

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4
2011

*кардиология и
ангиология*

Люди. События. Даты

Всемирный день сердца:
Е.И. Чазов и Л.А. Бокерия
о здравоохранении в России

Тема номера: гипертония

Выбор препарата для лечения
артериальной гипертонии
у пациентов с метаболическим
синдромом

Кардиопрофилактика

Актуальные вопросы терапии
статинами

Форум

Метаболический синдром – фактор
кардиоваскулярного риска

Опыт регионов

Стратегия борьбы
с сердечно-сосудистой патологией

**Статин
последнего поколения
стал доступней!**

МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН

- Быстрая коррекция уровня липидов
- Полный спектр дозировок – 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг
- 30 таблеток в упаковке

**Верни чистоту
сосудам!**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: (495) 363 39 50; Факс: (495) 363 39 49; www.g-richter.ru



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

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2011»



23–24 ноября 2011 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 реанимация
- 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 1 мая 2011 г. до 1 октября 2011 г. Тезисы представляются на русском языке. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru. Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут! Публикация тезисов – бесплатно.

Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Всероссийское научное общество кардиологов
Самарское областное научное общество терапевтов (секция кардиологов)

научно-практическая конференция «КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ – 2011»



27–28 октября 2011 года

г. Самара, ул. Гагарина, д. 18, учебный корпус СамГМУ

В конференции примут участие кардиологи, неврологи, терапевты, педиатры, ревматологи, врачи функциональной диагностики, клинические фармакологи, врачи скорой помощи, реаниматологи, средний медицинский персонал

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии и неврологии и их значение для практической медицины
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Первичная и вторичная профилактика, вопросы нейропротекции (защиты мозга)
- Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения при кардиальной патологии
- Сердце и мозг – органы-мишени артериальной гипертензии. Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях
- Метаболический синдром
- Легочная гипертензия
- Профилактика артериальной гипертензии в детском возрасте
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Кардиогенный инсульт: вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики
- Интервенционные методы лечения в кардиологии и ангионеврологии
- Хирургическое лечение при сочетанном поражении сердца и брахиоцефальных артерий. Неврологические осложнения при кардиохирургических вмешательствах
- Нейрокардиогенные синкопальные состояния. Ортостатическая гипотония. Дифференциальная диагностика с эпилепсией
- Проблема вегетативных дисфункций в неврологии, кардиологии, эндокринологии
- Санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией

Тезисы для включения в сборник тезисов докладов, конкурсные работы молодых ученых и заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу до 1 июля 2011 г. по e-mail: neurocard.samara2011@yandex.ru. Тел.: **8 (846) 373-70-69; 373-70-62; 373-70-82**

За дополнительной информацией по организационным вопросам обращаться в ООО «Медфорум»:
тел.: **+7 (495) 234-07-34** доб. **120**; **+7 (903) 763-62-52**; e-mail: interconf@webmed.ru
Менеджер по организации конференций Наталия Титова

Эффективная фармакотерапия.

Кардиология и ангиология. 4 / 2011

Генеральный директор
издательского дома

Группы компаний «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта Н. МАРКОТЕНКО

(nikitina1404@yandex.ru)

Редакция журнала

выпускающий редактор В. ПАВЛОВА

журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА

корректор Н. ЧЕРНОСКУЛОВА

дизайнер Т. АФОНЬКИН

подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА

(podpiska@webmed.ru)

Научный редактор номера

В.Б. МЫЧКА

Редакционный совет

О.В. АВЕРКОВ, М.Г. БУБНОВА (Москва)

А.С. ГАЛЯВИЧ (Казань)

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ (Москва)

Д.В. ДУПЛЯКОВ (Самара)

В.С. ЗОДИОНЧЕНКО (Москва)

Ж.Д. КОБАЛАВА (Москва)

Г.В. МАТЮШКИН (Красноярск)

В.Б. МЫЧКА (Москва)

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ (Москва)

С.В. НЕДОГОДА (Москва)

О.Д. ОСТРОУМОВА (Москва)

Е.П. ПАНЧЕНКО (Москва)

В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва)

Ж.М. СИЗОВА (Москва)

В.В. СКИБИТСКИЙ (Краснодар)

Р.И. СТРЮК (Москва)

А.И. ЧЕСНИКОВА (Ростов-на-Дону)

И.И. ЧУКАЕВА (Москва)

Издательский дом

Группы компаний «Медфорум»

127422, Москва,

ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

Тел. (495) 234-07-34

www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 15 тыс. экз.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может
не совпадать с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

Российская кардиология: из прошлого в будущее 4

Медицинские новости 6

Артериальная гипертензия

Е.В. ТИШИНА, В.Б. МЫЧКА, М.А. САИДОВА
Физиотенз в лечении артериальной гипертензии 8

О.М. ДРАПКИНА, Ю.В. ДУБОЛАЗОВА
Комбинированная антигипертензивная терапия в практике терапевта 14

Профилактика ССЗ

М.В. ЖУРАВЛЕВА
Актуальные вопросы фармакотерапии статинами: фокус на Мертенил® 18

В.Б. МЫЧКА, В.П. МАСЕНКО, К.П. ИВАНОВ
Коррекция инсулинорезистентности как профилактика сахарного диабета
2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний 24

В.Б. МЫЧКА, М.Ю. КИРИЛЛОВА, И.В. КУЗНЕЦОВА,
Н.А. ВОЙЧЕНКО, С.В. ЮРЕНЕВА
Применение гормональной терапии, содержащей низкодозированный
эстроген и дроспиренон, у женщин в пременопаузе и ранней постменопаузе 30

Лечение коморбидного больного

В.Б. МЫЧКА
Применение небиволола у больных с метаболическим синдромом и сахарным
диабетом 2 типа 40

Медицинский форум

Метаболический синдром – фактор кардиоваскулярного риска 48

Опыт регионов

Татьяна ВИНОКУР: «В Чувашии реализуется целенаправленная стратегия
борьбы с сердечно-сосудистой патологией» 50

Литература 56



Новые возможности в лечении ССЗ и снижении смертности

Российская кардиология: из прошлого в будущее

29 сентября для кардиологов – день особенный, в некотором смысле профессиональный праздник. Всемирный день сердца (а именно так он обозначен в календаре) отмечается в разных странах уже более 10 лет, и все это время сердечно-сосудистые заболевания остаются едва ли не самой актуальной проблемой здравоохранения, как отечественного, так и зарубежного. Недаром в этом году Всемирный день сердца прошел под девизом «Один мир, один дом, одно сердце». Но можно ли сказать, что перед кардиологами, работающими в России, и перед их иностранными коллегами стоят одни и те же проблемы? Существует ли национальная специфика сердечно-сосудистых заболеваний? Ответы на эти и многие другие вопросы прозвучали в выступлениях признанных мэтров российской кардиологии: директора Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, президента общественной организации «Лига здоровья нации», академика РАМН Л.А. БОКЕРИЯ и генерального директора ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», академика РАН и РАМН Е.И. ЧАЗОВА.

Как известно, в последние годы медицина как наука продвинулась далеко вперед: появились методики, позволяющие помочь тем пациентам, которые ранее считались безнадежными. Однако и больные, и врачи, и организаторы здравоохранения понимают, что само по себе существование новых методов диагностики и лечения мало что дает рядовому больному: медицинская помощь должна быть не только современной, но и доступной. И в этом смысле отечественное здравоохранение находится лишь в середине пути. По словам Л.А. Бокерии, за последние 15 лет в России была проделана огромная работа по модернизации службы кардиологической помощи населению. Если в 1996 г. хирурги в нашей стране провели около 6 тысяч операций на открытом сердце, то в 2010 г. эта цифра составила уже 42 тысячи. Развивается и такое актуальное на-

правление, как эндоваскулярная хирургия: стентирование перестало быть хирургическим вмешательством, выполняющимся «от случая к случаю», в прошлом году в России было проведено около 80 тысяч таких операций. Конечно, эти результаты можно назвать впечатляющими, однако «целевых значений» данные показатели пока не достигли: ежегодно в стране должна проводиться 1 тысяча операций на открытом сердце на миллион населения, то есть на 100 тысяч больше, чем делается сейчас. Е.И. Чазов охарактеризовал недавнее прошлое российской медицины (и страны вообще) несколько жестче, сказав, что «нация находилась на грани выживания». В середине девяностых годов смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достигла небывалых высот: резкая смена социально-экономических условий не могла не отразиться на показателях медицинской статистики. В то же

время была фактически разрушена созданная в СССР система здравоохранения вообще и кардиологическая служба в частности. К счастью, в последующие годы ситуация стала улучшаться, особенно заметно на нее повлияло введение федеральных программ в области здравоохранения, проекты которых были высоко оценены первыми лицами государства. Конечно, далеко не все проблемы российского здравоохранения, возникшие в 1990-е, сейчас решены, однако не следует считать российскую медицину отсталой и неспособной предоставить своим гражданам те же методы лечения, которые предлагают западные клиники. По мнению Л.А. Бокерии, русская медицинская школа обладает всеми необходимыми знаниями и навыками для проведения операций на том же уровне, что и в развитых странах, наши ведущие кардиологические центры в не-

Всемирный день сердца

которых аспектах превосходят лучшие клиники США. Однако в российской медицине отсутствуют единые стандарты: если в Америке операции в клиниках, находящихся в подчинении крупного центра, абсолютно идентичны тем, что проводятся в самом центре, то на территории нашей страны такого единообразия до сих пор не наблюдается. Одни проводят операции, руководствуясь наставлениями собственных учителей, другие – опираясь на знания, почерпнутые из книг или из общения с коллегами, словом, чуть ли не в каждой клинике существует какой-то свой «стандарт» проведения хирургических операций, что совершенно неприемлемо для западных врачей.

Российская медицина, и кардиохирургия в частности, нуждается в скорейшем создании единых нормативов, которыми врачи могли бы руководствоваться, оперируя того или иного больного. К счастью, первые шаги в этом направлении уже делаются.

Е.И. Чазов, в свою очередь, полагает, что существующая система оказания специализированной кардиологической помощи населению нуждается в дальнейшей модернизации, для чего, по мнению академика, необходимо решить четыре основных задачи. Во-первых, отечественному здравоохранению необходимы мероприятия, направленные на повышение эффективности работы первичного звена: улучшение качества диагностики, большее количество профилактических программ, введение диспансеризаций в повседневную клиническую практику. Эффективная работа на уровне районной поликлиники, по словам Е.И. Чазова, способна снизить смертность на 50%. Второй задачей, которую необходимо решить, является создание новых сосудистых центров, дневных стационаров и других специализированных ЛПУ, в которых бы широко использовались высокотехнологичные методы диагностики и лечения. В-третьих,

нужны новые организационные подходы и, наконец, в-четвертых, в клиническую практику должны внедряться новые методы лечения, которые, в свою очередь, требуют создания новых образовательных методик, разработки новых подходов к повышению квалификации врачей.

По мнению академика Бокерия, одной из важных проблем отечественной кардиологии является отсутствие у наших граждан представлений о реальных возможностях современной медицины в том, что касается увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества. Значение медицины в восстановлении и поддержании здоровья человека преуменьшается, люди просто не обращаются за медицинской помощью, поскольку не считают, что врач способен реально помочь больному. В итоге многие возможности отечественного здравоохранения остаются нереализованными. При этом Л.А. Бокерия считает вполне реальным увеличение средней продолжительности жизни в России до 75 лет, разумеется, при условии, что люди будут ответственно подходить к своему здоровью и своевременно обращаться к специалистам, а решение проблемы врожденных пороков сердца увеличит эту цифру еще на 3–4 года.

В целом академик Бокерия оптимистичен в своих прогнозах: по его словам, при сохранении нынешних темпов развития здравоохранения, наша страна уже в этом десятилетии будет соответствовать европейским стандартам в том, что касается качества жизни и ее продолжительности. Однако это возможно лишь в том случае, если врачи первичного звена здравоохранения, на плечах которых целиком лежит ответственность за эффективность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, будут получать адекватную денежную компенсацию за свой труд.

Материал подготовила

А. Лозовская



Академик Е.И. Чазов



Академик Л.А. Бокерия



Всемирный день сердца: контроль ради здоровья

29 сентября в мире отмечается Всемирный день сердца. Его целью является информирование общественности о проблеме высочайшей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и о необходимости контроля над факторами риска ССЗ.

В России достижению этих целей способствует проект «Ваше здоровье – будущее России», инициированный Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии при поддержке Комитета Государственной думы по охране здоровья. Одним из организаторов проекта выступает биофармацевтическая компания «АстраЗенека».

Цель проекта «Ваше здоровье – будущее России» – увеличение количества диагностированных пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, повышение интереса населения к своему здоровью и к раннему началу лечения.

30 сентября проект «Ваше здоровье – будущее России» стартовал в Краснодаре. Проект реализуется в два этапа: на первом организуется научная конференция, посвященная вопросам ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, для врачей-кардиологов, эндокринологов, терапевтов. Второй этап – это «день здоровья» для всех жителей региона, которые могут пройти бесплатный скрининг на выявление пяти факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: общий уровень холестерина в крови (ХС), уровень глюкозы, масса тела (ИМТ), объем талии и повышенное артериальное давление.

