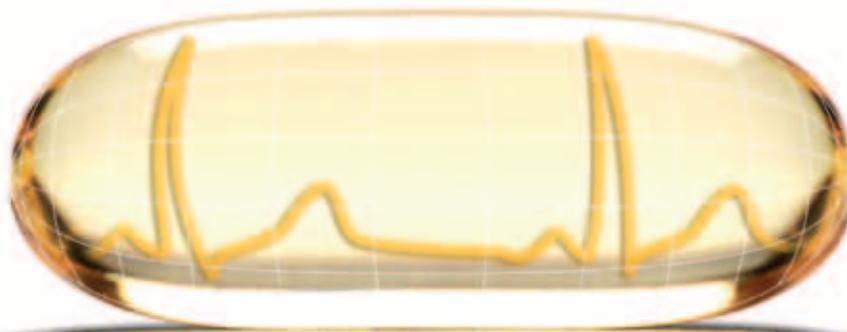
Таким образом, препарат омега-3 ПНЖК успешно выполнил задачу по улучшению качества жизни пациентки. Помимо этого, лечение омега-3 ПНЖК позволило пациентке уменьшить дозу амиодарона, снизив, таким образом, вероятность развития побочных эффектов этого антиаритмика. Необходимо отметить, что в нашем случае полученный эффект намного превзошел ожидаемый, так как, по данным клинических исследований, частота рецидивирования ФП под воздействием Омакора снижается в среднем на 59%, а тяжесть аритмии – на 67% (10, 11, 28). Одна-

ко это лишь усредненные значения. Очевидно, в реальной практике мы можем столкнуться как с блестящими результатами, так и с их полным отсутствием. В целом данные литературы и приведенный нами случай в совокупности с хорошей переносимостью и безопасностью препарата позволяют рекомендовать омега-3 ПНЖК к применению почти у всех пациентов с ФП в сочетании с коронарной болезнью сердца и ХСН. Более того, у пациентов с ИБС, ХСН и нарушениями ритма Омакор является препаратом первого ряда, так как выбор клинициста ограничен: статины при ХСН не показали эффективности, а применение прямых антиаритмиков у пациентов с ХСН ограничено из-за возможных побочных действий. В этом случае при применении Омакора врач вправе ожидать не только улучшения прогноза, уменьшения частоты рецидивов ФП, но и улучшения качества жизни пациента. 

Литература

- Fuster V., Ryden L.E., Cannon D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: 257-354.
- Breithardt G., Kottkamp H., Haverkamp W. et al. Problems with anti-arrhythmia therapy in atrial fibrillation. *Cardiol* 1994; 83: 63-69.
- Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.
- Maggioni A.P. Perspectives on n-3 PUFAs: primary prevention, antiarrhythmic effects, congestive heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3(Suppl D): D106-D109.
- Marchioli R., Levantesi G., Macchia et al., for the GISSI-Prevenzione Investigators. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 ПНЖК and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *J Membrane Biol* 2005; 206: 117-28.
- Billman G.E., Kang J.X., Leaf A. et al. Prevention of ischemia-induced sudden cardiac death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1997; 32: 1161-1168.
- Sellmayer A., Witzgall H., Lorenz R.L., Weber P.C. et al. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; 76: 974-976.
- GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 372: 9645: 1223-1230.
- Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *РФК* 2008; 3: 26-30.
- Macchia A., Monte S., Pellegrini F. et al. Omega 3 Fatty Acid Supplementation Reduce One-Year Risk of Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized with Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116: 518-519.
- Metra M., Nodari S., Parrinello G., Bordonali T. et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(2): 188-195.
- Boos C.J., Anderson R., Lip G.Y.H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *European Heart J* 2006; 27: 136-149.
- Abeywardena M.Y., Charnock J.S. Dietary lipid modification of myocardial eicosanoids following ischemia and reperfusion in the rat. *Lipids* 1995; 30: 1151-6.
- Tremoli E., Mosconi C., Maderna P. et al. Effects of EPA and DHA ethylesters on plasma fatty acids and on platelets, PMN and monocytes in healthy volunteers. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1990; 21: 233-6.
- Mehta J., Lawson D., Saldeen T. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. *Am Heart J* 1988; 116: 1201-6.
- Von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids and human growth factor and cytokine gene expression. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3(Suppl D): D50-D52.
- Антонченко И.В., Татарский Б.А., Родионов В.А. и др. Использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2009; 53: 5-11.
- Leaf A., Albert C.M., Josephson M. et al., for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-68.
- Hallaq H., Smith T.W., Leaf A. Modulation of dihydropyridene-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1760-4.
- Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 52-9.
- Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774-80.
- Rupp H., Verboom C-N., Jäger B. Saving lives post MI: highly purified omega-3 PUFA for prevention of sudden death. *J Clin and Basic Cardiology* 2002; 5: 209-11.
- Leaf A. et al. Membrane Effects of the n-3 Fish Oil Fatty Acids, which Prevent Fatal Ventricular Arrhythmias. *J Membr Biol* 2005; 206(2): 129-139.
- Xiao Y.F., Sigg D.C., Leaf A. et al. The Antiarrhythmic Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Modulation of Cardiac Ion Channels as a Potential Mechanism. *J Membr Biol* 2005; 206(2): 141-154.
- Christensen J.H., Gustenhoff P., Korup E. et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 677-678.
- Буланова Н.А., Иванов Г.Г., Сыркин А.Л. Новые антиаритмические препараты для восстановления и поддержания синусового ритма при фибрилляции предсердий. *Кардиология, сердечно-сосудистая хирургия* 2009; 4: 58-61.
- Дженкинс Н.П., Дэвидсон Н.К., Беннет Д.Г. Успешное лечение желудочковой тахикардии, рефрактерной к медикаментозной терапии, при дополнительном назначении препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Обзоры клинической кардиологии* 2009; 18.
- Biscione F., Totteri A., De Vita A. et al. Effect of omega-3 fatty acids on recurrences of paroxysmal atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2004; 2: 9.
- Dorlan P., Singh B.N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. *European Heart J Suppl* 2008; 10: 11-31.
- James H.O'Keefe, Jr., MD, Hussam Abuissa, MD, Antonio Sastre, PhD, David M. Steinhilber, MD, and William S. Harris, PhD Effects of Omega-3 Fatty Acids on Resting Heart Rate, Heart Rate Recovery After Exercise, and Heart Rate Variability in Men With Healed Myocardial Infarctions and Depressed Ejection Fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1127-1130.

Аритмии – основная причина смерти при ИБС!



ОМАКОР 
90% Омега-3 ПНЖК специальная форма этиловых эфиров

Снижает на **45%** смертность от аритмии! ^{2, 3}

- ✓ Повышает электрическую стабильность клеток сердца и блокирует запуск аритмий⁴
- ✓ Снижает общую и сердечно-сосудистую смертность при ХСН и после ИМ²⁻³
- ✓ Побочные эффекты сравнимы с плацебо²⁻³

Фармакокинетика: ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипиды клеточных мембран

Способ применения: по 1 капсуле (1000 мг) ежедневно вместе с приемом пищи

Длительность лечения: устанавливается лечащим врачом



1. Bayes-de-Luna A et al. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8(Suppl 2): 335-343
2. GISSI-P Investigators. Lancet 1999; 354: 447-455.
3. Marchioli R et al. Circulation 2002; 105: 1897-1903
4. Den Ruijter HM et al. Circulation 2008; 117:536-44



**SOLVAY
PHARMA**

ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ

12-16 апреля в Москве состоялся XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Ежегодное проведение Конгресса высоко оценивается специалистами и вызывает большой общественный интерес. Представительный медицинский Форум собирает ведущих ученых, специалистов в области здравоохранения, практикующих врачей из разных регионов страны, руководителей профильных ведомств, молодых ученых, студентов для серьезного обсуждения актуальных вопросов медицины. В престижном медицинском Форуме приняло участие более 2600 официальных участников из 8 Федеральных округов Российской Федерации. В рамках конгресса 13 апреля 2010 года состоялось обсуждение проблемы приверженности пациентов при длительной терапии. Со своими докладами выступили профессор Ж.Д. Кобалава, доктор медицинских наук С.В. Виллевальде и А.Ж. Моносова.



Ж.Д. Кобалава, д.м.н., профессор, РУДН, Москва

Проблема приверженности пациентов к лечению становится все более актуальной. Еще Гиппократ 500 лет до нашей эры говорил о том, что мы должны быть бдительными, поскольку больные склонны умалчивать, как они в действительности принимают назначенное лечение. Мы должны неизменно задаваться вопросом в каждой непонятной клинической ситуации, а принимает ли пациент назначенные лекарства, и соблюдает ли он рекомендованные медикаментозный и немедикаментозный режим. Это обязательное условие успешного лечения любого хронического заболевания. Если мы не задаемся таким вопросом, если мы не способны диагно-

ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ

стировать низкую приверженность наших пациентов к лечению, то мы ошибочно приходим к заключению о тяжелом течении болезни, о лекарственной резистентности, которой не существует в помине, назначаем пациенту лишнее обследование. И очень часто и необоснованно госпитализируем таких пациентов. Мы должны представлять, что несоблюдение антигипертензивной терапии на 58% повышает общую смертность и на 44% – риск любой госпитализации. Необходимо помнить о том, что самыми ценными мероприятиями для первичной и вторичной профилактики, которые являются залогом для реализации эффективности медикаментозной терапии, является соблюдение немедикаментозных мер: отказ от курения, оздоровле-

ние режима питания, режим физической активности и так далее. Так не бывает, чтобы человек не соблюдал мероприятия по здоровому образу жизни и при этом дисциплинированно, строго по рекомендованному нами расписанию принимал медикаментозный режим лечения и наоборот. Проблема приверженности пациентов к терапии – общемировая проблема. Через 2 месяца лечения хронических неинфекционных заболеваний половина больных прекращает лечение. Мы говорим о том, что наши пациенты должны лечиться годы, а мечтаем о том, что они будут лечиться десятилетия. Однако данные свидетельствуют, что через год лечения в условиях, когда все затраты пациентов на лечение компенсируются, меньше



Рисунок 1. Профилактика сердечной недостаточности

ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

40% пациентов остаются в числе тех, кто регулярно принимает препараты.

Российская программа ПРИЗМА, которую провело Всероссийское научное общество кардиологов при организационной поддержке компании «Сервье», продемонстрировала, что 2/3 как амбулаторных, так и госпитальных больных не привержены к режиму антигипертен-

исследований отметим – все то, за что мы боремся, убедительно продемонстрировал Престариум А как эффективный инструмент для победы в этой борьбе: снижение общей сердечно-сосудистой смертности, смертности от инфаркта, инсульта. Что касается профилактики сердечной недостаточности, то мы говорим о двух кардиологических эпидемиях XXI века: мерцательной

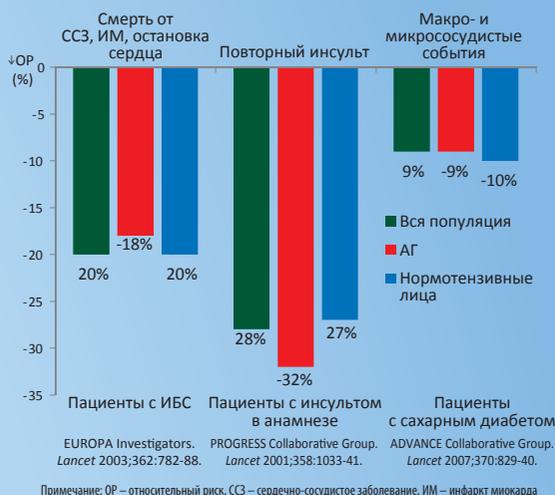


Рисунок 2. Эффективность Престариума А у пациентов с АГ и нормотензивных пациентов

зивной терапии. Эта образовательная программа была направлена на повышение приверженности и мотивации пациентов к антигипертензивной терапии. Она длилась 6 месяцев. В качестве лекарства для повышения приверженности в рамках независимой научной программы был выбран препарат Престариум. На первом этапе, во время первого визита, любой ингибитор заменяли на Престариум, и на один месяц больной получал первую бесплатную упаковку. В начале второго месяца проводились различные мероприятия в рамках повышения мотивации и приверженности к лечению. Далее препарат не предоставлялся. На пятом визите больных переводили на новую лекарственную форму Престариум А, и начинался второй этап программы.