Скрининг проводится при поддержке фармацевтических компаний «ШТАДА СиАйЭс» (STADA CIS) и «Рош-Диагностика» (Roche-Diagnostics). Актуальность проекта бесспорна. В 2009–2010 г. при поддержке компании «АстраЗенека» в рамках продолжающейся программы по повышению качества лечения пациентов с ССЗ и улучшению коррекции факторов риска этой патологии в 12 европейских странах, включая Россию, было проведено исследование EURIKA. Исследование EURIKA было посвящено изучению влияния факторов риска ССЗ на уровень смертности. Кроме этого, исследователи оценивали, насколько успешно проводится коррекция этих факторов. Определение факторов риска и целей терапии базировалось на основе Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ от 2007 г. Для подсчета сердечно-сосудистого риска использовалась шкала SCORE. Полученные результаты подтвердили, что при наличии одного или нескольких факторов риска (курение, артериальная гипертония, сахарный диабет, повышение уровня холестерина и ожирение) риск смерти от ССЗ возрастает. Также было вы-

явлено, что в условиях повседневной клинической практики не предпринимаются адекватные действия по устранению этих факторов, что может быть причиной роста смертности от ССЗ. Специалисты, участвовавшие в проведении исследования, считают, что меры, направленные на улучшение выявления и устранение факторов риска, могут значительно снизить смертность от коронарной патологии во всех европейских странах. В исследовании EURIKA участвовал 7641 человек в возрасте старше 50 лет, у которых не было ССЗ, но был один или несколько факторов риска его развития. При проведении исследования был рассчитан дополнительный риск смерти, связанный с воздействием каждого фактора. Исследователи установили, что у курильщиков риск смерти от ССЗ возрастает на 17%, при наличии артериальной гипертонии – до 23%, при повышении уровня холестерина – до 26%, а при наличии сахарного диабета – до 30%.

В рамках исследования EURIKA был проведен опрос 806 врачей, которые отвечали на вопросы о том, используют ли они какие-либо методики оценки риска и следуют ли клиническим рекомендациям по ведению пациентов. Помимо этого оценивали факторы, влияющие на частоту использования этих методик и рекомендаций. 30% врачей ответили, что они не используют методики оценки риска, а 13% врачей отметили, что не следуют рекомендациям по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Среди основных причин специалисты отметили нехватку времени, низкую эффективность и недостаточное понимание методик и положений руководств.

По результатам исследования EURIKA, полученным в России, более 60% пациентов с факторами риска развития ИБС нуждаются в более эффективной первичной профилактике. Назначение антигипертензивных препаратов и липидоснижающей терапии в России ниже, чем в европейских странах, что в свою очередь приводит к низкому контролю АД (35,9%) и уровней липидов (24,3%). Особое внимание заслуживает высокая доля женщин с факторами риска (68,2%) в российской популяции исследования.

Юрий МОЧАЛИН, директор по корпоративным связям и работе с государственными органами «АстраЗенека Россия» считает: «Важнейшая задача, которая стоит сегодня перед современной медициной и государством – это улучшение здоровья населения посредством профилактики, своевременной диагностики и, конечно же, эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Являясь мировым лидером в области кардиологии, компания «АстраЗенека» реализует и социальные проекты, такие как «Ваше здоровье – будущее России», чтобы привлечь внимание всего общества к необходимости контроля сердечно-сосудистого риска».

Источник: PR-агентство Edelman Imageland



Профилактика инсульта у больных с мерцательной аритмией

Компания Bayer HealthCare объявила о том, что Консультативный совет по лекарственным средствам для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек при Управлении США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) рекомендовал одобрить ривароксабан (Ксарелто®) к применению в США как средство профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с мерцательной аритмией (МА) неклапанного происхождения. Решение FDA ожидается в начале ноября 2011 г.

Рекомендация Консультативного совета не носит обязательного характера, однако наряду с материалами обсуждения этой экспертной группы и презентацией спонсоров будет приниматься во внимание FDA при оценке заявки на регистрацию ривароксабана. Заявка на регистрацию нового препарата была подана 5 января 2011 г. партнером Bayer компанией Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C (J&JPRD) для применения его как средства профилактики инсульта и системных эмболий у больных с МА неклапанного происхождения.

Компания Bayer обладает правами на продажу ривароксабана на всех рынках за пределами США, где таковые принадлежат партнеру Bayer компании Janssen Pharmaceuticals Inc. (входящей в состав Johnson & Johnson).

Как сообщалось ранее, в Европейское медицинское агентство (EMA) была подана заявка на регистрацию ривароксабана как средства профилактики инсульта и системных эмболий у больных с МА неклапанного происхождения, а также для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и предупреждения рецидива ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Кроме того, в японское Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения была подана заявка на регистрацию ривароксабана как средства профилактики инсульта у больных с МА.

ROCKET AF (сравнительное исследование ривароксабана, прямого ингибитора фактора Ха для перорального приема один раз в сутки, и антагонистов витамина К как средства профилактики инсульта и эмболии у пациентов с МА) было спланировано как управляемое по событиям, проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах с применением двойного плацебо для оценки эффективности ривароксабана, принимаемого 1 раз в день (в дозе 20 мг или 15 мг у больных с умеренной почечной недостаточностью) против эффективности варфарина в индивидуально подобранной дозе в популяции из 14 264 больных с МА неклапанного происхождения, имеющих риск развития инсульта и системных эмболий с локализацией вне ЦНС.

Основная цель исследования ROCKET AF заключалась в том, чтобы показать эффективность принимаемого один раз в день ривароксабана по сравнению с варфарином в предупреждении инсульта и системных эмболий с локализацией вне ЦНС у

Консультативный совет FDA рекомендовал одобрить препарат Ксарелто® (ривароксабан) компании Bayer как средство профилактики инсульта и системных эмболий.

больных с МА неклапанного происхождения. Первичным критерием безопасности в исследовании ROCKET AF была принята комбинация массивных и немассивных клинически значимых кровотечений.

Ривароксабан – пероральный антикоагулянт, который был создан в лабораториях Bayer HealthCare в Вуппертале (Германия) и разрабатывается совместно компаниями Bayer HealthCare и J&JPRD, L.L.C. Ривароксабан характеризуется быстрым началом действия с предсказуемым дозозависимым ответом и высокой биодоступностью, отсутствием необходимости в мониторинге параметров коагуляции, а также низким числом взаимодействий с пищевыми продуктами и другими лекарственными средствами. Ривароксабан продается под торговым наименованием Ксарелто® как средство профилактики ВТЭ у взрослых пациентов после плановой операции эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава и является единственным новым пероральным антикоагулянтом, продемонстрировавшим по этому показанию устойчиво более высокую эффективность по сравнению с эноксапарином. На сегодняшний день Ксарелто® зарегистрирован по этому показанию более чем в 110 странах по всему миру и успешно выведен компанией Bayer HealthCare на рынок более чем в 85 странах. В США, где ривароксабан был успешно выведен на рынок в июле 2011 г., права на продажу этого продукта принадлежат компании Janssen Pharmaceuticals Inc. (входящей в состав Johnson & Johnson).

Обширная программа клинических исследований по оценке свойств ривароксабана делает его наиболее изученным и широко представленным в публикациях пероральным прямым ингибитором фактора Ха. Как завершённые, так и продолжающиеся исследования охватывают свыше 75 000 пациентов в рамках программы профилактики и лечения венозных и артериальных тромбоэмболических нарушений, которые представлены целым спектром острых и хронических заболеваний, включая профилактику инсульта у больных с МА, лечение ВТЭ и вторичную профилактику остро коронарного синдрома.

В настоящее время рассматриваются заявки на регистрацию ривароксабана для лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА, а также для профилактики инсульта у больных МА.

Источник: пресс-релиз Bayer HealthCare



Физиотенз в лечении артериальной гипертензии

Е.В. ТИШИНА, д.м.н., проф. В.Б. МЫЧКА, д.м.н., проф. М.А. САИДОВА

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) не случайно охарактеризовали метаболический синдром (МС) как пандемию XXI века. Наличие у пациента МС ставит его в группу высокого риска по развитию в дальнейшем атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений, а также сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [1–4]. МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов, что зачастую имеет место даже при отсутствии у пациентов артериальной гипертензии (АГ). Патогенез МС в целом схож у различных категорий пациентов. Однако особую группу больных формируют женщины в постменопаузе, у которых развитие МС инициируется дефицитом эстрогенов [1, 5]. Одним из проявлений МС, развитие которого сопряжено с абдоминальным (висцеральным) ожирением, является АГ.

Патогенез АГ при МС многогранен. Значительная роль в нем принадлежит инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). Связь ГИ и АГ настолько очевидна, что еще у здоровых лиц с ГИ можно в скором времени прогнозировать развитие АГ. Кроме того, существенный вклад в формирование АГ при МС вносит гиперлептинемия [2]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 г. среди всех классов антигипертензивных препаратов в качестве основных предлагаются пять: мочегонные препараты, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА). Выделение этих групп препаратов обусловлено наличием

результатов крупных многоцентровых исследований, показавших влияние каждого из этих классов антигипертензивных средств на прогноз [6]. Однако в лечении АГ с успехом применяются препараты и других групп, с которыми не проводилось исследований по изучению их влияния на прогноз. В обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2009 г. в выборе антигипертензивного препарата предложено исходить из текущей клинической ситуации. Традиционное деление на основные и неосновные препараты имеет сейчас не столь важное научное и практическое значение и его следует избегать.

Одними из препаратов, позитивно влияющих на метаболический профиль пациентов с МС, являются агонисты имидазолиновых рецепторов, а именно моксонидин (Физиотенз). Он является

единственным антигипертензивным препаратом с доказанной способностью повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обмена.

Существуют 3 типа имидазолиновых рецепторов: I_1 -рецепторы отвечают за снижение гиперактивности СНС и контроль АД, I_2 -рецепторы – за регуляцию высвобождения норадреналина и адреналина, I_3 -рецепторы регулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы [7–10]. Механизм положительного влияния моксонидина на углеводный обмен определяется также тем, что он увеличивает экспрессию β -субъединиц рецептора инсулина и белка IRS-1 в тканях экспериментальных моделей, что сопровождается улучшением передачи сигнала инсулина в скелетных мышцах и печени [11]. Моксонидин (Физиотенз) модулирует все три типа имидазолиновых рецепторов, оказывая, таким образом, комплексное действие на уровень АД и метаболический профиль. Более того, в лабораторных условиях показано, что высокие дозы моксонидина способны оказывать не только симпатолитическое действие, но и парасимпатикомиметическое [12].

В работе Ж.Д. Кобалавы и соавт. было показано, что эффекты терапии моксонидином зависят от полиморфизма генов PPAR α , PPAR γ у конкретного пациента. Наличие G аллеля PPAR γ ассоциируется с более выраженным снижением веса на фоне терапии моксонидином, в то время как на фоне тера-



пии метформином наличие G аллеля PPARα ассоциируется с более выраженным снижением веса, а у пациентов с C аллелем PPARα наблюдается максимальное снижение ДАД [13].

Клиническая эффективность моксонидина была доказана в целом ряде работ. В одной из них он сравнивался по эффективности и переносимости с гидрохлортиазидом. Результаты показали, что оба препарата были одинаково эффективны в снижении АД [14]. Моксонидин сравнивался с β-блокатором атенололом. Оба препарата эффективно снижали АД. Синдрома отмены не наблюдалось [15]. Сравнительное исследование моксонидина и каптоприла показало идентичную антигипертензивную активность исследуемых препаратов [16]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании моксонидин сравнивался с еще одним ингибитором АПФ – эналаприлом. Моксонидин и эналаприл были в равной степени эффективны в плане снижения клинического АД, а также среднесуточной величины АД, определяемой на основании 24-часового мониторирования [17]. Проводилось также сравнение моксонидина и антагониста кальция нифедипина в рандомизированном двойном слепом исследовании. Препараты продемонстрировали одинаковую антигипертензивную эффективность, количество больных, ответивших на лечение, было примерно равным. Эффективность моксонидина была подтверждена также в долгосрочных исследованиях. Исследование TOPIC показало высокую клиническую эффективность моксонидина, который вызывал выраженное снижение АД более чем у половины пациентов при назначении как в качестве монотерапии, так и в комбинации с гидрохлортиазидом, эналаприлом и амлодипином [18].

Данные о влиянии моксонидина на метаболический статус были продемонстрированы во многих работах. Результаты наших исследований показали, что те-

рапия моксонидином сопровождалась улучшением параметров углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, инсулинорезистентность), липидного обмена (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижением уровня лептина, улучшением функции эндотелия, уменьшением массы тела. По данным исследования SAMUS, помимо гипотензивного эффекта моксонидин достоверно снижал вес пациентов (в зависимости от исходного индекса массы тела (ИМТ)) – максимальное снижение массы тела отмечалось в группе больных с ожирением 3 степени и составило в среднем 4 кг [20].