Наше стремление – выбрать наиболее изученный ингибитор АПФ, каковым на сегодняшний день является Престариум. Данные, которые мы получили за 6 лет исследований, касаются самых разнообразных клинических состояний: цереброваскулярные болезни, стабильная ишемическая болезнь, артериальная гипертензия высокого риска, острый инфаркт миокарда с последующим развитием диастолической сердечной недостаточности, сахарный диабет. Объединяет эти результаты однонаправленное положительное улучшение исходов, оцененных по жестким точкам. Исходя из данных мета-анализа этих

аритмии и сердечной недостаточности. В отношении мерцательной аритмии есть очень обнадеживающие данные об эффективности Престариума А. Предупреждение сердечной недостаточности – глобальная стратегическая проблема превентивной кардиологии. Вне зависимости от того, какая популяция была объектом изучения, мы видим высокодостоверную и существенную эффективность по профилактике сердечной недостаточности (рисунок 1).

Сегодня мы говорим о ценности наиболее универсальных режимов. Вновь Престариум А продемонстрировал свою эффективность как в общей популяции, так и у пациентов с артериальной гипертензией и у пациентов, которые имели нормальное давление (рисунок 2). Смерть от сердечно-сосудистых за-

болеваний, повторного инсульта, сахарный диабет, ожирение – это новые тенденции в изменившемся ландшафте сердечно-сосудистой патологии, и по всем этим направлениям эффективен Престариум А. Мне очень импонирует сегодняшний возврат и акцент интересов на патофизиологические механизмы болезни. Мы имеем массив очень привлекательных данных о том, что терапия Престариумом А уменьшает ригидность крупных артерий, восстанавливает их упруго-эластические свойства, нормализует центральное давление в аорте. Сегодня мы ставим задачу восстановить градиент давления в плечевой артерии и в аорте – сделать так, как это функционирует у лиц молодого возраста.



РОССИЙСКАЯ ПРОГРАММА



С.В. Виллевалде, д.м.н., РУДН, Москва

Программа «Призма» была организована под эгидой секции по доказательной кардиологии Всероссийского общества кардиологов, разработана и предложена коллективом кафедры кардиологии и клинической фармакологии РУДН, которую возглавляет Ж.Д. Кобалава. Программа проводилась в 17 регионах Российской Федерации. В программе участвовало 240 врачей и 2300 пациентов. Исследования на местах координировались руководителями региональных проектов компании «Сервье». Задачами и целями этой программы было изучение и повышение мотивации и приверженности пациентов с артериальной гипертензией (АГ) к длительной антигипертензивной терапии, основанной на ингибиторе АПФ Престариуме / Престариуме А.

Среди анализируемых показателей рассматривалось количество пациентов с неконтролируемой АГ, исходный уровень приверженности и мотивации среди пациентов с неконтролируемой АГ; динамика мотивации и приверженности; динамика АД, частота достижения целевого АД; процент больных, оставшихся на терапии Престариумом / Престариумом А; оценка связи динамики уровня АД с изменением мотивации и приверженности.

Программа состояла из 3 основных этапов: подготовительный этап, эпидемиологический этап и основной этап или вмешательство. На подготовительном этапе были подготовлены и предоставлены методические материалы (брошюра и набор слайдов) региональным координаторам. Проводилось обучение врачей-участников исследования по методическим материалам. Также проводилась подготовка обучающих материалов для пациентов.

Задачами эпидемиологического этапа были: оценка распространенности неконтролируемой АГ, потенциально связанной с низкой приверженностью к лечению, среди больных, обращающихся в поликлинику; оценка исходного уровня приверженности к антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ; оценка исходного уровня мотивации к изменению образа жизни и лечению у неприверженных пациентов с неконтролируемой АГ.

Методы исследования: регистрация в течение 2-х недель всех больных с известной АГ, у которых в амбулаторной карте зарегистрировано назначение антигипертензивной терапии продолжительностью ≥ 6 месяцев; оценка контроля АД в соответствии с рекомендациями ВНОК; анкетирование пациентов с неконтролируемой АГ (оценка приверженности – опросник Мориски-Грина, оценка мотивации у неприверженных лечению пациентов); отбор пациентов для оценки эффективности повышения мотивации и приверженности с использованием Престариума / Престариума А. Результаты: 21% пациентов с неконтролируемой АГ оказались приверженными и 79% с неконтролируемой гипертензией были не привержены к антигипертензивной терапии. Число немотивированных пациентов составило 30%, мотивированных – 70%.

Кого же отбирали в последующие группы вмешательства или контроля? Это были пациенты с неконтролируемой гипертензией (не принимавшие ранее назначенную

терапию, зарегистрированную в амбулаторной карте; имевшие недостаточно эффективную терапию), пациенты, которые не имели противопоказаний/анамнеза непереносимости ИАПФ; пациенты, не имеющие льгот на приобретение антигипертензивных препаратов. На основном этапе соотношение пациентов было 5:1. Были распределены в группу вмешательства – 5, и группу контроля – 1 пациент. На первом визите эти группы совпадали по тем вмешательствам, которые осуществлял доктор. Предлагалась короткая информационная обучающая программа с использованием наглядных материалов «Артериальная гипертензия – диалоги» (информация о риске, пользе лечения и необходимости самостоятельного контроля АД), выдавался дневник самоконтроля и паспорт здоровья. В группе вмешательства пациентам выдавалась первая упаковка Престариума бесплатно в дозировке 4 мг (рисунок 3).

На втором визите, через 2 недели, только в группе вмешательства с помощью наглядных материалов пациенты обучались методам самостоятельного измерения АД. Через 1,5 месяца на третьем визите пациенты обсуждали немедикаментозные меры по лечению артериальной гипертензии, в частности, были даны письменные рекомендации по коррекции диеты и использованию соли с помощью наглядных материалов. На четвертом визите только в группе вмешательства обсуждались проблемы повышения



«ПРИЗМА»

физической активности пациентов с артериальной гипертонией. Были даны письменные рекомендации. На пятом визите пациентам выдавались и обсуждались с ними брошюра «Если бы сердце могло говорить». Еще одним важным компонентом комплексной программы по повышению приверженности и мотивации к длительной терапии были телефонные напоминания о визитах в группе вмешательства, которых не было в группе контроля.

Антигипертензивная терапия пациентов в группе вмешательства и контроля (рисунок 3).

Группа вмешательства.

Визит 1: прием ИАПФ – замена на Престариум 4 мг/сутки; не-ИАПФ (1 препарат) – дополнительное назначение Престариума 4 мг; первая упаковка Престариума на 1 месяц – бесплатно.

Визит 2: при необходимости повышение дозы Престариума до 8 мг/сутки. Рецепт на Престариум.

Визит 3: назначение дополнительных препаратов при недостижении целевого АД. Рекомендации продолжить прием Престариума.

Визит 4: коррекция терапии при необходимости. Рекомендации продолжить прием Престариума.

Визит 5: коррекция терапии при необходимости. Замена Престариума 4-8 мг на усовершенствованную форму Престариум А 5-10 мг. Первая упаковка Престариума А – бесплатно.

Группа контроля.

Любая антигипертензивная терапия на усмотрение врача. Визиты в

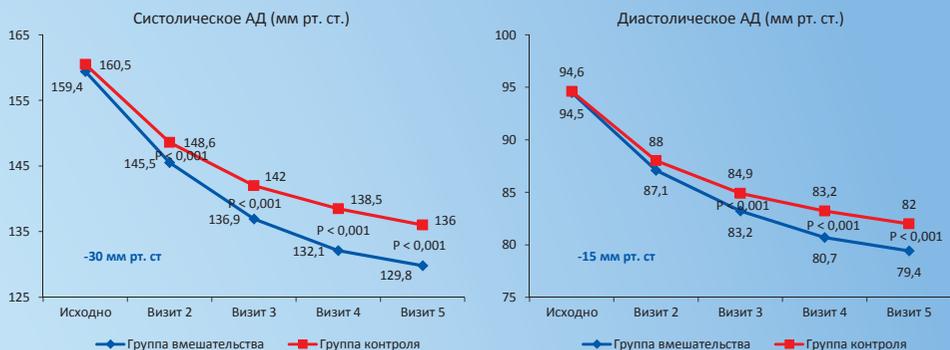


Рисунок 3. Динамика АД в зависимости от группы вмешательства

те же сроки, что и в группе вмешательства. Оценка приверженности и мотивации исходно, через 3 и 6 месяцев.

Режим назначения

Престариума / Престариума А в группе вмешательства:

- Престариум 4 мг (бесплатная выдача 1 упаковки);
 - назначение Престариума пациентам, не получающим антигипертензивной терапии;
 - замена другого ингибитора АПФ в низкой или средней дозе на Престариум;
 - дополнительное назначение Престариума пациентам, получающим 1 антигипертензивный препарат другого класса;
 - перевод пациентов на усовершенствованную форму Престариум А 5-10 мг.
- Пациенты информировались о необходимости приносить на визиты пустые упаковки Престариума.

Выводы:

- 79% неконтролируемой АГ потенциально связано с неприверженностью к антигипертензивной терапии;
- 70% неприверженных больных

потенциально готовы начать антигипертензивную терапию и готовы стать участниками образовательных программ;

- 79% неконтролируемой АГ потенциально связано с неприверженностью к антигипертензивной терапии;
- 70% неприверженных больных потенциально готовы начать антигипертензивную терапию и готовы стать участниками образовательных программ;
- комплексное вмешательство способно существенно повысить приверженность мотивированных пациентов к лечению и улучшить контроль АД и значительно снизить риск возврата на более низкую ступень мотивации. Комплексное вмешательство включает образовательную программу для врачей по вопросам приверженности и мотивации пациентов к длительной терапии; длительную структурированную образовательную программу для пациентов с предоставлением письменных рекомендаций и наглядных материалов по немедикаментозным методам лечения; самоконтроль АД с ведением дневника; назначение терапии с высокой эффективностью и хорошей переносимостью; систему напоминания о визитах.

Нужно понимать необходимые позиции команды, наблюдающей больного: больной не будет мотивирован командой, которая сама мотивирована лишь частично; мотивация в отношении больного должна заключать в себе отношение к нему как к личности, а не основываться на лечении заболевания; между больным и командой должно быть взаимное доверие.



ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ГЛАЗАМИ ПСИХОЛОГА



А.Ж. Моносова, кандидат психологических наук,
директор по развитию тренингового агентства *Ars vitae*

Психологи очень давно занимаются проблемой взаимодействия врача и пациента. Сейчас пациенты стали более информированными – и информированность эта бывает истинной или ложной. К тому же теперь они совершенно по-другому относятся к своим правам – у них сейчас гораздо больше свободы. В итоге пациент оказывается в ситуации огромного количества информации, в которой не может разобраться. У него появляется недоверие к врачу, недоверие к лечению, растерянность и тревожность: он слышит множество мнений и конкретному врачу не доверяет. Все это очень усложняет работу современных врачей: им трудно взаимодействовать с таким пациентом. Как и прежде, на врачей возложен высокий уровень ответственности, а административного ресурса, который был раньше, уже нет. В итоге у специалистов возникает коммуникативный и профессиональный стресс, синдром выгорания. Разберем одну из схем взаимодействия врача и пациента, которая

позволяет доктору добиться своих целей без потерь. Э. Берн в своей работе «Транзактный анализ» описал, что в каждом человеке существует три аспекта личности: родитель, взрослый и ребенок. Человек в родительской позиции уверен в том, что он обладает верной информацией, знает, как надо поступать. При этом он опирается на некие нормы и догмы. Он опекает, жалеет, если он опекающий родитель; может оценивать, осуждать, если он критический родитель. Наша взрослая часть отвечает за то, что мы делаем самостоятельно. Взрослый объективен, опирается на факты, тщательно взвешивает, логически анализирует, отвечает за себя и за то, что он считает своей зоной ответственности. А детская часть позволяет нам развиваться, приобретать что-то новое, двигаться дальше. Ребенок эмоционален, импульсивен, нелогичен, непредсказуем, очень творческое создание. При этом он ни за что и ни за кого не отвечает.

Как только у разных людей возникает пересечение разных позиций, немедленно происходит конфликт. Любой коммуникативный конфликт возникает именно по этой схеме. Например, врач с позиции родителя задает больному вопрос: «Ну и что на этот раз с вами случилось?» Что ему будут отвечать? Будут или оправдываться, или сопротивляться, ведь больной оказывается в позиции ребенка. В итоге информацию врач не получит! Получается, выбранная позиция не соответствует цели. Также нужно правильно оценивать возможности и ресурсы.

Например, врач выбирает позицию критического родителя, действует в приказном порядке, но при этом не может проконтролировать больного: пациент ушел из стационара и живет, как хочет.

Позиция опекающего родителя хороша, когда вам нужно оказать поддержку, вызвать доверие, расположить к себе. Но опекающий родитель берет на себя все, он перегружен ответственностью. Позиция критического родителя хороша, когда достаточно ресурсов, чтобы приказать и обеспечить выполнение вашего приказа. Но эта позиция вызывает сопротивление, отторжение. Позиция взрослого – одна из самых универсальных позиций. Четкая, полезная, практичная. Это сотрудничество с больным. Хороша, когда надо добиться самостоятельности у пациента, для достижения долгосрочных целей. Слабая ее сторона – пациенту будет не хватать эмоциональной поддержки.

Позиция ребенка – самая редкая для врачей. Это минимальный стресс, легкость отношений, но, конечно, потеря авторитета и невозможность достичь целей.

Как мы выбираем оптимальную позицию? Если нужно приказать – критический родитель; успокоить, пожалеть, похвалить – опекающий родитель. Если нужно проанализировать факты, убедить, сравнить варианты, добиться самостоятельности – это взрослый. Ну а если нужно оправдаться, попросить о помощи, переложить ответственность, установить контакт – это детская позиция. 



Материал подготовила Я. Соловьева

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



ПРЕСТАРИУМ А – ГАРАНТИЯ ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



на правах рекламы

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ОТ ПУБЕРТАТНОГО

13 апреля 2010 года в Москве в рамках XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» состоялся научный симпозиум, посвященный сердечно-сосудистым заболеваниям у женщин в различные периоды жизни. Организатором симпозиума выступила компания «Никомед». Междисциплинарная тема симпозиума вызвала интерес кардиологов, терапевтов, акушеров, гинекологов и даже педиатров. И это не удивительно – ведь здоровье женщины определяет здоровье ее детей, а значит, и нации в целом.



ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В настоящее время в России при профилактике, диагностике и лечении артериальной гипертензии пользуются рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). У пациентов младше 18 лет имеются особенности, которые отражены в специальных рекомендациях: в Соединенных Штатах Америки это четвертый отчет Рабочей группы

по контролю за высоким артериальным давлением у детей и подростков (2004), в Европе – рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) (2009), в России – рекомендации Ассоциации детских кардиологов России (2-й пересмотр, 2008). Важнейшими проблемами артериальной гипертензии (АГ) в подростковом и молодом возрасте являются своевременная диагностика, оценка характеристик АГ и определение критериев начала антигипертензивной терапии, которые позволяют решить вопросы врачебной тактики.

АГ у детей и подростков как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. При оценке сердечно-сосудистого риска и прогноза важным является определение возраста, в котором формируется АГ. В результате различных исследований, в частности исследования В.Б. Розанова в НИИ профилактической кардиологии (2007), установлено, что возрастом формирования факторов сердечно-сосудистого риска (в первую очередь АГ) является подростковый возраст 15-17 лет. При этом у значительного числа пациентов (37% мужского пола и 43% женского пола) АГ сохраняется и в более старшем возрасте. Добить-

ся того, чтобы как можно меньше пациентов-подростков закрепили в будущем наличие различных факторов риска (АГ, избыточная масса тела, дислипидемия), – задача первостепенной важности для врача. К причинам формирования АГ относятся наследственная предрасположенность, низкая физическая нагрузка, ожирение, неправильное питание, перинатальное программирование, вегетативная дисфункция и особенности физического и полового развития (рисунок 1). Эти факторы тесно связаны с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы (СНС), снижением эластичности сосудов. Важнейшими причинами АГ у подростков являются ожирение или избыточная масса тела и так называемое перинатальное программирование. Перинатальное программирование и низкий вес при рождении связаны с ранним нарушением эластических свойств крупных артерий и функций сосудов, формируя определенный фенотип «раннего сосудистого старения». Это проявляется повышением систолического АД (САД), высокой вариабельностью АД, повышением пульсового АД, скорости распространения пуль-



О.А. Кисляк, д.м.н., профессор РГМУ

ЖИЗНЕННОМ КОНТИНУУМЕ ЖЕНЩИНЫ: ДО ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

совой волны (СПВ), центрального АД и индекса аугментации. Перинатальное программирование является перспективным направлением изучения причин АГ у подростков, однако пока имеет мало доказательств.

Значительно более доказательна роль ожирения и избыточной

кером метаболического неблагополучия их семей. У родителей таких подростков часто имеется ожирение, АГ, сахарный диабет, ранний анамнез ССЗ. Также обнаружены связи между наличием у подростков ожирения и АГ, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе. Таким образом, у подрост-

при объеме талии > 80 см) обнаружены другие признаки МС. В связи с этим, возможно, следует пересмотреть показатели абдоминального ожирения для женщин, учитывая не объем талии, а отношение объема талии к объему бедер.

Возможности терапии. Пациентам с АГ, а подросткам с АГ в особенно-

ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

Факторы, определяющие возникновение и прогрессирование эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте



Рисунок 1. Причины формирования артериальной гипертензии

массы тела в сердечно-сосудистом прогнозе у пациентов. В ходе многоцентрового кооперативного исследования патобиологических детерминант атеросклероза у молодых (PDAY STUDY) были проанализированы аутопсийные материалы 3000 лиц в возрасте 15-34 лет, погибших вследствие несчастных случаев. Оказалось, что степень атеросклеротических изменений коронарных артерий полностью коррелировала с известными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – дислипидемией, АГ, абдоминальной формой ожирения (у мужчин), концентрацией глюкозы в крови, курением. Большое количество исследований показало, что раннее возникновение АГ у подростков является мар-

ков формируется целый комплекс факторов риска ССЗ.

По нашим данным, критический возраст, после которого происходит резкий рост распространенности факторов риска (абдоминальное ожирение и метаболический синдром), – 18 лет, совпадает с периодом вступления молодого человека во взрослую жизнь. Так, распространенность у подростков абдоминального ожирения (АО) – 8%, в группе молодых людей после 18 лет – 42%; распространенность метаболического синдрома (МС) у подростков – 13%, в группе молодых людей после 18 лет – почти 53%.

В отличие от юношей, у девушек лишь в 10% случаев при наличии абдоминального ожирения (то есть

сти, следует обязательно проводить суточное мониторирование АД, так как у подростков стабильное течение АГ составляет всего лишь 29% случаев, в то время как лабильная АГ – 38%, и «гипертония белого халата» – 33%. Только стабильная АГ требует медикаментозного лечения.

С целью выработки врачебной тактики в отношении стабильной АГ у подростка в первую очередь необходимо определить наличие поражений органов-мишеней (например, гипертрофия левого желудочка). Если их нет, а также нет метаболических факторов сердечно-сосудистого риска (ожирение, МС), проводят немедикаментозную терапию. При ее неэффективности или возникновении поражений органов-мишеней применяют лекарственную терапию с помощью одного из пяти классов антигипертензивных средств (рисунок 2).

Общие принципы ведения подростков с АГ таковы:

- при выявлении у ребенка или подростка высокого нормального АД медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуется немедикаментозное лечение и наблюдение;
- при выявлении у ребенка или подростка АГ 1 степени низкого риска медикаментозная терапия назначается при неэффективности в течение 6-12 месяцев немедикаментозного лечения;
- при выявлении у ребенка или



подростка АГ 1 степени высокого риска или АГ 2 степени медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией;

- перед началом медикаментозного лечения желательно проведение СМАД. Если при СМАД выявлено, что индекс времени повышенного АД (ИВ АД) в дневные или ночные часы превышает 50%, то это служит показанием к медикаментозной терапии. Если ИВ АД не превышает 50%, целесообразно продолжить немедикаментозную терапию;
- при неэффективности монотерапии возможно применение сочетаний нескольких лекарственных препаратов, желательно в малых дозах;
- оценка эффективности гипотензивного лечения проводится через 8-12 недель от его начала. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность – от 3 месяцев, предпочтительнее – 6-12 месяцев. При адекватно подобранной терапии после 3 месяцев непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД. Контроль эффективности медикаментозного лечения осуществляет-



Отчет Четвертой рабочей группы по контролю за АГ у детей 2004 года, Рекомендации ВНОК, РМОАГ и Ассоциации детских кардиологов (второй пересмотр) 2008 года, Рекомендации ЕОАГ 2009 года: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты кальция, диуретики, бета-адреноблокаторы

Рисунок 2. Врачебная тактика лечения артериальной гипертензии у подростков

ся 1 раз в 3 месяца. Выбор препарата в подростковом и молодом возрасте должен осуществляться с учетом особенностей патофизиологии АГ, наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражения органов-мишеней, наличия сопутствующих состояний (ожирения, сахарного диабета, нарушений вегетативной нервной регуляции, функционального состояния почек и др.). При выборе класса антигипертензивного препарата для терапии АГ у подростков важно учитывать, что у подростков, как и у пожилых, преобладает изолированная систолическая гипертензия. Кроме того, у подростков с абдоминальным ожирением и АГ имеется склонность к задержке натрия и жидко-

сти в организме (рисунок 3), что проявляется высоким пульсовым давлением. Все эти факты делают чрезвычайно привлекательными классы β-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков для применения в этой возрастной группе.