Продemonстрированное во многих работах существенное улучшение показателей углеводного и липидного обмена на фоне добавления к терапии моксонидина, вероятно, обусловлено повышением чувствительности периферических тканей к инсулину. Снижение ИР является важной особенностью действия моксонидина помимо его основного – антигипертензивного – эффекта. Улучшение показателей липидного обмена также может свидетельствовать в пользу повышения чувствительности к инсулину. Последнее обусловлено тем, что данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинрезистентных (тип II B) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы [15]. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля. Способность моксонидина повышать чувствительность к инсулину была показана как в экспериментальных работах [15], так и в ряде клинических исследований. Повышение чувствительности к инсулину на фоне лечения моксонидином было также продемонстрировано в работе В.А. Алмазова и соавт. В многоцентровом исследовании ALMAZ сравнива-

ли эффективность моксонидина и метформина [19]. Было показано, что антигипертензивный препарат – моксонидин (Физиотенз) – повышал чувствительность к инсулину так же эффективно, как сахароснижающий – метформин, чей эффект непосредственно связан с воздействием на данный механизм. Кроме того, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучалось влияние моксонидина на чувствительность к инсулину с применением техники контролируемой гликемии, было установлено, что Физиотенз улучшает инсулинопосредованное поступление глюкозы в ткани у больных АГ и ожирением [21].

Одним из наиболее крупных исследований, посвященных изучению долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина (Физиотенз), назначаемого с целью снижения артериального давления пациентам с АГ и МС, является многоцентровое международное исследование MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population). В исследовании принимали участие мужчины и женщины с признаками абдоминального ожирения и АГ от 1 до 3 степени. Женщины в постменопаузе были выделены в отдельную группу. Причем на момент включения в исследование женщины в постменопаузе достоверно отличались от пациенток с сохранной менструальной функцией более высоким уровнем САД, пульсового артериального давления (ПАД), ЧСС и ОХС. Пациентам, не получавшим лечения до включения в исследование, был назначен Физиотенз. Тем пациентам, у кого целевой уровень АД не был достигнут несмотря на прием антигипертензивных препаратов в виде моноили комбинированной терапии, в дополнение назначали Физиотенз в дозировке 0,2 мг/сут (33,3%), 0,4 мг/сут (66,3%) и 0,8 мг/сут (0,4%). На монотерапии Физиотензом находились только 19% больных. В результате проводимого лечения уровень САД снизился в среднем

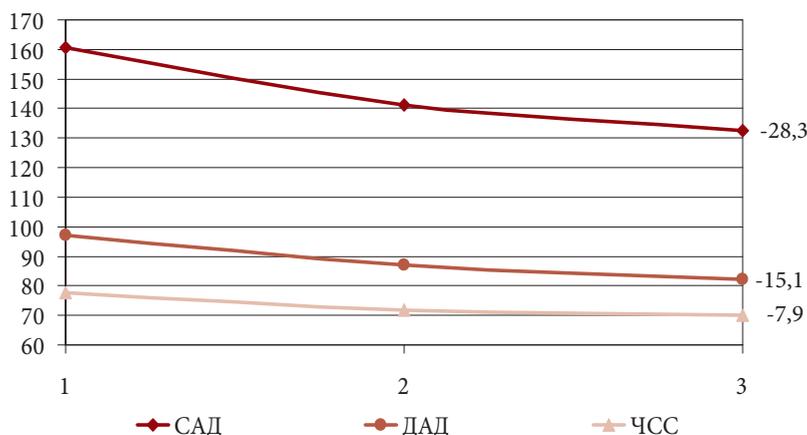


Рис. 1. Динамика АД и ЧСС на фоне терапии Физиотензом

на $28,3 \pm 14,0$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – на $15,1 \pm 9,62$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ПАД – на $13,21 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ЧСС – на $7,94 \pm 8,6$ уд/мин ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Показательно, что на фоне лечения Физиотензом отмечалось также снижение массы тела в среднем на $3,56 \pm 7,6$ кг ($p = 0,01$), ИМТ – на $1,26 \pm 2,9$ ($p = 0,009$), а ОТ уменьшился в среднем на $3,4 \pm 5,6$ см ($p = 0,004$) (рис. 2).

На фоне терапии Физиотензом в общей группе больных улучшились лабораторные показатели: значительно снизился уровень глюкозы крови натощак – на $1,09 \pm 1,69$ ммоль/л, ОХС – на $1,02 \pm 1,15$ ммоль/л ($p < 0,0001$), ХС ЛПНП – на $0,84 \pm 1,17$ ммоль/л ($p = 0,0003$), ТГ – на $0,59 \pm 1,15$ ммоль/л ($p < 0,0001$), уровень ХС ЛПВП повысился на $0,16 \pm 0,42$ ммоль/л ($p < 0,005$) (рис. 3).

У женщин в постменопаузе динамика исследуемых показателей была аналогичной. Таким образом, в общей группе пациентов статистически достоверно улучшились все исследуемые показатели. Примечательно, что при исследовании межгрупповых различий у женщин с менопаузой и без нее абсолютные изменения показателей были отмечены только в отношении уровня ТГ – его снижение ощутимо превалировало в группе больных с сохранной менструальной функцией [22].

Положительное влияние на чувствительность адипоцитов к инсулину было показано в лабораторных условиях в работе Z. Sun и соавт., которые оценивали динамику ответа на введенный инсулин у крыс с искусственно вызванной гипертензией и у крыс с искусственно вызванной

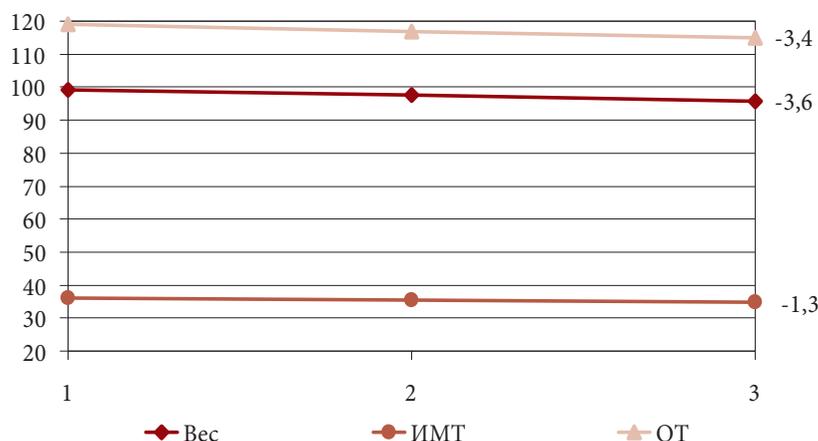


Рис. 2. Динамика веса, ИМТ и ОТ на фоне терапии Физиотензом

гипертензией на фоне ожирения. Был продемонстрирован более выраженный эффект именно во второй группе исследуемых животных при длительном применении моксонидина, в то время как краткосрочное применение моксонидина у крыс со спонтанной гипертензией без ожирения не дало подобного результата [23]. Однако несмотря на множество проведенных исследований, подтверждающих позитивное влияние моксонидина на показатели углеводного обмена, группой польских ученых было выявлено отсутствие данного эффекта; также в данной работе не было выявлено уменьшения уровня маркеров воспаления (УКЛ-40) и эндотелиальной дисфункции (ЭД) и мочевой кислоты. В то же время были отмечены удовлетворительный антигипертензивный эффект моксонидина и его благотворное влияние на липидный профиль [24]. В противоположность результатам данного исследования целесообразно привести результаты, полученные другой группой исследователей, изучавших влияние на уровень чувствительного маркера воспаления на фоне терапии моксонидином в сравнении с терапией ателололом у женщин в постменопаузе, страдающих избыточным весом и диастолической формой АГ. Уровень TNF-α на фоне терапии моксонидином значительно снижался, в то время как на фоне приема ателолола отмечалось его повышение. Что касается адипонектина, его уровень ощутимо снижался в группе пациенток, принимавших ателолол, в группе моксонидина его концентрация оставалась неизменной. Таким образом, был продемонстрирован противовоспалительный эффект моксонидина без какого-либо влияния на протективные свойства адипонектина [25].

Некоторые расхождения в литературных данных имеются относительно влияния на уровень ренина. В то время как в значительном количестве работ была показана способность моксонидина снижать значения данного по-

казателя, в рандомизированном открытом исследовании с параллельными группами с участием 40 пациентов с АГ и ожирением, проведенном на базе клиники по лечению АГ в Рио-де-Жанейро, после 2-недельной терапии моксонидином уровень активности ренина и альдостерона оставался прежним. Но это исследование наглядно продемонстрировало эффективность моксонидина в отношении подавления активности СНС. Наблюдалось снижение уровней адреналина в артериальной плазме в состоянии покоя, что авторы объясняют высоким сродством моксонидина к I_1 -имидазолиновым участкам на мембранах хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников. Значительное снижение уровней норадреналина в положении стоя на фоне приема моксонидина подтверждает эффективность препарата в условиях гиперактивности СНС. В пользу этого свидетельствуют также исследования, показавшие, что уровни норадреналина достоверно снижались только у пациентов, отвечающих на терапию моксонидином, в отличие от пациентов с неэффективным контролем АД. Интересным наблюдением в данной работе явилось то, что через 24 недели терапии моксонидином отмечалось снижение уровней лептина в плазме. Следует отметить, что масса тела пациентов на протяжении всего периода лечения оставалась неизменной [26]. Характерным проявлением поражения органов-мишеней при МС является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Важную роль в развитии ГЛЖ играют гемодинамические и нейрогуморальные механизмы. Последние включают стимулирующие рост кардиомиоцитов эффекты норадреналина и ангиотензина II, а также усиление процессов фиброобразования миокарда под влиянием компонент РААС, как циркулирующей, так и тканевой, – ангиотензина II и альдостерона [27].

У пациентов с эссенциальной АГ, как при нормальной, так и при нарушенной толерантности к

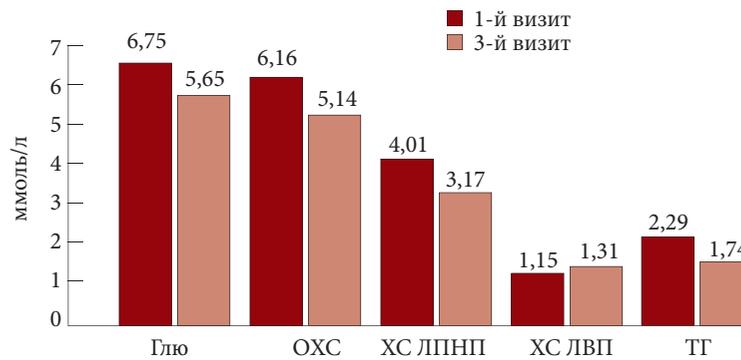


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей (ммоль/л) на фоне терапии Физиотензом

глюкозе, а также при наличии СД, существуют значимые (независимые от уровней АД) корреляции между уровнями инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) с одной стороны, и значениями массы миокарда (ММ) ЛЖ – с другой. В связи с этим представляется вполне объяснимым тот факт, что у пациентов с АГ на фоне МС и СД гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) более выражена, чем у пациентов с АГ на фоне неизменного углеводного обмена [28–29].

ГЛЖ является дезадаптивным процессом, увеличивающим риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Для моксонидина в ряде работ описаны эффекты, связанные не только со снижением АД за счет центрального механизма подавления симпатической активности. Описано прямое действие на сердце, выражающееся в индукции предсердного натрийуретического гормона (ПНУГ), обладающего вазодилатирующим и антигипертрофическим действием.

В одном из исследований помимо антигипертензивного эффекта была продемонстрирована регрессия ГЛЖ, выраженность которой напрямую зависела как от продолжительности лечения, так и от дозировки моксонидина. Причем более ощутимое снижение выраженности ГЛЖ отмечалось при нормализации массы тела. На фоне применения моксонидина отмечалось снижение содержания и продукции ДНК в миокарде, транзиторно, но значимо повышалась фрагментация

ДНК уже на первой неделе приема моксонидина. Интересно, что через 4 недели приема моксонидина высокие дозы препарата снижали активность апоптотического белка Вах, а стимуляция антиапоптотического белка Bcl-2 происходила независимо от дозировки. Таким образом, была продемонстрирована способность моксонидина влиять на ГЛЖ посредством модуляции динамики ДНК миокарда [30].

Н. Асерос и соавт. провели исследование механизмов регрессии ГЛЖ. Была продемонстрирована способность моксонидина в субгипотензивной дозировке (100 мкг/сут) снижать ЧСС, улучшать глобальную функцию сердца, редуцировать депозиты коллагена в строме миокарда, вызывать регрессию ГЛЖ, ингибировать фосфорилирование Akt и p38 MAPK, ослаблять активность циркулирующих и тканевых кардиальных цитокинов. Прием моксонидина в среднетерапевтической дозировке (0,4 мг/сут) сопровождался аналогичной динамикой исследованных параметров, однако не более выраженной, чем в первой группе исследованных. Отличие состояло главным образом в выраженности гипотензивного эффекта. In vitro моксонидин подавлял индуцированную норэпинефрином гибель кардиомиоцитов (КМЦ), однако повышал гибель фибробластов посредством влияния на имидазолиновые рецепторы и уровень Akt and p38 MAPK [31].