В настоящее время в мире имеется несколько фиксированных комбинаций БАБ и тиазидных диуретиков, однако современным представлениям об эффективности и безопасности лекарственных средств соответствует только комбинация бисопролола с гидрохлортиазидом (Лодоз).

Показано, что использование именно бисопролола (Конкор), который является высокоселективным β-блокатором и основной комбинации, не имеет негативного влияния на инсулиновую систему и липидный профиль. Кроме того, в отличие от других селективных БАБ, Конкор не оказывает влияния на выраженность депрессии и положительно влияет на ее вегетативные проявления, что имеет особое значение именно у подростков. Вторым компонентом комбинации является диуретик гидрохлортиазид (ГХТЗ) в низкой дозе – 6,25 мг. Наличие ГХТЗ позволяет повысить антигипертензивную эффективность комбинации при отсутствии значимого влияния на метаболические параметры и электролитный обмен.

Итак, Лодоз – препарат, который можно эффективно и безопасно использовать в группе подростков с артериальной гипертензией.

Артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение у подростков (Rocchini, 2002) ➔ ДИУРЕТИКИ

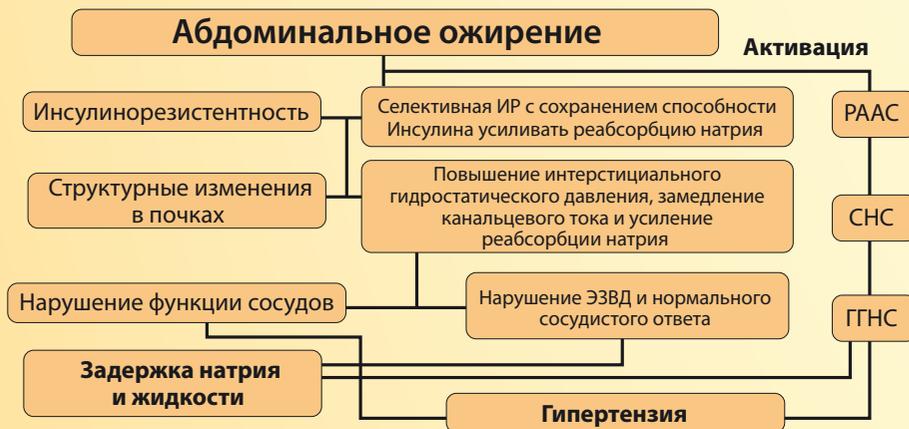


Рисунок 3. Механизм развития артериальной гипертензии при абдоминальном ожирении у подростков



ЛОДОЗ

бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг / 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ



Р.И. Стрюк, д.м.н., профессор МГМСУ

Чаще всего впервые у молодой женщины выявляют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при постановке на учет по беременности в женской консультации. По данным официальной статистики МЗ РФ, каждая десятая беременная из ста страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями, и чаще других это артериальная гипертензия (АГ). АГ во время беременности – это проблема, с которой сталкивают-

ся врачи разных специальностей. Беременные, имеющие диагноз АГ, как правило, не донашивают беременность до оптимальных для родоразрешения сроков. Так, в нашем исследовании большинство (100 из 181) таких женщин были родоразрешены раньше положенного срока, а часть из них в сроки практически нежизнеспособного плода. Перинатальные исходы беременностей в нашем исследовании таковы: у 7% женщин было мертворождение, у 6% – критическое состояние плода, только половина детей соответствовали по шкале Апгар на пятой минуте жизни 8-9 баллам.

При АГ беременной в лечении нуждаются сразу 2 пациента – женщина и ее будущий ребенок. Подбор лекарственных препаратов в период беременности должен быть крайне ответственным, ведь эти препараты обязаны быть безопасными для эмбриона и плода. Также необходим индивидуальный подход с учетом наиболее важных нейрогуморальных механизмов АГ. И наконец, гипотензивная терапия должна оказывать минимальное влияние на физиологическое течение беременности и родов.

Группы лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения АГ у беременных, представлены в национальных (ВНОК, 2008) и европейских (ESH, ESC, 2007) рекомендациях – это всего 3 группы анти-

гипертензивных лекарственных средств: **препараты центрального действия** (метилдопа, категория безопасности В по FDA, 750-1500 мг/сут., исключая период 16-20 недель гестационного срока – время дифференцировки нервной системы плода), **дигидропиридиновые антагонисты кальция** (категория С по FDA, пролонгированные – 1-2 раза в сутки, а также **кардиоселективные β-адреноблокаторы** (категория С по FDA, пролонгированные, атенолол противопоказан).

Необходимо подчеркнуть, что эти данные соотносятся с ретроспективными и проспективными исследованиями по применению антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, которые показали, что их можно назначать как в I, так и во II триместре беременности ввиду отсутствия тератогенного влияния и отсутствия неблагоприятного воздействия на прогноз беременности и родов.

Бета-адреноблокаторы рекомендуется применять начиная со II триместра, и их использование в плановой терапии АГ во время беременности способствует тому, что у женщин редко возникают гипертонические кризы, что крайне важно, поскольку такие кризы приводят к изменению кровотока в системе мать–плацента–плод. Это создает возможности для пролонгирования беременности и улучшения перинатальных исходов. Одним из рекомендованных β-блокаторов является биспролол (Конкор).

Практически половина беременных с АГ имеют фетоплацентарную недостаточность, поэтому в комплексную терапию таких пациенток в обязательном порядке должны входить препараты, улучшающие состояние плацентарного и плодового кровотока и оптимизирующие метаболические процессы в тканях. К ним относятся такие средства, как Актовегин, Хофитол, а также новый препарат Флебодиа 600.

Только совместные усилия терапевта, кардиолога, акушера и педиатра помогут сохранить жизнь и здоровье будущей матери и ее ребенку. 



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ: РОЛЬ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой мировую эпидемию с продолжающимся ростом числа диагностированных пациентов. 40% женского населения нашей страны имеет АГ. Распространенность АГ среди мужчин выше, чем у женщин в возрасте до 55-64 лет, затем частота АГ среди мужчин и женщин выравнивается, и в дальнейшем распространенность этой патологии среди женщин превышает таковую у мужчин.

55 лет – это средний возраст начала постменопаузального периода в жизни женщины. В период перименопаузы у женщины угасает функция яичников, возникает гипозстрогения и выраженный гормональный дисбаланс. Эти изменения приводят к появлению инсулинорезистентности, абдоминальному типу ожирения, и в конечном итоге вызывают гиперактивацию симпатической нервной системы. Активация симпатического тонуса и снижение парасимпатического тонуса ведет к изменению метаболизма, трофическим нарушениям, изменению центральной и периферической гемодинамики и к возможности тромбообразования. Все эти мощные каскадные патогенетические механизмы ведут к существенной перестройке в организме женщины и к формированию у нее АГ (см. рисунок).

В период перименопаузы женская гипертония имеет свои особенности. Обычно дебют повышения АД приходится на пременопаузу (40-45 лет). В этот период возникает выраженная вегетативная дисфункция с активацией симпатической нервной системы. В этом случае чаще повышается систолическое артериальное давление, отмечается выраженная парадоксальная реакция сосудистой стенки в ответ на выброс норадреналина, и даже небольшое его количество при психоэмоциональном стрессе может вызывать выраженный прессорный эффект. Характерна высокая вариабельность АД в течение суток. Появление АГ у женщин потенцирует развитие климактерического синдрома и сопровождается выраженными психовегетативными нарушениями, которые нередко требуют своей коррекции. Чаще всего АГ у женщин сочетается с выраженными изменениями метаболизма (менопаузальный метаболический синдром). Кроме этого, у женщин очень быстро формируется поражение органов-мишеней (изменения глазного дна, состояния сосудистой стенки, гипертрофия левого желудочка и др.). Учитывая вышеописанные патогенетические особенности развития АГ в период перименопаузы у женщин, а именно активацию



В.И. Подзолков, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №2 ММА им. И.М. Сеченова

симпатической нервной системы и тахикардию, следует обратить особое внимание при выборе класса лекарственных средств для лечения на β -адреноблокаторы (БАБ). Основными достоинствами БАБ в этой ситуации являются постепенное снижение АД, отсутствие ортостатической гипотонии, предотвращение индуцированного стрессом подъема АД, равномерное действие в течение суток, регрессия гипертрофии миокарда, предупреждение стенокардии и инфаркта миокарда, а также нарушений ритма сердца. Бета-адреноблокаторы – чрезвычайно гетерогенный класс лекарственных средств. Сегодня биспролол (Конкор) обладает наибольшей кардиоселективностью в этой группе. Конкор не влияет на уровни глюкозы у больных сахарным диабетом 2 типа, более выражено и равномерно по сравнению с атенололом снижает АД в течение суток, более выражено по сравнению с эналаприлом вызывает регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, не увеличивает риск депрессии, утомляемости и сексуальной дисфункции.

Вегетативный дисбаланс: повышение симпатического тонуса



D. Mann, 1996

Рисунок. Механизм развития артериальной гипертонии при вегетативном дисбалансе в период перименопаузы у женщин

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ



И.В. Жиров, д.м.н., профессор,
Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Росздрави, Москва

Развитие хронической сердечной недостаточности приводит к крайне неблагоприятному исходу различных заболеваний, в первую очередь несвоевременно диагностированной или неправильно леченной артериальной гипертензии.

Медиана выживаемости после установления диагноза сердечной недостаточности (СН) у мужчин составляет всего 1,7 года, а у женщин – 3,1 года (US Framingham Study, 2007). Вот почему улучшение диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) – чрезвычайно актуальная для российской кардиологии задача.

В декабре 2008 года на ежегодном съезде Общества специалистов по сердечной недостаточности были представлены итоги 9-летнего эпидемиологического наблюдения: диагноз ХСН выставлен 7,28% всех граждан РФ (9,5 млн человек), из них 72,5% составляли женщины (И.В. Фомин с соавт.). Поэтому для успешной терапии необходимо знать и использовать особенно-

сти ХСН именно у женщин. Оказалось, что 88% женщин с диагнозом ХСН имеют нормальную или слегка сниженную сократительную функцию левого желудочка (Kitzman et al., 2001). Это связано с более поздним дебютом ХСН у женщин по сравнению с мужчинами. Как известно, в популяции больных ХСН относительное количество пациентов с фракцией выброса ЛЖ более 50% с возрастом растёт (Tribouilloy C. et al.).

Пациентка с ХСН в клинической практике – это чаще всего пожилая женщина старше 65 лет, с неишемической этиологией ХСН (преимущественно на фоне АГ) и с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

А вот обобщенный портрет пациента-участника международных клинических исследований ХСН: это преимущественно мужчина старше 60 лет, с ишемической этиологией ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка. Как можно заметить, портреты участников исследований ХСН и реальных пациентов (пациенток) ХСН совершенно разнятся. И, конечно, результаты этих исследований нельзя свободно экстраполировать на пациенток с ХСН.