В развитии АГ одну из ключевых ролей играет эндотелиальная дисфункция (ЭД), наиболее зна-

чительным проявлением которой является снижение синтеза эндотелием вазодилатирующих факторов. Наряду с этим нарастает роль вазоконстрикторов – ангиотензина II и эндотелина-1 (ЭТ-1). Данные изменения приводят к ремоделированию артерий в виде пролиферации ГМК и развития фибротических изменений, в результате чего отмечается рост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и развитие собственно АГ [32].

Помимо этого, ЭД создает благоприятные условия для развития атеросклероза за счет увеличения проницаемости сосудистой стенки для атерогенных липидов, а также провоцирует нарушения в системе фибринолиза, что является характерным компонентом МС [32]. Помимо АГ, ЭД является важным звеном патогенеза таких заболеваний (и их осложнений) как СД, ИБС, ХСН, атеросклероз, риск возникновения которых у пациентов с избыточной массой тела крайне высок. Так, в уже упомянутом исследовании MERSY гипертрофия миокарда левого желудочка была выявлена у 75,4% пациентов, СД – у 51,7%, ИБС – у 33,1%, атеросклероз – у 21,0%, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – у 12,1%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 7,7%, диабетическая нефропатия – у 7,3%, перенесенный инфаркт миокарда – у 6,6%, хроническая почечная недостаточность (ХПН) – у 0,7% [22]. Иницирующую роль в формировании ЭД у больных с нарушенным углеводным обменом отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов, которые оказывают непосредственное действие на тонус ГМК, а также обладают способностью связывать и инактивировать оксид азота [33]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами,

поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток. В исследовании А.С. Аметова и соавт. было показано, что прием моксонидина благотворно отражается на функции эндотелия: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) через 16 недель терапии достоверно возросла с $4,86 \pm 5,08\%$ до $8,72 \pm 3,72\%$ ($p < 0,001$). ЭЗВД нормализовалась, по данным пробы с реактивной гиперемией, у 30,76%, улучшение отмечено у 34,61% пациентов [33]. Участие моксонидина в развитии гипотензии и дилатации артерий было продемонстрировано в исследовании, проведенном сотрудниками отдела физиологии университета в Сан-Паулу. Предварительное введение ингибитора NO-синтазы предотвращало развитие гипотензии, вызванной введением моксонидина. Введение моксонидина лабораторным моделям редуцировало резистентность мезентериальных, почечных и бедренных артерий у нормотензивных крыс и у животных с искусственно вызванной гипертензией. Причем в тех случаях, когда проводилась предварительная подготовка ингибитором NO-синтазы, вышеописанный эффект моксонидина не наблюдался. Таким образом, было доказано, что моксонидин способен индуцировать вазодилатацию и гипотензию опосредованно через оксид азота [34]. Маркером системной дисфункции эндотелия и независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений является микроальбуминурия. В ряде исследований была продемонстрирована способность моксонидина снижать выраженность альбуминурии [35–36]. Так, в одном исследовании было выявлено снижение уровня микроальбуминурии на фоне терапии моксонидином. 15 больных СД 2 типа с микроальбуминурией были рандомизированы на груп-

пы, получающие либо моксонидин (0,4 мг/сут), либо плацебо. Экскреция альбумина снизилась только в группе больных, получавших активное лечение [37].

Способность моксонидина усиливать экскреторную функцию почек через индукцию диуреза и натриуреза посредством активации центральных имидазольных рецепторов была продемонстрирована, в частности, в исследовании С.А. de Andrade и соавт. В их работе было также показано, что дилатация почечных артерий в большей степени определяется воздействием на центральные альфа-1-адренорецепторы метилнорадреналина [38].

Таким образом, можно говорить о многоплановых эффектах моксонидина, обусловленных как непосредственным влиянием на ОПСС через активацию центральных имидазольных рецепторов, так и его дополнительными эффектами: способностью снижать выраженность таких процессов, как воспаление, ЭД, ремоделирование миокарда левого желудочка, микроальбуминурии. Несомненным является позитивное воздействие данного препарата на показатели липидного и углеводного обмена, главным образом, речь идет о снижении ИР – ключевого компонента МС. Моксонидин (Физиотенз), безусловно, зарекомендовал себя как эффективный антигипертензивный препарат, назначаемый в том числе и в качестве монотерапии. Однако пациентам с МС, которые относятся к группе высокого и очень высокого риска, согласно Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ, разработанным экспертами ВНОК (2008), уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии. С этой точки зрения применение агониста центральных имидазольных рецепторов Физиотенза имеет значительные преимущества, связанные с его способностью нивелировать нежелательные эффекты антигипертензивных препаратов других классов. ☺

План научно-практических мероприятий и специализированных выставок

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России на 2011 год



- | | |
|-----------------------|---|
| 13–14 октября 2011 г. | Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе» . Специализированная выставка «Современные технологии и средства диагностики, надзора и профилактики инфекционных болезней»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 20–21 октября 2011 г. | VII Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Лучевая диагностика и научно-технический прогресс в урологии»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 3 ноября 2011 г. | IV Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 9 ноября 2011 г. | Научно-практическая конференция «Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога и косметолога» . Специализированная выставка «Новые лекарственные препараты в дерматовенерологии и косметологии»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 15 ноября 2011 г. | Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 165-летию клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 17–18 ноября 2011 г. | Научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» . Специализированная выставка «Новые лекарственные препараты в педиатрии, питание и средства ухода за малышом»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 24–25 ноября 2011 г. | IV Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, НИИ фтизиопульмонологии |
| 24–26 ноября 2011 г. | Научно-практическая конференция (on-line) «Актуальные вопросы клинической фармакологии и фармации»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Яузская, д. 11, КГБ № 23, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней |
| 25–26 ноября 2011 г. | IX Всероссийская научно-практическая конференция «Боевой стресс. Медико-психологическая реабилитация лиц опасных профессий»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Большая Лубянка, д. 12, Культурный центр ФСБ России |
| 1 декабря 2011 г. | Национальная конференция по состоянию и перспективам развития нефрологической службы РФ
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 8 декабря 2011 г. | Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Василенковские чтения»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 14–16 декабря 2011 г. | Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Современные проблемы эффективности управления здравоохранением»
<i>Место проведения:</i> г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-залы: № 1 и № 2, II этаж |
| 22 декабря 2011 г. | Научно-практическая конференция (on-line) «Профилактика инвалидности у детей высокого неврологического риска в амбулаторно-поликлинических условиях»
<i>Место проведения:</i> НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением
г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 |



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
пропедевтики
внутренних
болезней

Комбинированная антигипертензивная терапия в практике терапевта

Д.м.н., проф. О.М. ДРАПКИНА, Ю.В. ДУБОЛАЗОВА

Собирательный образ пациента высокого сердечно-сосудистого риска представляет собой больного с артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, дислипидемией, метаболическими расстройствами или пациента, уже перенесшего инфаркт миокарда или инсульт.

К сожалению, пациенты редко обращаются к клиницистам по поводу профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Как правило, это случается уже после того, как такая катастрофа произошла. Усугубляет ситуацию пристрастие значительного количества пациентов к курению и невозможность в короткие сроки избавиться от этой вредной привычки. Возникает нелегкая задача выбора антигипертензивной терапии, которая наряду с эффективным контролем артериального давления (АД) обладает нефропротективным и кардиопротективным действием, а также является метаболически нейтральной.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению АГ указано, что у большинства гипертоников необходимо применение более одного антигипертензивного препарата [4]. Комбинация двух препаратов предпочтительнее в качестве первой ступени терапии у лиц со 2–3-й степенью повышения АД и высоким или очень высоким суммарным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Использование двух и более антигипертензивных препаратов с комплементарными механизмами действия является более эффективным и позволяет добиться целевых значений АД у большего числа пациентов в более короткие сроки [4, 5]. Фиксированная комбинация двух антигипертензивных препаратов позволяет упростить схему ле-

чения и повысить приверженность больного к терапии. Преимуществом комбинированной терапии является возможность использования более низких доз каждого из препаратов, что ведет к меньшему числу побочных эффектов по сравнению с терапией в полной дозе [4]. В Европейских рекомендациях по лечению АГ рациональными считаются следующие комбинации: диуретик и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретик и антагонист рецепторов к ангиотензину (АРА), антагонист кальция (АК) и ИАПФ, АК и АРА, АК и диуретик, бета-адреноблокатор и дигидропиридинновый АК [4].

Комбинация АК и ИАПФ обладает выраженными органопротективными свойствами. Применение данного сочетания препаратов способствует улучшению функции эндотелия, уменьшению частоты развития метаболических осложнений [4, 5].

Данные международных исследований ASCOT и INVEST свидетельствуют о преимуществах комбинации ИАПФ и АК перед комбинацией бета-адреноблокатора и диуретика [6, 7]. Антигипертензивная эффективность комбинации верапамила SR и трандолаприла была тщательно проанализирована в большом рандомизированном мультицентровом исследовании INVEST [6, 10]. В исследовании включено 22 567 пациентов в возрасте старше 50 лет с АГ

и сопутствующей ИБС. К моменту включения в исследование 16 176 пациентов имели АГ и ИБС и не имели СД. Сравнивалась частота первичных исходов (все причины смерти, нефатальные инсульты, нефатальные ИМ) на фоне применения двух различных терапевтических стратегий, основанных на назначении АК (верапамил SR) и бета-блокатора (атенолол). Так как большинство пожилых пациентов с АГ нуждаются в двух и более антигипертензивных препаратах для контроля АД, в исследовании INVEST сравнивалась эффективность комбинации различных антигипертензивных средств. Верапамил назначался в комбинации с ИАПФ трандолаприлом или в форме фиксированной комбинации, содержащей верапамил SR и трандолаприл. При необходимости к терапии добавлялся диуретик гидрохлоротиазид. К бета-адреноблокатору атенололу разрешалось добавление гидрохлоротиазида для достижения целевых значений АД. Независимо от стратегии лечения назначение ИАПФ рекомендовалось всем пациентам с диабетом и нарушением функции почек.

Среди пациентов, не имевших СД к моменту начала исследования (8098 в группе верапамила SR и 8078 в группе атенолола), частота впервые выявленного СД была значительно ниже (7,03%) в группе пациентов, принимающих «верапамил SR/трандолаприл», по сравнению с группой, принимавшей комбинацию «атенолол/гидрохлоротиазид» (8,23%) [6]. При этом независимую роль верапамила в предотвращении СД в этом исследовании оценить достаточно сложно. Нельзя исключить, что положительный эффект обеспечивался только за счет трандолаприла, так как наиболее вероятно, что именно ИАПФ



Сердце

Сосуды

ТАРКА

ВЕРАПАМИЛ СР 180 мг / ТРАНДОЛАПРИЛ 2 мг

Верный жизненный путь!



ТАРКА® Верапамил / Трандолаприл. Регистрационный номер: П N 014228/01 от 17.03.2008 г.

СОСТАВ: 2 мг трандолаприла (ингибитор АПФ) и 180 мг верапамила гидрохлорида замедленного высвобождения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь одна капсула один раз в сутки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: известная повышенная чувствительность к трандолаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и/или верапамилу. Развитие ангионевротического отека в анамнезе. Кардиогенный шок. Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени без искусственного водителя ритма. Синдром слабости синусового узла. Хроническая сердечная недостаточность. Беременность, период кормления грудью. Возраст до 18 лет. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: антигипертензивные препараты, диуретики, литий, общие анестетики, наркотические лекарственные средства / антигипертензивные средства / антиагрегганты, аллопуринол, цитостатики / иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид, бета-адреноблокаторы, противоритмические средства, хинидин, дигоксин, миорелаксанты, анксиолитики / антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, антациды, симпатомиметики, алкоголь, гипотензивные средства, одышка, задержка дыхания, тошнота, диарея, сухость во рту, ангионевротический отек, зуд, сыпь, артралгии, миалгии, учащенное мочеиспускание, полиурия, боль в груди, утомляемость, повышение ЛДГ, щелочной фосфатазы, сывороточного креатинина, остаточного азота, мочевины, АСТ и АЛТ, гиперчувствительность, гиперплазия десен, боль или дискомфорт в животе, остановка синусового узла, может развиваться или нарастать сердечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница, гинекомастия, гиперактивность, галакторея, агранулоцитоз, рвота, боль в животе, алоpecia, лихорадка, крововизлияние в головной мозг, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита. ПЕРЕДОЗИРОВКА: максимальная исследованная в клинических условиях доза трандолаприла составляет 16 мг. Эта доза не вызывает признаков или симптомов передозировки. Передозировка может привести к снижению АД. Основными признаками и симптомами передозировки верапамила являются сердечнососудистые расстройства, резкое снижение АД (артериальная гипотензия), нарушения ритма сердца, которые могут привести к расстройству кровообращения, вплоть до кардиогенного шока и остановки сердца. ФОРМА ВЫПУСКА: картонная коробка содержит 28 капсул ретард (2 блистера по 14 капсул). Условия отпуска из аптек: отпускается по рецепту врача. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство Abbott. Информация для медицинских работников.

ООО «Эбботт Продактс»

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 24

Тел.: (495) 411-69-11 Факс: (495) 411-69-10

www.abbott-products.ru

 **Abbott**
A Promise for Life

предотвращают развитие СД путем блокирования РААС.

Известно, что у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда (ИМ) бета-адреноблокаторы снижают смертность на 23–40% [6, 10]. Однако, несмотря на благоприятные эффекты, вызываемые ими нежелательные явления ограничивают приверженность пациентов к лечению. Одной из целей исследования INVEST было сравнение двух стратегий лечения, направленных на уменьшение ЧСС у пациентов с предшествующим ИМ: использование бета-адреноблокаторов и применение АК. У 7218 пациентов с предшествующим ИМ, включенных в исследование INVEST, оценивались первичные исходы: время до первого случая смерти (все причины), нефатальный ИМ, нефатальный инсульт. Вторичные исходы – смерть, обширный ИМ (фатальный и нефатальный), обширный инсульт (фатальный и нефатальный) – рассматривались отдельно. В течение $2,8 \pm 1,0$ года наблюдения пациенты группы верапамила SR и атенолола имели сопоставимый контроль АД, а частота первичных исходов была одинаковой [10]. Не было разницы между двумя стратегиями лечения для смертельных исходов или обширных ИМ [10]. Однако в группе верапамила SR большинство пациентов сообщало о прекрасном или хорошем самочувствии (82,3% против 78,0% в группе атенолола; $p = 0,02$) к 24-му месяцу наблюдения, отмечалась тенденция к уменьшению приступов стенокардии (12,0% против 14,3% в группе атенолола; $p = 0,07$) [10]. Кроме того, в группе верапамила SR было зарегистрировано меньшее число нефатальных инсультов (1,4% против 2,0%; $p = 0,06$) и обширных инсультов (2,0% против 2,5%; $p = 0,18$) [10]. У гипертоников с предшествующим ИМ лечение, основанное на приеме верапамила SR, эквивалентно лечению с использованием бета-адреноблокаторов с целью контроля АД и предотвращения кардиоваскулярных событий [10]. Оно сопровождается лучшей субъективной переносимостью и тенденцией к снижению частоты приступов стенокардии и инсультов [10].

Во многих рандомизированных исследованиях продемонстрировано влияние данной комбинации на функцию почек. Это важно, поскольку у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска нередко встречается хроническая болезнь почек. Комплементарное фармакологическое действие ИАПФ и антагониста кальция на приносящие и выносящие артериолы обеспечивает положительное влияние на гломерулярную функцию. Кроме того, дополнительно уменьшается реабсорбция натрия посредством ингибирования секреции альдостерона и прямого действия на почечные каналцы [5].

В России единственным представителем фиксированной комбинации ИАПФ и недигидропиридинового АК является препарат Тарка (Abbott Products), в состав которого входит верапамил в ретардной форме (180 мг) и длительнодействующий ИАПФ траднолаприл (2 мг). Компоненты, входящие в состав препарата, являются длительнодействующими, что позволяет принимать препарат один раз в сутки. Еще одно важное свойство Тарки – влияние на симпатическую нервную систему (СНС) [8]. Тарка снижает активность СНС, в то время как у каждого третьего больного АГ отмечается повышение ее тонуса [8].

Эндотелиальная функция, как известно, существенно ухудшается у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, будь то артериальная гипертензия, инфаркт миокарда или мозговой инсульт. Одним из факторов, ухудшающих прогноз и повышающих риск развития ССО у больных АГ, является курение. К сожалению, большинство курящих пациентов с АГ не в силах расстаться с этой пагубной привычкой. Известно, что курение оказывает прямое токсическое действие на эндотелиальные клетки, что усугубляет нарушение эндотелиальной функции у пациентов кардиологического профиля. Следствием этого является повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток, увеличение выработки эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций, что приводит к сужению сосудов, накоплению липидов,

тромбообразованию, пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток. Все эти процессы повышают вероятность возникновения ИБС, ИМ, сердечной недостаточности. Увеличение ЧСС во время курения способствует повышению потребности миокарда в кислороде и ускоряет развитие в нем дистрофических изменений. Эти факторы, наряду с уже имеющейся АГ, ухудшают прогноз и уменьшают продолжительность жизни пациентов. Кроме того, по данным U.E. Heidland и В.Е. Strauer (2001), при ЧСС 80 уд/мин в 3 раза возрастает риск разрыва атеросклеротической бляшки [14]. Актуальным является снижение риска возникновения ССО у этой категории пациентов, чему может способствовать правильный подбор антигипертензивной терапии, одновременно направленной на улучшение эндотелиальной функции и снижение ЧСС. Доказано, что ИАПФ улучшают эндотелиальную функцию у пациентов с гиперхолестеринемией и СД [15–17].

В настоящее время существует немало данных о способности ИАПФ с высокой тропностью к тканевому АПФ улучшать функцию эндотелия у курящих пациентов [17]. ИАПФ улучшают эндотелиально опосредованную вазодилатацию у пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС, повышая уровень оксида азота [17].

Наряду с ИАПФ целесообразно применение АК, которые способны предотвратить (или ослабить) вазоконстрикторную реакцию, возникающую во время курения, а также обладают свойством снижать ЧСС (верапамил).

Таким образом, улучшение прогноза у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска является трудной задачей. Для ее решения необходим комплексный терапевтический подход. Он включает в себя борьбу с артериальной гипертензией, дислипидемией, антитромбоцитарную терапию. Антигипертензивная терапия таких пациентов предполагает применение нескольких препаратов или фиксированной комбинации, обладающей кардио-, нефро- и эндотелиопротективными свойствами. ☺



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля 2012 года

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Реформирование здравоохранения. Основные вопросы ■ Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным ■ Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека ■ Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста ■ Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых ■ Медикаментозная терапия неотложных состояний ■ Вопросы восстановительной медицины ■ Персонализированная медицина и лечение редких болезней ■ Генетические аспекты болезней человека ■ Биомедицина ■ Современные информационные технологии в системе образования врачей

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

- Кардиология / пульмонология (междисциплинарная школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск)

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	30.12.11
Тезисы	01.09.11	15.12.11
Конкурсные работы	01.09.11	20.01.12
Регистрационные карты	01.09.11	13.04.12
Заявки на участие в выставке	01.09.11	16.03.12

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы), reg@medlife.ru (регистрационные карты), trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Росздрава, Москва

Актуальные вопросы фармакотерапии статинами: фокус на Мертенил®

Д.м.н., проф. М.В. ЖУРАВЛЕВА

В статье приводятся данные ряда метаанализов рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались роль статинов в первичной и вторичной профилактике атеросклероза, эффективность и безопасность генерических препаратов.

В настоящее время отмечается некоторая стабилизация проблемы сердечно-сосудистой заболеваемости, однако во всем мире все еще остаются высокими показатели смертности от заболеваний сердца и сосудов. Одна из главных причин – недостаточный и несвоевременный уровень диагностики и коррекции факторов риска (ФР), которых, по данным ВОЗ, насчитывается более 300. Важно отметить: по данным ряда исследований, наиболее сильно подвержены воздействию различных ФР мужчины трудоспособного возраста (18–29 лет) [1, 2, 5]. При этом большую часть составляют поведенческие, то есть модифицируемые ФР. В этой связи авторы обосновывают необходимость раннего выявления ФР и разработки персонализированных подходов к проведению первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Самыми распространенными патофизиологическими процессами в сердечно-сосудистой системе являются атеросклероз, тромбоз и гипертония. Наиболее частыми осложнениями этих

процессов считают мозговую инсульт и ишемическую болезнь сердца (ИБС), которые формируют структуру летальности [1]. Этиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), за исключением достаточно редко встречающихся моногенных заболеваний, чрезвычайно сложна. Повышенные уровни атерогенных липидов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови относятся к важнейшим ФР развития атеросклероза и его осложнений.

В последние годы пристальное внимание уделяется такой перспективной группе лекарственных препаратов, как статины. Эксперты ВОЗ отмечают, что применение статинов у больных с высоким риском ССЗ оказало значимое влияние на исходы сердечно-сосудистых заболеваний и достижение стратегической цели – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [7].

Статины относят к классу препаратов, оказывающих достоверное гиполипидемическое

действие, которое основано на способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы. Превращение ГМГ-КоА-редуктазы в мевалоновую кислоту – ключевой этап синтеза эндогенного холестерина (ХС). В настоящее время в арсенале препаратов для практического применения на отечественном фармацевтическом рынке представлены все современные статины: ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин.

Статины разделяют на естественные (симвастатин, ловастатин, правастатин) и синтетические (аторвастатин, цервистатин, флувастатин). Розувастатин – синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (производное гептановой кислоты, связанное с пиримидиновой и сульфоиламидной группой). Метаанализ клинических исследований подтвердил высокий уровень доказательности препаратов этого класса в лечении пациентов с атеросклерозом и заболеваниями, способствующими развитию ИБС, – артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа). Имеется большая доказательная база по эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике ССЗ [2, 4].

По данным исследования EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), назначение статинов в Европе выросло за последнее десятилетие

с 32,2 до 88,8%, однако достижение целевых уровней ХС ЛПНП остается на уровне 40% [9, 12]. Если частота назначения статинов в США достигает 95% от потребности, в Европе – 55%, то в России – только 12% [8]. Таким образом, несмотря на солидную доказательную базу, терапевтический потенциал статинов сегодня используется не полностью.

Международное исследование VALIANT (valsartan in acute myocardial infarction trial), в котором приняли участие более 30 стран, показало, что в России статины назначают почти в 100 раз реже, чем за рубежом [3].

Доказана роль статинов в первичной профилактике ССЗ. Так, крупнейшее эпидемиологическое исследование MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial), в которое были включены 361 662 мужчины в возрасте 35–57 лет, выявило основные ФР развития ИБС, пороговый уровень общего холестерина (ОХС), равный 5,2 ммоль/л, абсолютный риск развития ИБС при самых высоких значениях ОХС (в 20 раз выше, чем при наиболее низких среднепопуляционных уровнях, равных 4,7 ммоль/л). Показано, что снижение уровня ХС на каждые 10% снижает смертность от ИБС на 15%, а общую смертность – на 11% [2].

Несмотря на сравнительно широкое применение статинов в развитых странах далеко не всегда удается достичь целевых уровней липидов (прежде всего атерогенных фракций) в плазме крови. При этом частота осложнений коронарного атеросклероза зависит именно от этого ФР, снижение которого представляется существенным резервом повышения эффективности первичной и вторичной фармакотерапевтической профилактики ССЗ. Для лучшего понимания места и роли статинов у лиц без установленного атеросклеротического заболевания E. Mills и соавт. в 2008 г. выполнили метаанализ рандомизированных клини-

ческих исследований (РКИ), в которых были прослежены общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и другие коронарные события. Общая смертность, по объединенным данным 19 РКИ (n = 63 899), в группе статина оказалась на 7% ниже, чем в контроле (группа плацебо, стандартной терапии или без лечения).

Влияние статинов на сердечно-сосудистую смертность оценено в 17 РКИ (n = 59 469). Риск данной конечной точки оказался на 11% ниже в группе статина, что подтверждает вывод об эффективности и безопасности терапии статинами в целях первичной профилактики смерти от всех причин и основных сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом.

По данным исследований, проведенных в последние годы, медикаментозная гиполипидемическая терапия статинами приводит к снижению на 25–40% коронарной смертности, на 26–36% уменьшает риск развития ишемических событий (4S, HPS, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, CARE, LIPID, MIRACL, AVERT) [4, 5]. При этом снижение коронарных осложнений у женщин (46%) было более выраженным, чем у мужчин (20%) [13].

В первичной профилактике ИБС было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 28 и 34% (ловастатин – AFCAPS/TexCAPS; правастатин – WOSCOPS) [3, 5]. Во вторичной профилактике ИБС, когда у больных исходный риск осложнений атеросклероза исходно выше, снижение сердечно-сосудистой смертности в исследованиях CARE, LIPID (правастатин) составило 20 и 24% соответственно [5, 12] и 42% в исследовании 4S [4, 9].

В завершившемся исследовании GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) [6] впервые показана возможность снижения сердечно-сосудистой смертно-

Эксперты ВОЗ отмечают, что применение статинов у больных с высоким риском ССЗ оказало значимое влияние на исходы сердечно-сосудистых заболеваний и достижение стратегической цели – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [7].

сти на 47% при лечении аторвастатином в средней дозе 24 мг/сут в рутинной клинической практике, хотя исследование не было плацебоконтролируемым. Получены достоверные результаты по эффективности и переносимости суточных доз аторвастатина в диапазоне 20–80 мг у больных с семейной гиперхолестеринемией [9, 11].

Метаанализ, обобщивший итоги длительного лечения более 90 тыс. пациентов, был опубликован в октябре 2005 г. в журнале Lancet [1]. По результатам 14 лучших многоцентровых плацебоконтролируемых исследований сделан вывод, что статины достоверно снижают риск общей (на 12%) и коронарной (на 19%) смерти, достоверно уменьшают риск острого инфаркта миокарда (ИМ) (на 26%) и реваскуляризации (на 24%), одновременно достоверно ограничивают риск цереброваскулярных осложнений (инсультов – на 17%, причем ишемических – на 19%), не увеличивают риска смерти от несердечных причин и рака.