Мета-анализ результатов лечения в подгруппах мужчин и женщин с ХСН показал наличие гендерных различий. Так, в известном исследовании Consensus терапия ингибиторами АПФ мужчин привела к значительному снижению общей смертности, однако при терапии женщин наблюдалась тенденция к увеличению общей смертности по сравнению с контролем (Shekelle P.G., 2003). Также были показаны гендерные различия в сравнительной эффективности ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА): в отношении влияния на выживаемость ИАПФ оказались эффективнее в группе мужчин, а БРА – в группе женщин. В исследовании PRAISE обнаружено достоверное и значительное снижение общей смертности у женщин на фоне

приема амлодипина, у мужчин изменения были недостоверны.

Исследования, в которых изучалось влияние β-адреноблокаторов (CIBIS-II, COPERNICUS), также выявили наличие гендерных различий: в подгруппе женщин оказались значительно лучшие достоверные результаты снижения общей смертности, чем в подгруппе мужчин (Shekelle P.G., 2003) (см. рисунок).

На базе ФГУ РКНПК под руководством профессора С.Н. Терещенко было проведено открытое рандомизированное исследование с целью выявления клинических, этиологических и генетических маркеров эффективности фармакотерапии различными β-адреноблокаторами женщин с ХСН.

Больные были рандомизированы в 3 сопоставимых параллельных группы со сроком наблюдения 6 месяцев. В исследование включались пациентки со средним возрастом 60-66 лет, с длительностью ХСН в среднем 3 года, с преимущественно неишемическим генезом ХСН и тяжелой ХСН 3-4 ФК. Срав-



СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН

нивали три β-адреноблокатора – карведилол (средняя суточная доза 47 мг), бисопролол (средняя суточная доза 8,4 мг), небиволол (средняя суточная доза 7,6 мг), включенные в стандартную терапию ХСН у этих больных. Все 3 препарата были оригинальными. При статистической обработке результатов исследования использовались как регрессивный, так и факторный анализ на основе двусторонних гипотез. При этом принимались во внимание как показатели эффективности, так и показатели безопасности применения препаратов.

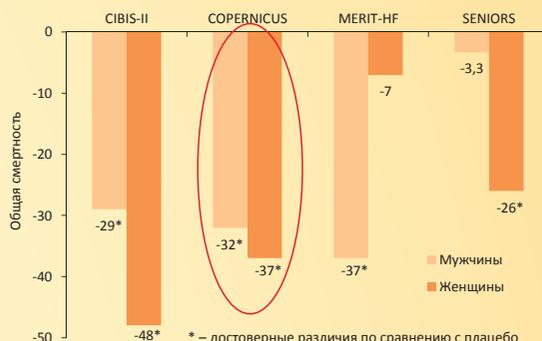
На основании полученных результатов был подготовлен алгоритм дифференцированного назначения β-адреноблокаторов у женщин с ХСН (см. таблицу). Знак «+» в таблице означает наличие преимуществ у препарата при данном факторе, знак «-» – отсутствие преимуществ. Небиволол предпочтителен только среди пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, однако частое развитие побочных эффектов, к сожалению, лимитирует

применение данного препарата при ХСН у женщин. Карведилол имеет преимущества среди пациентов с мерцательной аритмией и сахарным диабетом. Бисопролол имеет преимущества практически во всех группах пациентов. Кроме того, в этом исследовании обнаружено, что β-адренореактивность среди женщин с ХСН выше к бисопрололу, чем к другим β-адреноблокаторам.

Итак, в результате исследования были сделаны следующие выводы:

- β-адреноблокаторы при ХСН требуют дифференцированного назначения в зависимости от имеющихся клиничко-демографических характеристик пациентов;
- бисопролол (Конкор) показал наибольшую эффективность при лечении ХСН у женщин (по сравнению с карведилолом и небивололом).

Препарат Конкор – первый β-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН. Препарат имеет высокую степень безопасности применения у больных с сахарным диабетом, дислипидемиями, нетяжелыми



Shekelle P.G., Rich M.W. et al. Meta-analysis, JACC: 2003;41: 1530-38
Kizman et al, AIC 2001

Рисунок. Бета-адреноблокаторы в лечении ХСН у женщин

Таблица. Алгоритм дифференцированного назначения β-адреноблокаторов у женщин с ХСН

Критерии	Карведилол	Бисопролол	Небиволол
МА	+	+	-
Анемия	-	+	-
СД	+	+	-
ХОБЛ	-	+	-
Снижение СКФ	-	-	+
Возраст старше 70 лет	-	+	-

облитерирующими заболеваниями сосудов. Конкор не требует коррекции дозы у больных с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью.

К сожалению, имеющиеся в настоящий момент рекомендации не признают какие-либо гендерные различия в стратегии лечения ХСН у мужчин и женщин. Однако необходимо напомнить слова сэра Уильяма Джеймса о том, что вначале любая оригинальная теория признается абсурдной, потом – верной, и, наконец, столь важной и самобытной, что бывшие критики присваивают ее себе. И, возможно, дальнейшее изучение этой проблемы, а также проведение клинических исследований с преимущественным участием женщин позволит создать особые схемы терапии ХСН у женщин. Ведь основная цель лечения – это максимально повысить не только эффективность, но и качество жизни. **ЕФ**

Материал подготовила О. Татаренко



Ирина Карамова: «Сокращение уровня смертности от управляемых причин – одна из главных задач»



По мнению директора Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, академика РАМН Лео Бокерии, «потенциал у башкирских кардиохирургов колоссальный». В Республике Башкортостан оказывается существенная государственная поддержка развитию кардиохирургической помощи населению. Здесь активно внедряются новые технологии профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. О сегодняшнем дне и перспективах развития кардиологической и кардиохирургической служб в Башкортостане региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии» Гузель Юсуповой рассказывает Ирина Марсильевна Карамова, кандидат медицинских наук, главный кардиолог Министерства здравоохранения республики.

И.М. Карамова, главный специалист-кардиолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, главный врач ГУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», кандидат медицинских наук. Заслуженный врач РБ, отличник здравоохранения РБ. Опытный организатор здравоохранения

Ирина Марсильевна, какова ситуация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Башкортостане?

В республике Башкортостан (РБ) 32,2% взрослого населения страдает заболеваниями сердечно-сосудистой системы. К началу 2010 г. зафиксировано 1036246 больных, из них – артериальной гипертонией – 443307 человек (42,8%), цереброваскулярными болезнями – 228783 (22,1%), ишемической болезнью сердца – 226908 (21,9%). В их числе больных стенокардией – 88228 человек (38,8%), инфаркт миокарда перенесли 4822 жителя РБ (2,1%). Общая заболеваемость болезнями системы кровообращения (БСК) на 100 тыс. человек взрослого населения

в 2009 г. по сравнению с 2005 г. увеличилась на 24,1% (рисунок 1). Выявляемость артериальной гипертонии за последние 5 лет возросла на 38,6%. В структуре причин смерти БСК занимают первое место.

В чем, на Ваш взгляд, заключаются основные причины высокой летальности населения от сердечно-сосудистых заболеваний в регионе?

Главные из них – ишемическая болезнь сердца (50,9%) и цереброваскулярные болезни (34,8%). Активное проведение первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может уменьшить риск их возникновения. Финансирование профилактических программ по коррекции факторов риска развития инфаркта миокарда или инсульта требует гораздо меньше средств, чем лечение уже развившихся сердечно-сосудистых катастроф. Основной акцент мы делаем на борьбу с управляемыми факторами риска ССЗ. Профилактика только двух из наиболее распространенных источников риска – артериальной гипертонии и курения – за 5 лет приводит к снижению их распространенности на 20% и уменьшению смертности от ССЗ на 15%. Уменьшить опасность развития ССЗ возможно при исключении из жизни населения курения, злоупотребления алкоголем, гиподинамии, неправильного питания, стресса,

повышенного уровня холестерина в крови, избыточной массы тела. Россияне в 56,9% случаев умирают именно от ССЗ. В Европе эти цифры составляют 37-42%, в Америке показатели еще ниже. США, кстати, вообще можно поставить в пример. Еще 20-30 лет назад смертность от ССЗ в США и нашей стране была практически одинаковой, но Америка за 20 лет сумела снизить ее почти вдвое, а в России она выросла в два раза. И, поверьте, уровень нашей медицины тут совершенно ни при чем. Российские, европейские и американские стандарты в лечении этих заболеваний сегодня одни и те же. К сожалению, у нас в республике, как и в стране в целом, еще не сформирован идеал здоровья в его подлинном содержании как важнейшей составляющей качества жизни и общественного престижа нации. До сих пор не созданы условия для развития технологий культуры здоровья и здорового образа жизни. Здоровье не приобрело нравственную ценность, отсутствуют мотивации населения к его сохранению и адекватному контролю. Современный концептуальный подход к профилактике ССЗ диктует необходимость поиска новых форм и методов работы в этой области. Россия присоединилась к Международной рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака. В течение ближайших 5 лет начнется ограничение его потребления. Правительство

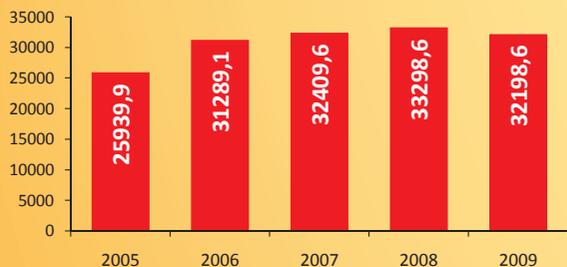


Рисунок 1. Динамика общей заболеваемости БСК взрослого населения РБ в 2005-2009 гг.
(на 100 тыс. человек взрослого населения)

населения Республики Башкортостан нашего здравоохранения»

Таблица. Показатели заболеваемости взрослого населения Республики Башкортостан болезнями системы кровообращения в 2007-2009 гг. в сравнении с РФ и ПФО

Наименование показателей	РБ			РФ		ПФО	
	2007	2008	2009	2007	2008	2007	2008
Зарегистрировано больных болезнями системы кровообращения (на 100 тыс. взр. нас.) всего, в том числе:	32285,4	33298,6	32198,6	25822,9	26415,7	29145,1	29875,0
Артериальная гипертония	12237,5	13915,9	13463,9	9308,8	9810,8	9933,1	10658,1
Ишемическая болезнь сердца	7400,5	7531,8	7050,6	6200,2	6189,7	6065,9	6180,5
Стенокардия	3042,3	3244,4		2744,6	2737,8	2768,0	2836,2
Острый инфаркт миокарда	129,7	129,2	131,0	140,2	139,5	156,0	159,4
Повторный инфаркт миокарда	13,9	16,6	18,8	20,3	20,6	23,2	25,2
Цереброваскулярные болезни	6981,3	7547,2	7419,5	5892,9	5904,4	7305,2	7469,5

РФ приняло решение о запуске государственной программы «Здоровая Россия» (2009-2012 гг.). Это не просто набор мероприятий и даже не долгосрочный план действий. Это начало важных перемен в образе жизни страны, формировании современных стандартов здоровья наших соотечественников.

Охарактеризуйте, пожалуйста, систему кардиологической службы в республике. Какими лечебно-профилактическими учреждениями она представлена?