Кроме того, описано много дополнительных «нелипидных» эффектов статинов, имеющих са-

Статины относят к классу препаратов, оказывающих достоверное гипохолестеринемическое действие, которое основано на способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы.



Розувастатин – относительно новый, полностью синтетический ингибитор, который способен ингибировать более чем на 90% активность ГМГ-КоА-редуктазы, циркулирующей в крови [3].

мостоятельное значение. В первую очередь это благоприятное влияние на функцию эндотелия и медиаторы воспаления, анти-тромботическое и антипролиферативное действие [7].

Сегодня наибольшее внимание привлекает противовоспалительное действие статинов. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в данном случае служит важным индикатором активности воспалительного процесса как в стенке сосуда, так и в сформировавшейся атеросклеротической бляшке. Нестабильности атеромы обязательно сопутствует воспаление с активным выделением цитокинов, медиаторов воспаления, интерлейкинов, что в совокупности с изменением липидного ядра, нарушением целостности фиброзной оболочки бляшки, склонностью к тромбообразованию приводит к атеротромбозу и развитию жизнеугрожающих событий. Во многих клинических исследованиях показано, что снижение уровня СРБ под воздействием лечения статинами уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Появились сообщения о клинической эффективности статинов при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы, ревматоидном артрите, сахарном диабете, который рассматривается в качестве самостоятельного показания к постоянному приему статинов.

Наибольший интерес представляют статины последнего поколения, к которым относится розувастатин. Розувастатин – относительно новый, полностью синтетический ингибитор, который способен ингибировать

более чем на 90% активность ГМГ-КоА-редуктазы, циркулирующей в крови [3]. Основной мишенью розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина и катаболизм ЛПНП. Молекулы розувастатина более гидрофильны, чем молекулы большинства других статинов, высокоселективны к мембранам гепатоцитов и оказывают более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП и холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), чем другие статины.

Препарат быстро всасывается из кишечника, пища снижает скорость всасывания препарата. Биодоступность розувастатина при пероральном приеме составляет примерно 20%, что выше, чем у ловастатина и симvastатина, и примерно соответствует таковой у права-, флува- и аторvastатина. Максимальная концентрация розувастатина в плазме достигается через 3–5 ч после приема, период его полувыведения составляет 18–20 ч,

В отличие от остальных статинов розувастатин минимально взаимодействует с ферментами системы цитохрома Р450, в связи с чем вероятность его взаимодействия со многими лекарственными препаратами небольшая. До 90% принятого препарата выделяется в неизменном виде с калом, около 10% – с мочой. Метаболизируется лишь 10% розувастатина, его главный метаболит N-десметилрозувастатин примерно в 2 раза менее активен, чем основное вещество.

Одной из главных особенностей розувастатина следует считать его высокую гиполипидемическую эффективность уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), которая возрастает с повышением дозы до максимальной. Установлено, что в дозе 10 мг/сут розувастатин снижает уровень ХС ЛПНП на 47–52% от исходного, а при назначении максимальной разрешенной дозы (40 мг/сут) – на 63% [3].

Данные показатели приобретают особое значение с учетом результатов нескольких отечественных

Мертенил® является единственным в России розувастатином с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг), что облегчает оптимальный подбор терапии для разных категорий пациентов с атеросклерозом и нарушениями липидного обмена.

связь с белками плазмы – 88%, причем у других статинов этот показатель превышает 95%, за исключением правастатина (~50%). Максимальный терапевтический эффект розувастатина развивается в среднем к 4-й неделе, после чего остается постоянным.

Розувастатин снижает уровень общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, повышает уровень ХС ЛПВП, а также снижает уровень аполипопротеина В (Апо-В), ХС неЛПВП, ХС ЛПОНП, ТГ ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I).

клинических исследований по оценке среднестатистического режима дозирования статинов в рутинной практике (в том числе данные клинического исследования ПОРА). Выявленная среднесуточная доза статинов колебалась от 12 до 17 мг, при этом целевые уровни были достигнуты в среднем менее чем в 30% случаев [3, 7]. У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа (средний исходный уровень ХС ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг уровень ХС ЛПНП достигает значений менее 3,0 ммоль/л.

Для изучения клинических эффектов приема разных доз розувастатина была проведена крупномасштабная исследовательская программа GALAXY. В эту программу вошли 17 крупных испытаний с участием нескольких десятков тысяч пациентов (исследования STELLAR, MERCURY-1, MERCURY-2, COMETS, PULSAR, POLARIS, ORION, ASTEROID и METEOR, CORONA и AURORA). В названных исследованиях всесторонне изучались влияние розувастатина на течение атеросклероза, возможности первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) всего было включено 17 800 пациентов с близким к норме уровнем ХС ЛПНП, однако входящих в группу риска развития ССЗ в связи с возрастом и повышенным уровнем СРБ. Показано, что розувастатин на 44% снижает риск развития ССЗ у всех групп пациентов в сравнении с плацебо. Выявлено сокращение риска по всем компонентам первичной конечной точки, которая включала сердечный приступ, инсульт, смерть и артериальную реваскуляризацию. В исследовании JUPITER не зарегистрировано увеличения частоты геморрагических инсультов на фоне приема розувастатина, а риск ишемических инсультов достоверно снизился. Так, если под действием статинов удастся снизить уровень ЛПНП до величины < 1,8, а СРБ до < 2 мг/л, такие больные выживают существенно лучше, чем те, у кого целевые уровни не достигнуты. При этом настоящее утверждение справедливо как для больных с ИБС, в том числе при остром коронарном синдроме (исследование PROVE-IT), так и для первичной профилактики (исследование JUPITER). У относительно здоровых людей с повышенным уровнем СРБ на-

Таблица 1. Эффективность (%) статинов в различных дозировках в снижении уровня ХС ЛПНП по сравнению с соответствующими базовыми показателями (после 6 недель терапии)

Препарат	Суточная доза, мг			
	10	20	40	80
Правастатин	-20	-24	-34	-
Симвастатин	-28	-35	-41	-46
Аторвастатин	-38	-43	-48	-51
Розувастатин	-45	-52	-55	-

значение активного статина приводит не только к снижению риска ИМ или инсульта, но и к уменьшению частоты тромбоэмболических осложнений и смертности от онкологических заболеваний.

Результаты исследования CORONA (CONtrolled ROSuvastatin multiNAtional trial in heart failure) показали, что применение розувастатина в противоположность плацебо приводило к уменьшению числа госпитализаций в связи с осложнениями ССЗ, а также к эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП и высокочувствительного СРБ в крови. Изучение эффективности и дозозависимых эффектов статинов позволяет ранжировать препараты этого класса. Так, при использовании одних и тех же доз эффективность снижения ХС ЛПНП при применении розувастатина выше в 1,5–2 раза таковой при приеме аторвастатина, в 4 раза – при приеме симвастатина, в 8 раз – при приеме правастатина и ловастатина. Поскольку уровень ХС ЛПНП при терапии рассматривается в качестве «суррогатной» точки для будущего снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, от лечения розувастатином можно ожидать большего клинического эффекта (табл. 1).

Безусловно, при выборе препаратов важно учитывать их переносимость и безопасность. Имеющиеся данные свидетельствуют о хорошей переносимости всех зарегистрированных статинов (в том числе розувастатина) в рекомендованных терапевтических дозах. Случаев фатального рабдомиолиза при лечении розу-

вастатином не отмечено [4, 6]. По современным данным, на 1 млн назначений всех статинов приходится 0,15 летального случая, обусловленного рабдомиолизом. Миотоксическое действие статинов зависит от концентрации препарата в крови и связано с состояниями, повышающими ее. Что касается протеинурии и гематурии, они наблюдались лишь у небольшого числа пациентов и были транзиторными. При длительном применении розувастатина (в течение 3,8 года) более чем у 10 тыс. пациентов функция почек не ухудшалась, а в ряде случаев имела тенденцию к улучшению [1, 8]. Необходимо также отметить, что при назначении розувастатина у большинства пациентов нет необходимости в титровании дозы, что способствует повышению приверженности лечению. Повышение уровня печеночных ферментов – наиболее частый побочный эффект статинов – наблюдается в 0,5–2% случаев и зависит от дозы препарата. Других признаков гепатотоксичности на фоне лечения статинами не зарегистрировано.

У больных гепатитом С и В с повышенным уровнем трансаминаз назначение статинов не ухудшает течение заболевания. Лечение гиперлипидемии у больных с жировым гепатозом может даже уменьшить уровень трансаминаз в крови.

Частота побочных эффектов розувастатина сравнима с таковой у других статинов. Сообщается, что наиболее частыми побочными эффектами (частота – 5%), согласно данным контролируемых исследований, были фарингит (12,2%), боль (6,7%), головная

Таблица 2. Стоимость лечения статинами и эффективность затрат (на основе исследования STELLAR)

Показатель	Розувастатин, 10–20 мг	Аторвастатин, 10–40 мг	Симвастатин, 10–80 мг	Правастатин, 10–40 мг
Стоимость лечения (долл. в год)	427	556	659	463
Количество пациентов, которым не потребовалось титрование дозы (%)	82	69	51	31
Количество пациентов, достигших целевого ХС ЛПНП (NCEP АТР III) (%)	89	84	82	55
Эффективность затрат (долл. на 1 пациента, достигшего целевого уровня ХС ЛПНП)	480	662	804	842
Поддерживающая доза (мг/сут)	11,8	18,1	35,9	28,1
Стоимость поддерживающей дозы (долл./мес.)	36,4	52,1	88,3	52,2
Стоимость поддерживающей дозы на 1 пациента, достигшего целевого ХС ЛПНП (долл./мес.)	40,9	62,0	107,7	94,9

боль (6,6%), синдром, подобный простуде (5,3%), и миалгия (5,1%). Все случаи миопатии развивались у пациентов, которые получали розувастатин в дозе 80 мг/сут, а повышение уровня креатинфосфокиназы регрессировало после отмены препарата. Безопасность и переносимость розувастатина оценивали по данным лечения 16 876 пациентов, которые в рамках мультинациональной программы получали препарат в дозе 5–40 мг/сут. Побочные эффекты встречались у 52,1% пациентов на фоне розувастатина и у 51,8% – на фоне плацебо. Во всех сравнительных контролируемых исследованиях профиль безопасности розувастатина в дозе 5–40 мг был аналогичным таковому у других

статинов (аторвастатин 10–80 мг, симвастатин 10–80 мг, правастатин 10–40 мг).

Ряд лекарств существенно увеличивают риск осложнений. Это фибраты (особенно гемфиброзил), никотиновая кислота, циклоспорин, противогрибковые препараты (азолы), антибиотики (макролиды), верапамил, амиодарон.

В условиях экономической доступности длительное применение статинов представляется рентабельным методом первичной и вторичной профилактики ССЗ, если учесть частоту госпитализаций в связи с ССЗ, стоимость дорогостоящих процедур, экономические потери от снижения трудоспособности и ее утраты [3, 14].

В настоящее время активно рекомендуется назначать статины в максимальных дозах, однако при этом лечение становится настолько дорогим, что даже в развитых странах такой подход не используется повсеместно.

Основой для анализа послужили результаты сравнительного исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), в которое было включено 2268 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛПНП в пределах 160–250 мг/дл [10]. Целевые уровни ХС ЛПНП соответствовали рекомендациям экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТР III) [11]. После 6-недельной терапии розувастатином в дозе 10–80 мг уровень ХС ЛПНП достоверно снизился ($p \leq 0,001$), при этом розувастатин по эффективности превосходил на 26% правастатин (10–40 мг), на 18% – симвастатин (10–80 мг), на 8,2% – аторвастатин (10–80 мг). Установлено также, что препарат способен достоверно повышать уровень ХС ЛПВП плазмы и по этому эффекту превосходит аторвастатин [5]. Применение розувастатина привело не только к увеличению клинической эффективности, но и к снижению стоимости лечения, то есть препарат был доминирующей альтернативой. Стоимость поддерживающей дозы у розувастатина была минимальной (табл. 2).

NB

Гиполипидемический препарат Мертенил® (розувастатин) представляет собой селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, который является предшественником холестерина. Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с целью проводимого лечения и терапевтическим ответом пациента, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов.

Препарат принимают внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз/сут. Терапевтический эффект может быть достигнут в течение одной недели после начала лечения, через 2 недели достигается 90% от максимально возможного эффекта. Обычно максимально возможный терапевтический эффект достигается через 4 недели и поддерживается при дальнейшем приеме препарата.

В клиническом исследовании ПОРА у пациентов, страдающих ИБС/СД 2 типа (n = 531), в качестве причины отказа от приема статинов в 32% случаев отмечена высокая стоимость, а в 33% – боязнь побочных эффектов.

С учетом современных требований к генерическим препаратам по подтверждению их фармацевтической и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, а также положительного фармакоэкономического профиля, широко обсуждаются возможности применения в клинической практике воспроизведенных препаратов – лекарственных средств (ЛС), поступивших в обращение по истечении срока действия патентных прав на оригинальные ЛС [6, 7, 13].