ССЗ остаются наиболее актуальной и социально-значимой проблемой здравоохранения большинства стран мира. Башкортостан по многим параметрам здоровья населения относится к относительно благополучным территориям, но в последние годы мы также переживаем демографический кризис. Это связано со старением и естественной убылью населения, низкой средней продолжительностью жизни и рождаемостью, высокой смертностью. Для оказания специализированной помощи больным с ССЗ республика располагает разветвленной сетью кардиологических отделений и кабинетов на базе стационаров и поликлиник, квалифицированными кадрами. Если к концу прошлого года в ЛПУ РБ была «развернута» 1441 кардиологическая койка, то в нынешнем году их число увеличилось на 180. В республике функционирует 5 межрайонных

специализированных кардиологических отделений на 264 места. Роль ведущего учреждения по оказанию населению РБ специализированной кардиологической лечебно-консультативной, диагностической помощи возложена на РКД – 470 коек, из них 270 – кардиологических. При диспансере имеется поликлиника на 250 посещений в смену. Обеспеченность койками на 10 тыс. взрослого населения в РБ – 4,5. Это на 15,4% больше, чем два года назад. В амбулаторно-поликлинической сети ЛПУ функционируют 83 кардиологических кабинета.

Как соотносятся данные по сердечно-сосудистым заболеваниям в Башкортостане с другими регионами Российской Федерации?

Показатели заболеваемости взрослого населения РБ в сравнении с Российской Федерацией и Приволжским федеральным округом (ПФО) отличаются существенно в лучшую сторону. Их 14 регионов ПФО Башкортостан по выявлению АГ занимает лидирующее положение. В РБ заболеваемость острым инфарктом миокарда ниже, чем в РФ и ПФО соответственно на 7,4% и 18,9%. Повторным инфарктом миокарда – ниже на 19,4% и 34,1%. Цереброваскулярные заболевания – на одном уровне с ПФО и выше, чем в РФ, на 28% (см. таблицу). Из регионов ПФО в Башкортостане смертность населения от БСК остается самой низкой после Чувашской

(685,9 чел.) и Удмуртской (751,2 чел.) республик. По сравнению с РФ смертность в РБ на протяжении многих лет остается ниже. В республике в 2008 году показатель смертности был ниже, чем в РФ (835,5 на 100 тыс. населения) на 6,4% и составляет 781,9 на 100 тыс. населения.

Каковы основные проблемы в детской кардиологии? Что делается для улучшения качества жизни больных детей в сельской местности?

Одна из основных проблем кардиохирургии – улучшение качества оказания помощи детям, особенно новорожденным с врожденными пороками сердца (ВПС). Они занимают значительное место в структуре младенческой смертности. Ежегодно в республике количество детей с ВПС увеличивается. Только в прошлом году вновь взято на учет 848 детей,



Республиканский кардиологический диспансер Министерства здравоохранения РБ



Идет операция на сердце

из них 416 – новорожденных. У нас нет уверенности, что все дети с этой патологией выявлены. В регистре ВПС числится 5682 детей, 335 из них показано оперативное лечение. В 2009 г., по сравнению с 2006 г., число прооперированных детей возросло в 2,6 раза. Это связано с ранней диагностикой ВПС. Наши самые маленькие пациенты оперируются в возрасте от 1-3 дней. Благодаря своевременному оперативному вмешательству они становятся полноценными гражданами Башкортостана. Отрадно, что специалисты Республиканского кардиодиспансера вносят свою достойную лепту в снижение младенческой смертности в республике.

В нашем диспансере открыто самостоятельное детское кардиохирургическое отделение с маломестными палатами-боксами для новорожденных. Мы стараемся создать идеальные условия для хирургического лечения детей всех возрастов. Заботливое отношение медицинского персонала к малюткам, создание домашней обстановки и благоприятного эмоционального фона помогает им справляться с недугами и переносить тяжелейшие операции. При оперативной коррекции ряда ВПС у детей стали шире применяться щадящие способы. Среди них – операции по транскатетерному закрытию дефектов перегородок сердца и аорто-легочных сообщений специальными устройствами (окклюдерами и спиральями). Это позволяет избежать продолжительных, изнуряющих и очень травматичных операций в условиях искусственного кровообращения. Мы ставим ребенка на ноги уже на следующий день после операции. Современные

ангиографические установки помогают проводить на очень высоком уровне диагностические и лечебные процедуры при ВПС, в том числе у новорожденных и детей первого года жизни.

Ирина Марсиловна, возглавляемый Вами Республиканский кардиодиспансер (РКД) в 2010 году был признан лучшим лечебно-профилактическим учреждением Башкортостана. Ваш коллектив добился впечатляющих результатов. Расскажите об этом подробнее.

Диспансер был открыт в апреле 1981 года. За 30 лет десятки тысяч наших соотечественников были спасены врачами от смерти, сотни тысяч вернулись к полноценной жизни. Значительным этапом в развитии сердечно-сосудистой хирургии в РБ стало открытие в октябре 2001 года на базе диспансера кардиохирургического блока. Сегодня в РКД, одном из крупнейших в РФ, проводится широкий спектр оперативных вмешательств, в том числе шестой и седьмой категории сложности. В их числе – операции при тетраде Фалло и транспозиции магистральных сосудов сердца, ишемической болезни сердца, различных нарушениях его ритма. У нас работают около 900 сотрудников, это наша гордость. Среди 194 врачей – 4 доктора медицинских наук и 37 кандидатов, 54 врача имеют высшую категорию, 34 специалиста – 1 категорию. Почетных званий заслуженного врача РБ удостоены 11 человек, отличников здравоохранения РФ и РБ – 57 докторов. Могу сказать с полной уверенностью, что нашим специалистам присущи ответственность, самопожертвование, стремление к решению сложнейших научно-практических задач по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты нам доверяют, и это самое главное.

Какие в диспансере существуют отделения? Сколько больных получают специализированную помощь?

У нас 28 структурных подразделений и служб, в их числе стационар на 470 коек, отделение амбулаторного диализа на 30 мест, поликлиника на 250 посещений в день, 4 параклини-

ческих отделения и другие вспомогательные службы. Терапевтический блок на 330 коек включает в себя отделения реанимации и интенсивной терапии, острого инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, отделение долечивания, детское кардиологическое отделение и отделение реабилитации. Хирургический блок предназначен для 140 пациентов. В его составе – кардиохирургическое отделение №1 детское, кардиохирургическое отделение №2, два отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, сосудистой хирургии, анестезиологии – реанимации с лабораториями искусственного кровообращения и гипотермической защиты. Ежегодно стационарную кардиологическую помощь получают более 11 тысяч жителей городов и сельских районов Башкортостана, консультативная помощь оказывается почти 70 тысячам больных. С момента открытия кардиодиспансера в Уфе прошли обследование и пролечились около 300 тысяч пациентов.

Какие виды высокотехнологичной медицинской помощи у Вас оказываются?

Приоритетными для нас являются улучшение качества оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом; реализация республиканской целевой программы «Артериальная гипертензия (2009-2013)»; совершенствование высокотехнологичных методов лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В РКД выполняются практически все виды высокотехнологичной медпомощи. Это и коррекция врожденных и приобретенных пороков сердца, операции по реваскуляризации миокарда (баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий, аорто- и маммарокоронарное шунтирование), имплантации электрокардиостимуляторов, электрофизиологические исследования проводящей системы сердца с последующей радиочастотной абляцией. Мы располагаем необходимой материально-технической базой и профессионалами, владеющими уникальными технологиями операций на сердце и сосудах.

В диспансере пять хирургических отделений на 140 коек, отделение анестезиологии-реанимации на 18 больничных, шесть действующих операционных, оснащенных пятью современными аппаратами искусственного кровообращения. Из самых инновационных и дорогостоящих видов медицинской техники в диспансере хочу особо выделить трех- и четырехкамерные эхокардиографы, автоматические биохимический и иммуноферментный анализаторы, внутрисердечный дефибриллятор и лечебно-диагностический комплекс. В его составе – электрофизиологическая станция исследования проводящей системы сердца и лечения методом РЧА.

Одно из перспективных направлений мировой медицины – малоинвазивные и эндоваскулярные методы хирургического лечения ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. В диспансере активно применяются стентирование и ангиопластика коронарных артерий, аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование, а также операция на работающем сердце с использованием временных коронарных шунтов. У нас ежегодно отмечается рост оперативных вмешательств на сердце и сосудах и рентгенодиагностических исследований (рисунки 2). В прошлом году их было 9603, это в 2,5 раза больше, чем четыре года назад.

Сейчас в среднем за неделю мы выполняем до 150 операций, их них более 20 – в условиях искусственного кровообращения (ИК). В 2009 г. было проведено 1011 операций в условиях ИК, из них 212 – у детей (21%), что позволило нам войти в число центров, выполняющих 1000 и более операций в год при ИК.

У нас идет постоянный рост коронарографий. С 2006 по 2009 год отмечено увеличение в 2,8 раза, их число в 2009 г. составило 3348. В прошлом году количество операций аортокоронарного шунтирования по сравнению с 2006 годом возросло в 2,1 раза и составило свыше 500. Мы внедряем новые методы эндоваскулярной хирургии, в частности стентирование сонных артерий. Это закономерный результат напряженного труда сердечно-сосудистых

хирургов кардиодиспансера. Тенденция ежегодного увеличения высокотехнологичных методов в структуре хирургической помощи больным с ССЗ свидетельствует об успешной модернизации кардиохирургической службы республики. Это благоприятно сказывается на качестве здоровья населения, снижении показателей инвалидности и смертности.

В диспансере также получают высокотехнологичную специализированную помощь больные с хронической почечной недостаточностью.

На базе диспансера располагается Башкирский центр амбулаторного диализа на 30 мест. Он оснащен современным медицинским оборудованием для лечения больных с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии. При круглосуточном режиме работы он оказывает специализированную помощь сотням пациентов. В прошлом году здесь смогли пролечиться 30393 человека. У нас также обучается медперсонал больниц республики, где открываются подобные подразделения.

В декабре прошлого года у нас был также открыт центр телемедицины. Это девятый подобный центр высоких информационных технологий в здравоохранении РБ. Башкирские специалисты активно применяют его для мобильной связи с российскими и зарубежными клиниками. Всего в республике планируется открыть 17 центров и 60 пунктов телемедицинской сети.

В каких федеральных целевых программах Ваше учреждение принимает участие?

РКД участвует в реализации Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2011)». В Башкортостане уже завершена программа по профилактике и лечению артериальной гипертонии в РБ в 2003-2008 гг. Сейчас реализуется «Артериальная гипертония на 2009-2013 гг.», ставшая логическим продолжением предыдущей. Наш кардиоцентр является ее ответственным исполнителем. Основная цель – комплексное



Рисунок 2. Количество операций и исследований в РКД в 2005-2009 гг.

решение вопросов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с АГ, снижение заболеваемости населения, инвалидности и смертности. Мы исполняем также Программы по снижению предотвратимой смертности, травматизма, заболеваемости населения РБ болезнями системы кровообращения в 2008-2012 гг. Большое внимание уделяем развитию и совершенствованию системы диагностики и лечения детей и формированию здорового образа жизни у населения. Самый значимый результат комплексной работы – снижение в Башкортостане смертности от болезней системы кровообращения в 2009 году по сравнению с 2008 годом на 13%, от обширного инфаркта миокарда – на 27,1%.

Какие уникальные операции по оздоровлению жителей республики провели кардиологи РКД?

Из новейших прогрессивных технологий, внедренных в диспансере, особого внимания заслуживает метод электрофизиологического исследования (ЭФИ) и лечения



Директор НЦССХ им. А.Н. Бакулева, академик РАМН Лео Бокерия с коллегами из Республики Башкортостан в Республиканском кардиологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Башкортостан



В отделении анестезиологии и реанимации РКД

сложных нарушений ритма сердца методом радиочастотной абляции (РЧА). Всего в РКД проведено более 500 таких операций. Освоен метод ресинхронизирующей сердечной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. Для предотвращения внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний впервые в РБ в 2007 году внедрена операция имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Год назад впервые в Башкортостане проведена операция радиочастотной абляции левого предсердия при фибрилляции предсердий в сочетании с протезированием митрального клапана и аортокоронарным шунтированием с использованием радиочастотного прибора Cobra. В апреле 2010 года был освоен новый метод хирургического лечения больных с нарушениями ритма сердца – радиочастотная изоляция устья легочных вен при фибрилляции предсердия. Это освобождает пациентов от утомительных дальних поездок, сохраняет в бюджете республики средства, затрачиваемые на операции в федеральных центрах, избавляет больных от длительного приема лекарств.

В республике созданы региональный сосудистый центр на базе ГКБ №22 скорой медицинской помощи и первичные сосудистые отделения в городах Октябрьском (ГКБ №2), Белорецке (ЦРБ), Уфе (ГКБ №18). На основе современных международных рекомендаций, успешно применяемых во всем мире, в диспансере используются новые схемы оказания помощи больным с острым коронарным синдромом

(с предынфарктным состоянием и острым инфарктом миокарда). При своевременной доставке «неотложной» пациентам с острым коронарным синдромом по показаниям проводится тромболитическая терапия или экстренная коронарография, баллонная ангиопластика с последующим стентированием коронарных артерий. Больных, у которых нам удалось предотвратить развитие инфаркта миокарда или его тяжелых осложнений, насчитывается на сегодня более 3000. Четвертый год на дополнительные средства, выделенные из бюджета РФ, у нас идут высокотехнологичные операции сердечно-сосудистого профиля.

Особо мне хотелось бы рассказать об очень важной медико-социальной и общественно-значимой акции, объединившей в едином душевном порыве тысячи башкортостанцев. По инициативе Президента общероссийской организации «Лига здоровья нации» академика РАМН Л. Бокерии и по Распоряжению Президента РБ М. Рахимова «О проведении Всероссийской благотворительной акции «Прикоснись к сердцу ребенка», в Башкортостане с 1 по 12 декабря успешно прошла прекрасная гуманная акция. Каждый год в нашей стране рождается почти 25 тысяч детей с врожденными пороками сердца. Больше половины таких детей нуждается в срочном оперативном вмешательстве. Более 75% малышей, которым вовремя не проведена операция, погибают, не дожив до года. Вместе с тем более 97% своевременно прооперированных юных россиян становятся совершенно здоровыми.

У акции простая и понятная цель: оказать финансовую поддержку детям, нуждающимся в операции на сердце, показать, что существует шанс их полного излечения от ВПС, продемонстрировать возможности пациентов, перенесших подобную операцию. ГУЗ РКД обратился к населению РБ с призывом: «Прикоснись к сердцу ребенка и помоги ему выжить! Дай шанс стать полноценным гражданином нашей республики и страны! Благодарностью Вам будут улыбки, смех и радость спасенных детей!»

Сотни общественных организаций, учреждений, руководители коммерческих структур, предприятий, детские фонды, студенты, пенсионеры горячо откликнулись на призыв благотворительной акции и перечислили денежные средства. Акция в Башкортостане достигла своей цели. Привлечено внимание широкой общественности к проблемам здоровья детей с ВПС. Всего поступило в благотворительный фонд 18 млн рублей. Все средства будут использованы на оплату лечения маленьких пациентов, нуждающихся в операциях в НЦССХ и РКД. В рамках акции врачами центра были проконсультированы дети даже из самых отдаленных районов РБ, в том числе из домов ребенка, проведен отбор на оперативное лечение. За большой вклад в проведение акции в Республике Башкортостан активные участники были награждены памятными подарками и грамотами. Самоотверженный труд кардиологов и кардиохирургов во имя спасения людей высоко оценен Правительством и Президентом РБ. Республиканский кардиологический диспансер был признан лучшим лечебно-профилактическим учреждением Башкортостана.

В адрес нашего коллектива поступило Благодарственное письмо Президента М. Рахимова. Месяц назад глава республики подписал Указ «О присуждении Премий Президента РБ в области качества продукции (товаров и услуг) за 2009 год». РКД удостоен первого места за высокое качество оказания медицинских услуг населению.

Сокращение уровня смертности населения республики от управляемых причин – одна из главных задач поставленных руководством РБ перед здравоохранением. Реализация федеральных и региональных программ в области практической медицины, внедрение в клиническую практику современных высокоинформативных диагностических методик, новых методов лечения, увеличение объемов медпомощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ее доступность – залог нашего успеха. Это начало большого пути кардиологов и кардиохирургов во благо сохранения здоровья жителей Башкортостана.

Достаточно ли в РБ специалистов вашего профиля?

РКД является клинической базой 5 кафедр БГМУ: госпитальной хирургии, функциональной кардиологии ИПО, клинической функциональной диагностики ИПО, подготовки интернов и детской кардиологии, факультетской педиатрии с пропедевтикой. С ними нас связывает совместная плодотворная работа. На базе кафедр готовятся врачебные кадры для ЛПУ, внедряются новые формы повышения квалификации практических врачей, проводятся еженедельные анализы интересных клинических случаев, реферативные обзоры медицинской литературы, консилиумы, конференции. Важнейшее направление деятельности – многоплановая научно-исследовательская работа по актуальным вопросам кардиологии, защита докторских и кандидатских диссертаций, получение патентов на изобретения.

Как Вы оцениваете роль региональных СМИ в пропаганде здорового образа жизни?

В Башкортостане ведется активная информационно-просветительская кампания среди населения. Оно должно знать о причинах возникновения заболеваний сердца и сосудов, и главное, как их избежать. Взаимодействие со СМИ – важное условие успешной профилактической работы.

Только за последние годы наши сотрудники участвовали в 97 телевизионных передачах и 31 радиопрограмме. По Башкирскому спутниковому ТВ в передаче «Здорово!» проводилась телевизионная «Школа для больных с АГ».

Опубликовано 86 медицинских сообщений по привлечению жителей РБ к здоровому образу жизни, издано 84 учебно-методических материала.

Специалисты РКД ведут школы для больных с АГ на страницах местных газет «Домашний доктор», «Вечерняя Уфа» и других. Мы организуем массовые мероприятия по активному выявлению лиц на ранних стадиях АГ с последующим динамическим наблюдением и охватом целевой диспансеризацией.

Освещают журналисты и про-

ведение в ЛПУ республики Дней открытых дверей с измерением АД, снятием ЭКГ, консультацией кардиолога или терапевта. Корреспонденты получают большой фактический материал. Ежегодно РКД выступает с поддержкой инициатив Всемирной лиги борьбы с гипертонией, Всероссийского научного общества кардиологов, Российского кардиологического научно-производственного комплекса, благотворительного фонда «Артериальная гипертония» по проведению Дней борьбы с АГ, недель «Здоровое сердце», акций «Проверь свое артериальное давление и вес», «Брось курить!».

С 2003 по 2009 годы кардиодиспансером было организовано 12 республиканских акций по проверке АД. Обследование прошли более 150 тыс. человек, из них у 43% было выявлено превышение нормативных показателей.

Широкое распространение в РБ получили «Школы здоровья для больных с артериальной гипертонией», сейчас их 112. В диспансере функционирует 5 школ здоровья – школы АГ для взрослых и детей, для больных ИБС, здорового ребенка, для больных с хроническим пиелонефритом на диализе и «Атеро-центр».

Для врачей республики за последние 6 лет проведено 24 выездных школ-семинаров на тему «Актуальные вопросы кардиологии». Обо всем об этом печатные и электронные СМИ ярко и интересно рассказывали читателям и зрителям.

Башкирский кардиодиспансер интегрируется в международное медицинское сообщество. С кем вы поддерживаете творческие контакты?

Мы активно сотрудничаем с известными учеными нашей страны, крупнейшими клиниками России в области профилактики, диагностики и лечения ССЗ. В их числе Государственный научный центр профилактической медицины, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, НЦССХ им. А.Н. Бакулева, НИЦ ПМ Минздравсоцразвития России, Учебно-научный медицинский центр

Управления делами Президента РФ, МГМСУ, РГМУ, РАМН ИПО.

Для обмена опытом РКД посетили зарубежные коллеги Э. Янсен (Нидерланды), В. Вольнер (Австрия), П. Гавора (Словакия), ведущие российские специалисты – академики РАМН Р. Акчурин и В. Федоров. В прошлом году с докладами на конференциях и семинарах в Уфе выступили профессор, заведующий кафедрой радиологии, нейрорадиологии и эндоваскулярной хирургии медицинского факультета Лиссабонского университета Дж. Кампоз и консультант этой кафедры, профессор Р. Рамазанов.

Для участия в конгрессах и симпозиумах ведущие доктора РКД выезжали в Словакию, Германию, Испанию, Италию, Швейцарию, США, Бельгию, Португалию и Францию.

По приглашению Минздрава РБ к нам приезжала бригада специалистов НЦССХ им. А.Н. Бакулева в составе директора центра, лауреата Ленинской и Государственной премий, заслуженного деятеля науки РФ, академика РАМН Л. Бокерии и руководителя отделения неотложной хирургии врожденных пороков у детей раннего возраста НЦ, доктора медицинских наук, профессора К. Шаталова. Именитые гости провели мастер-классы для башкирских специалистов по лечению детей с врожденными и приобретенными пороками сердца. Столичные коллеги отметили хорошую оснащенность РКД современным медицинским оборудованием, достойный уровень кардиологической и кардиохирургической служб республики. 



Президиум научно-практической конференции в Уфе «Актуальные вопросы кардиологии» возглавляет И.М. Карамова



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Российский государственный медицинский университет
Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства России

24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е. М. Тареева

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Дмитрий Смирнов,
Дмитрий Альперович

В рамках Конгресса:

11-й ежегодный форум
Скорая помощь  **2010**

Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:



КУДЕСАН ЗАРЕГИСТРИРОВАН КАК ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

В апреле 2010 года препарат Кудесан (капли для приема внутрь) зарегистрирован в качестве лекарственного средства (ЛС), регистрационный номер ЛСР-003092/10.

Препарат Кудесан является источником коэнзима Q_{10} . Как известно, основная функция коэнзима Q_{10} – участие в аэробном процессе образования энергии в форме молекул АТФ, заключающееся в сопряжении реакций окислительного фосфорилирования с переносом электронов в дыхательной цепи митохондрий. Коэнзим Q_{10} выступает также в качестве антиоксиданта, предотвращающего повреждение мембран в липосомах, протеинах, ДНК и биологических мембранах. В качестве антиоксиданта коэнзим Q_{10} превосходит все остальные естественные антиоксиданты и поэтому считается наиболее перспективным для применения в широкой клинической практике.

Коэнзим Q_{10} был открыт в 1955 году, в 1957 году Карл Фолкерс установил его химическую структуру. Уже в 1965 году коэнзим Q_{10} начал применяться для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а в 1978 году за описание биологической роли Q_{10} присуждена Нобелевская премия. В 1997 году создана Международная ассоциация по коэнзиму Q_{10} (IQA), призванная поддерживать научные исследования, связанные с этим веществом (<http://www.icqa.org>).