Общепринято, что генерики, повторяющие оригинальные или инновационные ЛС, существенно (в связи с отсутствием затрат на научные исследования, экономией на производстве, маркетинговых технологиях) дешевле и доступнее для здравоохранения [3, 5]. При этом активно дискутируется вопрос о точности воспроизведения генерическими фармакологическими и терапевтическими свойствами, а также профиля безопасности референтного оригинального ЛС.

и воспроизведенного ЛС по эффективности и безопасности [12, 13]. Известно, что оценка био- или фармакокинетической эквивалентности ЛС – основной вид медико-биологического контроля качества генерических препаратов [10]. Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС. В России появился первый генерик розувастатина – Мертенил (ЗАО «Гедеон Рихтер-РУС»). Мертенил® (розувастатин) – статин нового поколения. Это гиполипидемический препарат с хорошим профилем безопасности для лечения и профилактики атеросклероза. Проведено сравнительное изучение БЭ и фармакокинетики Мертенила® и оригинального препарата (Крестор, «АстраЗенека»). Исследование показало, что они эквивалентны по фармакокинетическим показателям и имеют одинаковую биодоступность.

Препарат Мертенил® зарегистрирован в РФ для применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны, а также у пациентов с семейной гомозиготной ги-

Препарат Мертенил® зарегистрирован в РФ для применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны, а также у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией.

Доступность по цене имеет большое значение для долгосрочного применения препарата широкими слоями населения. Назначение Мертенила® в эквивалентной дозе позволяет снизить стоимость проводимой фармакотерапии более чем на 40% по сравнению с применением оригинального препарата.

Таким образом, в лечении гиперлипидемий в последние годы достигнут большой прогресс. Совершен ряд фундаментальных открытий, позволивших разработать принципиально новые фармакологические подходы к лечению гиперлипидемий и атеросклероза. Существенно расширяются показания к длительному приему статинов. Появились новые перспективные препараты. К ним относится и розувастатин, который в ходе крупных испытаний уже в начальных (стартовых) дозах продемонстрировал значимое снижение атерогенных параметров липидного спектра плазмы крови и хорошую переносимость. Появление препарата Мертенил®, генерического препарата с доказанной эффективностью и безопасностью, наличием положительного фармакоэкономического профиля, позволит увеличить число пациентов, принимающих статины, и проводить эффективную первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. ☺

Назначение Мертенила® в эквивалентной дозе позволяет снизить стоимость проводимой фармакотерапии более чем на 40% по сравнению с применением оригинального препарата.

Исследование биоэквивалентности (БЭ) в настоящее время – ключевой метод клинических исследований, определяющий возможность регистрации воспроизведенного ЛС в США, Канаде, Японии, странах Евросоюза [9, 11]. Во всем мире регистрация генериков проводится на основании данных о БЭ. Необходимым условием регистрации является сопоставимость оригинального

перхолестеринемией. Мертенил® является единственным в России розувастатином с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг), что облегчает оптимальный подбор терапии для разных категорий пациентов с атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. Препарат рекомендован к применению в суточных дозах 5–40 мг. Стартовая доза – 5–10 мг/сут.

Литература
→ С. 58



Коррекция инсулинорезистентности как профилактика сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний

Д.м.н., проф. В.Б. МЫЧКА, д.м.н., проф. В.П. МАСЕНКО, К.П. ИВАНОВ

Интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) в последнее время неуклонно возрастает. Во-первых, это обусловлено широкой распространенностью данного синдрома – до 30% в популяции. Во-вторых, комплекс характерных для него метаболических нарушений ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран мира [1].

Согласно современным представлениям, в основе всех проявлений метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность (ИР) и сопутствующая ей гиперинсулинемия (ГИ) [2]. Ведущей причиной развития ИР является абдоминальное ожирение, при котором большое количество свободных жирных кислот (СЖК) поступает в кровь. ИР возникает в результате нарушения передачи инсулинового сигнала под влиянием метаболитов СЖК (церамид, диацилглицерол, ацил-КоА) и утилизации глюкозы клеткой [3]. В то же время ИР вызывает компенсаторную ГИ, что способствует развитию и прогрессированию абдоминального ожирения. ИР и компенсаторная ГИ играют важную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) [4]. Инсулинорезистентность приводит к нарушению функции эндотелия сосудов, дисбалансу вазоактивных медиаторов с увеличением секреции вазоконстрикторов. В условиях гиперинсулинемии и инсулинорезистентности активность симпатической нервной

системы (СНС) в почках значительно возрастает, что приводит к усилению задержки натрия и воды, увеличению секреции ренина и повышению артериального давления. Кроме того, при инсулинорезистентности нарушается механизм подавления инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек, в результате чего увеличивается секреция ангиотензиногена. Таким образом, на фоне ИР и ГИ происходит активация периферической СНС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), что приводит к развитию АГ. Существует и другой механизм развития АГ при висцеральном ожирении. Адипоциты висцерального жира синтезируют гормоны и биологически активные вещества, способные повышать АД, такие как лептин, ангиотензин и т.д. [5]. Лептин обладает схожим действием с инсулином на гипоталамус и почки, что приводит к повышению

активности СНС и РААС [6]. СЖК непосредственно воздействуют на сосуды, вызывая их спазм, и в то же время действуют на центральные механизмы, регулирующие активность СНС [7].

Вместе с тем существует множество доказательств тому, что АГ может быть причиной развития ИР [8]. АГ, эссенциальная или симптоматическая, уже исходно может протекать с повышенной активностью СНС, РААС и повышенным ОПСС. Ангиотензин II, вызывая спазм сосудов поджелудочной железы, нарушает секрецию инсулина, а повышение ОПСС приводит к тому, что нарушается доставка глюкозы к периферическим тканям и утилизация ее клеткой. Все это приводит к ИР, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и даже развитию СД типа 2.

Значение своевременной диагностики МС определяется тем, что при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. Главными целями лечения больных МС следует считать снижение массы тела, достижение хорошего метаболического контроля, достижение оптимального уровня артериального давления (АД).

В основе патогенетического лечения МС лежат немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть формирование



так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно.

Основным классом препаратов, значимо влияющих на ИР, являются бигуаниды. Они способны снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать резистентность к инсулину (ИР) и улучшать секрецию инсулина. Длительное время существовало негативное отношение к бигуанидам из-за их побочных эффектов, наиболее серьезным из которых является развитие лактатацидоза. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин, так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза. Результаты исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) продемонстрировали безопасность и высокую эффективность метформина у больных СД 2 типа и ожирением. Было отмечено достоверное снижение частоты макрососудистых осложнений. Причем способность метформина (Глюкофажа) компенсировать СД была сравнимой с производными сульфонилмочевины [9].

Одним из важных свойств Глюкофажа является его способность снижать ИР, что может быть обусловлено улучшением передачи сигнала инсулина в клетку. Метформин вызывает увеличение активности тирозинкиназы, гликогенсинтетазы, стимулирует синтез фосфатидилинозитол-3-киназы, ферментов, ответственных за транслокацию переносчиков глюкозы. Глюкофаж способен увеличивать утилизацию глюкозы [10]. Предполагается, что метформин на пострецепторном уровне, наряду с потенцированием действия инсулина, может оказывать прямое влияние на ферментные системы, участвующие в метаболизме глюкозы.

Еще один важный механизм действия Глюкофажа заключается в

подавлении глюконеогенеза в печени, что приводит к снижению продукции глюкозы в печени. Это может быть обусловлено подавлением основных ферментов глюконеогенеза, повышением чувствительности гепатоцитов к инсулину и подавлением липолиза в висцеральной жировой ткани, что приводит к снижению поступления СЖК в печень. Снижение ИР гепатоцитов под влиянием метформина приводит к усилению действия инсулина на ферменты обмена гликогена – фосфорилазу и гликогенсинтетазу, что в свою очередь вызывает снижение гликогенолиза и увеличение синтеза гликогена в печени. Эти основные механизмы действия Глюкофажа приводят к снижению уровня глюкозы натощак и повышению чувствительности тканей к инсулину. Периферическое действие Глюкофажа проявляется на уровне тонкого кишечника, где он замедляет всасывание глюкозы и усиливает процессы анаэробного гликолиза, что способствует утилизации глюкозы в стенке кишечника. Периферический механизм действия Глюкофажа обеспечивает плавный гипогликемический эффект и отсутствие постпрандиальных пиков гипергликемии. Глюкофаж не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии Глюкофажем уменьшает ГИ и способствует снижению массы тела у больных СД 2 типа и ожирением [11].

Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), следствием чего является снижение уровня триглицеридов (ТГ) [12]. Результаты ряда исследований показали, что наиболее характерными изменениями липидного обмена в результате терапии Глюкофажем являются выраженное снижение уровня ТГ на 20–30%, повышение уровня холестерина

Ключевыми факторами патогенеза метаболического синдрома (МС) являются ожирение, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия (АГ). Больным с МС и АГ рекомендовано назначение Глюкофажа с целью коррекции метаболических нарушений, снижения массы тела и в целом снижения высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и снижение уровня общего ХС на 5–10%. Существует предположение, что Глюкофаж может оказывать прямое влияние на метаболизм ЛПВП в печени путем воздействия на синтез апо-А1 и активность печеночной липазы.

Противоречивы имеющиеся в литературе данные о влиянии Глюкофажа на АГ. Впервые сообщение о гипотензивном эффекте Глюкофажа появилось в 1979 г. Результаты исследования влияния Глюкофажа на липидный обмен у больных с разными типами дислипидемии выявили, наряду с улучшением показателей липидного обмена, снижение систолического артериального давления (САД) на 10% и диастолического артериального давления (ДАД) на 12% [13]. Однако результаты разных работ о влиянии Глюкофажа на уровень АД у больных с ожирением и АГ были противоположными. В другом исследовании у лиц с нормальной массой тела, но повышенным показателем соотношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), Глюкофаж оказывал выраженный антигипертензивный эффект, САД снизилось в среднем на 40 мм рт. ст. и ДАД на 24,5 мм рт. ст. [14]. У больных с СД и НТГ Глюкофаж также оказывал гипотензивное действие [15]. Вероятно, Глюкофаж влияет на АГ только у больных с ИР. В ряде экспериментальных работ по изучению влияния

Таблица. Достоверное снижение среднесуточных значений АД по результатам СМАД на фоне 24-недельной монотерапии Глюкофажем

Показатели АД, мм рт. ст.	Исходно	24 недели	p
САД _{макс}	153,3 ± 11,5	146,0 ± 7,1	0,014
САД _{ср}	129,1 ± 11,7	121,1 ± 15,2	0,020
САД _{мин}	104,1 ± 12,1	98,7 ± 9,8	0,115

Глюкофажа на уровень АД у крыс было выявлено снижение АД. При этом динамика уровня АД коррелировала с изменением уровня инсулина, а экзогенный инсулин нивелировал гипотензивный эффект Глюкофажа.

Эффективность Глюкофажа в предотвращении развития СД 2 типа продемонстрировало исследование DPP (Diabetes Prevention Program). Препарат Глюкофаж пациенты принимали в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 4 лет. В результате проведенного анализа было выявлено, что применение Глюкофажа позволило на 31% снизить риск прогрессирования нарушений углеводного обмена до СД 2 типа по сравнению с плацебо. Кроме того, на фоне применения Глюкофажа не отмечено дальнейшего увеличения массы тела и наблюдалась тенденция к ее снижению.

Положительный эффект Глюкофажа наблюдался преимущественно у лиц в возрасте 25–44 лет и с индексом массы тела (ИМТ) более 35 кг/м². Вместе с тем изменение образа жизни в течение четырех лет привело к предотвращению развития СД 2 типа у 58% больных.

Однако изменение образа жизни – это сложный процесс, который требует устойчивой мотивации, разработки индивидуальных программ, участия обученного тренера и квалифицированных врачей (диетолога, эндокринолога). Кроме того, на сегодняшний день алгоритм профилактики и лечения прогрессирующего ожирения, СД 2 типа, кардиальной патологии базируется на коррекции инсулинорезистентности. В связи с этим применение бигуанидов, и в частности Глюкофажа, способно предотвратить развитие сочетанных метаболических и гемодинамических нарушений, дисфункции

в дозе 1700 мг/сут отмечалось снижение клинического АД: САД снизилось в среднем на 4% (с 141,4 ± 7,4 мм рт. ст. до 136,1 ± 8,3 мм рт. ст. (p < 0,05)), ДАД снизилось на 3% (с 86,4 ± 8,4 мм рт. ст. до 83,3 ± 4,8 мм рт. ст. (p > 0,05)), но недостоверно. Целевых уровней АД менее 130/80 мм рт. ст. по САД достигли 8 (40%) пациентов, по ДАД – 9 (45%) больных, по САД и ДАД – 6 (30%) пациентов. Уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. зафиксирован у 9 (45%), 10 (50%) и 8 (40%) больных соответственно.