В частности, благодаря работе зарубежных и отечественных исследователей обнаружена прямая взаимосвязь между тяжестью такого серьезного заболевания, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), и концентрацией коэнзима Q_{10} в крови больных. Это открытие позволило использовать методику определения концентрации коэнзима Q_{10} в крови пациентов с ХСН для прогнозирования дальнейшего течения заболевания, что, в свою очередь, позволяет своевременно принять необходимые меры, в том числе с использованием препаратов коэнзима Q_{10} в качестве «заместительной» терапии, учитывая снижение его содержа-



ния в организме при заболевании.

После получения данных о длительном успешном применении коэнзима Q_{10} при ХСН за рубежом и в России в 2009 году препараты коэнзима Q_{10} были включены в национальные клинические рекомендации Всероссийского общества кардиологов по терапии ХСН.

Кроме того, коэнзим Q_{10} в течение многих лет успешно применялся в педиатрической практике, что подтверждается многочисленными клиническими испытаниями.

На основании данных исследований зарегистрированы следующие рекомендации для применения Кудесана.

Кудесан рекомендован **взрослым:**

- для профилактики и в составе комплексной терапии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы – ХСН (в том числе при дилатационной кардиомиопатии), ишемической болезни сердца (в том числе при инфаркте миокарда в период восстановительной терапии), аритмий, артериальной гипертензии, в период подготовки к проведению операций на сердце, при пороках сердца;

- для улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам у спортсменов.

Кудесан рекомендован **детям (с 1 года):**

- для профилактики и в составе комплексной терапии заболева-

- сердечно-сосудистой системы – аритмий, хронической сердечной недостаточности (в том числе при дилатационной кардиомиопатии), в период подготовки к проведению операций на сердце (при врожденных и приобретенных пороках);

- желудочно-кишечного тракта – хронического гастродуоденита;

- заболеваний почек – хронического пиелонефрита, метаболической нефропатии;

- нервной системы (в том числе при наследственных нейродегенеративных заболеваниях) – мигрени, расстройств вегетативной нервной системы (нейроциркуляторная дистония), митохондриальной энцефаломиопатии (MELAS синдром), синдрома Лейга, туберозного склероза, врожденных миопатий, мышечных дистрофий;

- в комплексной терапии заболеваний, связанных с нарушением обменных процессов – при астеническом синдроме и в восстановительный период после тяжелых заболеваний и хирургических вмешательств.

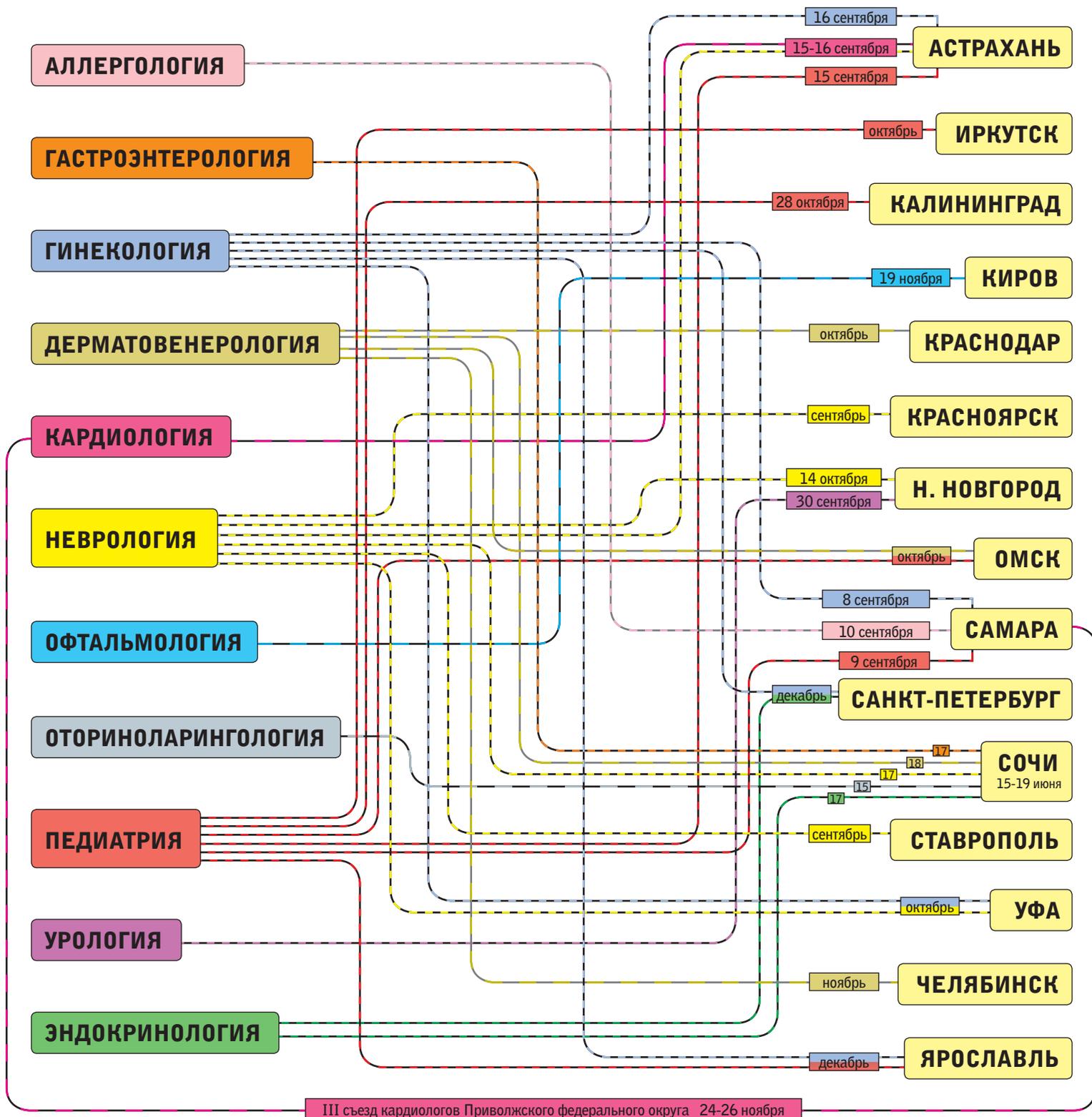
Кудесан рекомендован также взрослым и детям (старше 1 года) для профилактики и восполнения недостаточности коэнзима Q_{10} .

Препарат Кудесан выпускается фармацевтической компанией «АКВИОН» (Россия).

Источник: пресс-релиз компании «АКВИОН»

Образовательный проект «Здоровье»

план региональных научно-практических конференций на II полугодие 2010 г.





Доказанная защита Ваших пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений!¹

Пациентам:

- с сахарным диабетом
- с периферическим атеросклерозом¹

МИКАРДИС 
ТЕЛМИСАПТАН

Максимальная ЗАЩИТА органов-мишеней, контроль АД в течение 24 часов

Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном на «конечные точки» (более 25 000 пациентов, 5,5 лет)¹

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®. Торговое название: Микардис® (Miconardis®). Регистрационный номер: П №015387/01 от 15.12.09 г. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертония, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата, беремен-

Boehringer
Ingelheim

Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7801

ность, период кормления грудью, выраженные нарушения функции печени, первичный альдостеронизм, возраст до 18 лет, наследственная непереносимость фруктозы. Взаимодействие: Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Дозировка и назначение: Взрослые: начальная рекомендованная доза Микардис® — 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, максимальная рекомендованная доза Микардис® может быть увеличена до 80 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты: режим дозирования не требует изменений. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: рекомендованная доза — 1 таблетка препарата Микардис® 80 мг, 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. Побочные действия: головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей, выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия,

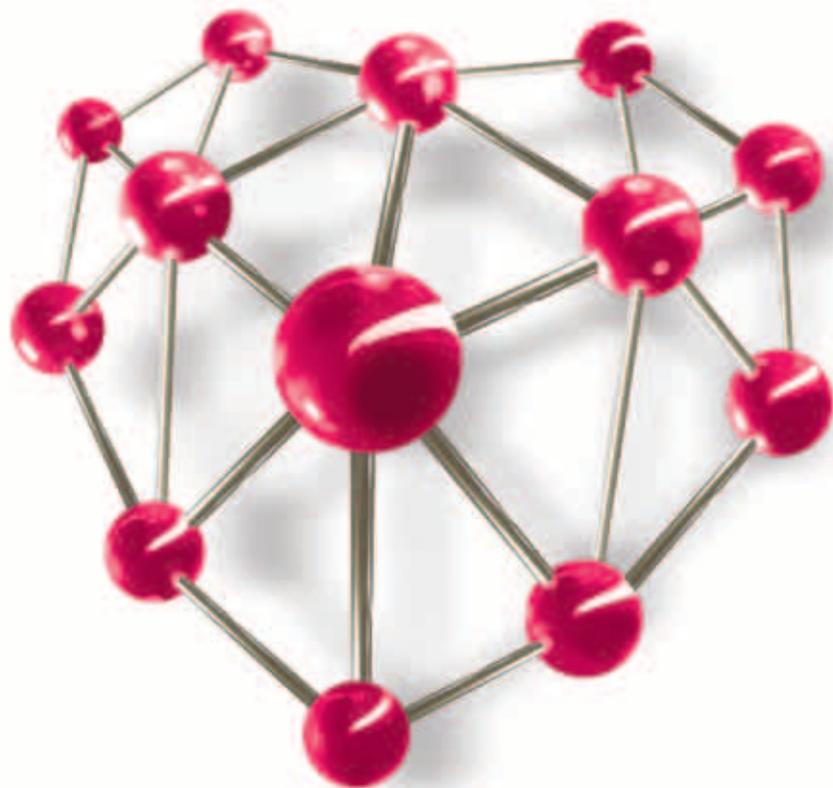
боль в груди, диспепсия, боли в животе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в спине, симптомы, подобные гриппу, инфекции мочевыводящей системы, повышение концентрации креатинфосфокиназы, токсическая слепота и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С и в защищенной от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Микардис® (телмисартан). Рег. номер П №015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид). Подробную информацию о препаратах см. инструкцию по медицинскому применению.

References: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high-risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559.

МИЛДРОНАТ®

Антиишемическое средство,
корректирующее метаболизм



Сердце
под защитой

- Выраженная противоишемическая и антиангинальная активность¹
- Доказанная эффективность и безопасность²
- Достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в нитратах³
- Повышение физической и умственной работоспособности

¹Маринов С. В., К.П. Кручинин, и др. (2002). «Эффект толкано водородом на жизнеспособность и функциональную активность миокарда при стенокардии». Российский журнал сердца и кровообращения 4 (1) (страницы 202-206).

²Степанов Н. В., В. В. Дроздов, и др. (2007). «Влияние ритмичной комбинированной фармакотерапии коронарной болезни сердца на функциональные и биохимические показатели». Российский журнал сердца и кровообращения 9 (1) (страницы 12-14).

³Сидорова А. В., Ю. В. Павлов, и др. (2006). «Влияние антиишемического препарата милдроната на коронарный кровоток у пациентов с ишемической болезнью сердца». Российский журнал сердца и кровообращения 8 (2) (страницы 31-36).



Эксклюзивный дистрибутор
ОАО "Фармстандарт"
Россия, г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д.56
Тел./факс: +7 (495) 970-00-30/32

П №016028/01
П №016028/02
ЛС-001115

Grindex