По результатам суточного мониторинга артериального давления (СМАД) на фоне 24-недель-

Алгоритм профилактики и лечения прогрессирующего ожирения, СД 2 типа, кардиальной патологии базируется на коррекции инсулинорезистентности. В связи с этим применение бигуанидов, и в частности Глюкофажа, способно предотвратить развитие сочетанных метаболических и гемодинамических нарушений, дисфункции эндотелия и прогрессирования атерогенеза у лиц с различными нарушениями углеводного обмена.

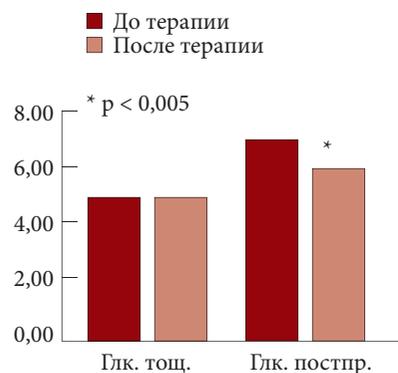


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы (ммоль/л) на фоне монотерапии метформинем (Глюкофаж)

эндотелия и прогрессирования атерогенеза у лиц с различными нарушениями углеводного обмена. В отличие от производных сульфонилмочевины, инсулина и тиазолидиндионов Глюкофаж обладает уникальным действием – он может стабилизировать и даже снижать массу тела у лиц с ожирением [16], в том числе без СД 2 типа. Многими исследователями высказывается положение, что терапия Глюкофажем сопровождается снижением висцеро-абдоминального отложения жира. Согласно проведенному нами исследованию [17], у больных с АГ и МС на фоне терапии Глюкофажем

ной монотерапии Глюкофажем в целом по группе обнаружено достоверное снижение среднесуточных значений АД. Так, САД_{макс} и САД_{ср} снизилось с 153,3 ± 11,5 мм рт. ст. до 146,0 ± 7,1 мм рт. ст. (p = 0,014) и с 129,1 ± 11,7 до 121,1 ± 15,2 мм рт. ст. (p = 0,020) соответственно. ДАД_{макс} также снизилось достоверно с 99,8 ± 7,2 мм рт. ст. до 95,4 ± 6,1 мм рт. ст. (p = 0,039) (см. табл.). Вариабельность среднесуточных АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне монотерапии Глюкофажем значимо не менялась. После 24 недель монотерапии Глюкофажем наблюдается высокодостоверная динамика



всех антропометрических показателей. Масса тела уменьшилась с $92,22 \pm 17,2$ кг до $88,00 \pm 15,8$ кг ($p < 0,0005$), ИМТ снизился с $32,05 \pm 5,17$ кг/м² до $29,84 \pm 5,22$ кг/м² ($p < 0,0005$), ОТ – с $99,83 \pm 11,74$ см до $95,89 \pm 10,81$ см ($p < 0,0005$), а индекс ОТ/ОБ – с $0,92 \pm 0,04$ до $0,90 \pm 0,04$ ($p < 0,0005$).

На монотерапии Глюкофажем выявлено достоверное снижение уровня постпрандиальной глюкозы с $7,62 \pm 1,56$ ммоль/л до $6,46 \pm 0,99$ ммоль/л ($p = 0,0003$). Уровень глюкозы натощак значимой динамики не претерпел, до начала терапии составляя $5,67 \pm 0,64$ ммоль/л и после терапии $5,61 \pm 0,57$ ммоль/л ($p > 0,05$) (рис. 1). 24-недельная терапия привела к достоверному снижению уровня общего ХС с $5,38 \pm 0,75$ ммоль/л до $4,97 \pm 0,91$ ммоль/л ($p = 0,032$) и уровня ТГ с $1,94$ (1,74; 2,11) ммоль/л до $1,32$ (1,12; 1,59) ммоль/л ($p = 0,0004$). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови у пациентов с МС на фоне лечения достоверно не менялось, составляя $3,67 \pm 0,97$ ммоль/л до лечения и $3,46 \pm 0,70$ ммоль/л после

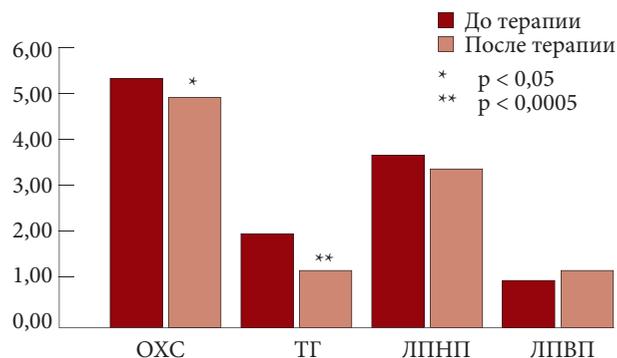


Рис. 2. Динамика показателей липидного обмена (ммоль/л) на фоне монотерапии метформином (Глюкофаж)

ной группы произошло значительное снижение уровня лептина до $10,72$ (5,94; 16,58) нг/мл ($p = 0,0004$) (рис. 3). Терапия препаратом не привела к достоверной динамике уровня пролактина. До начала терапии повышение уровня альдостерона (максимально до $558,4$ пг/мл) обнаружено у 11 пациентов (55%). На фоне монотерапии Глюкофажем произошло достоверное снижение уровня альдостерона в плазме крови с $369,16$ (256,70; 428,20) пг/мл до $283,84$ (242,35; 387,10) пг/мл ($p = 0,036$) (рис. 4).

хорошей. На протяжении всего исследования ни у одного пациента не отмечалось побочных реакций. Случаев повышения активности ферментов печени, уровней общего билирубина и креатинина крови не зарегистрировано.

Обсуждение результатов

Ведущие ученые, занимающиеся проблемой МС, склонны рассматривать его как предстadium атеросклероза и СД 2 типа. Ключевыми факторами патогенеза МС являются ожирение, ИР и АГ. Разнообразие клинических и метаболических проявлений МС требует назначения нескольких препаратов с различными механизмами действия. Это гиполипидемические, сахароснижающие, влияющие на чувствительность к инсулину и антигипертензивные препараты. С учетом важной роли МС в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности использо-

По данным нашего исследования, монотерапия Глюкофажем наряду с хорошим гипогликемическим эффектом оказывает также позитивное влияние на показатели липидного обмена, АД, массы тела и висцерального ожирения.

лечения ($p > 0,05$). Отмечена тенденция к повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) с $1,26 \pm 0,32$ ммоль/л до $1,40 \pm 0,29$ ммоль/л ($p = 0,063$) (рис. 2). Исходно у 11 (55%) больных зафиксирован высокий уровень лептина по сравнению с контрольной группой, в которой он составил $10,80$ (6,52; 14,78) нг/мл. Уровень лептина сыворотки крови в среднем по группе наблюдения – $17,27$ (7,76; 23,96) нг/мл ($p < 0,05$).

На фоне 24-недельной монотерапии Глюкофажем у пациентов дан-

До начала терапии у всех пациентов уровень кортизола сыворотки крови не выходил за рамки нормальных значений. После терапии достоверной динамики уровня кортизола в сыворотке крови в среднем по группе не обнаружено. До начала исследования у всех пациентов зафиксированы уровни ТТГ, Т₃ и Т₄, соответствующие норме. На фоне проводимой 24-недельной монотерапии Глюкофажем не было выявлено достоверного изменения уровней ТТГ, Т₃ и Т₄. Субъективная переносимость Глюкофажа в дозе 1700 мг/сут была

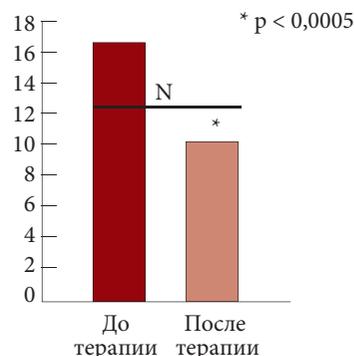


Рис. 3. Динамика уровня лептина (нг/мл) на фоне терапии метформином (Глюкофаж)

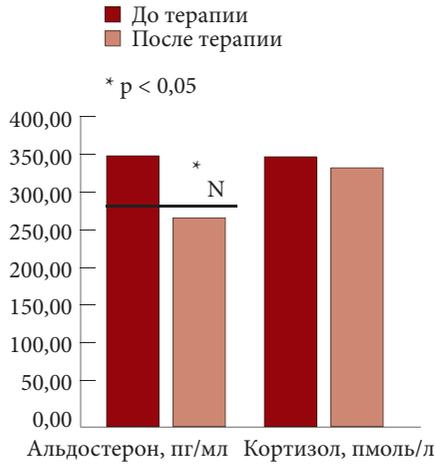


Рис. 4. Динамика уровня альдостерона и кортизола на фоне терапии метформин (Глюкофаж)

вание препарата многопланового действия, способного повышать чувствительность к инсулину, улучшать углеводный и липидный обмен, а также снижать повышенный уровень АД, имеет высокую клиническую ценность.

По данным нашего исследования монотерапия Глюкофажем наряду с хорошим гипогликемическим эффектом оказывает также позитивное влияние на показатели липидного обмена, АД, массы тела и висцерального ожирения. Так, отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина, ТГ и тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП, что согласуется с результатами ранее проводимых исследований. Гиполипидемический эффект Глюкофажа объясняется способностью препарата снижать концентрацию СЖК, что не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует профилактике прогрессирования нарушения

Литература
→ С. 58–59

секреции инсулина у больных с МС. В целом нормализация концентраций СЖК приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань и островки Ларгенганса.

Суммируя эти наблюдения, можно предположить, что действие Глюкофажа на метаболизм липопротеидов вносит значительный вклад в его кардиопротективный эффект. На фоне терапии Глюкофажем у большинства пациентов отмечалось достоверное снижение массы тела, объема талии и индекса ОТ/ОБ. По результатам метаанализа 14 исследований показано, что лечение Глюкофажем приводит к достоверному снижению ИМТ, при этом наибольший эффект снижения ИМТ наблюдается у пациентов, принимавших его в дозе более 1500 мг/сут и длительностью более 8 недель [18].

В настоящем исследовании у больных с МС и АГ, получавших монотерапию Глюкофажем, отмечался хороший гипотензивный эффект по данным клинического измерения АД и показателей СМАД. По данным амбулаторного измерения АД целевого уровня менее 130/80 мм рт. ст. достигли 30% пациентов, а уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. – 40% больных. По результатам СМАД выявлено достоверное снижение среднесуточных показателей САД. Гипотензивный эффект Глюкофажа может быть обусловлен снижением массы тела вследствие уменьшения гиперинсулинемии и угнетения аппетита [19]. Наряду со снижением массы тела, ОТ, индекса ОТ/ОБ, характеризующих выраженность абдоминаль-

ного ожирения, на фоне терапии Глюкофажем заметные изменения отмечались и в динамике уровня лептина в виде его достоверного снижения. Схожие данные получены в результате исследования зависимости ИМТ и уровня инсулина натощак от концентрации лептина сыворотки крови у пациентов с ожирением и АГ.

В ходе настоящей работы не выявлено какого-либо значимого влияния Глюкофажа на секрецию гормона аденогипофиза пролактина, средние значения которого до и после лечения находились в пределах нормы. Наши данные согласуются с результатами исследований влияния препарата на функцию аденогипофиза у пациенток с МС и синдромом поликистозных яичников [20].

В группе больных, принимавших Глюкофаж, до начала терапии было зафиксировано превышение концентрации альдостерона плазмы крови у 11 пациентов. На фоне монотерапии этим препаратом отмечено достоверное снижение уровня альдостерона у 8 больных. Этот неожиданный для сахароснижающего препарата эффект можно объяснить его способностью уменьшать центральную симпатическую активность [21]. Кроме этого, результаты проведенных исследований показали, что уменьшение массы тела сопровождается снижением уровня альдостерона плазмы крови. Еще одним возможным механизмом влияния Глюкофажа на секрецию альдостерона является антиоксидантная активность препарата, заключающаяся в торможении клеточных окислительных реакций. Глюкофаж снижает концентрацию СЖК, предотвращает их окисление и усиливает реэтерификацию, тем самым уменьшая концентрацию стимулирующих секрецию альдостерона агентов.

Заключение

Больным с МС и АГ рекомендовано назначение Глюкофажа с целью коррекции метаболических нарушений, снижения массы тела и в целом снижения высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа. ☺



Глюкофаж (действующее вещество – метформин) повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и стимулирует усвоение глюкозы мышечными клетками. Задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

Глюкофаж®

**С МОМЕНТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И НА ВСЕХ ЭТАПАХ
ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2**

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ
МЕТФОРМИН
(ГЛЮКОФАЖ®)
ВЛИЯЕТ НА ОСНОВНЫЕ
ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА
И ПРЕ-ДИАБЕТА:**

- Снижает инсулино-резистентность
- Улучшает профиль липидов
- Способствует снижению массы тела
- Достоверно улучшает выживаемость и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом типа 2



NYCOMED

www.nycomed.ru
www.glucophage.ru

Информация для специалистов здравоохранения: Инструкция по применению. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
ООО «Ньюкомед Дистрибушн Сентер», 119048, Москва, ул. Уланов, 2, стр. 1, тел.: (495) 933 0511, факс: (495) 502 1625.
Рег. № ПН 01490501 от 13.09.09.

09/02/11



¹ Отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГУ РКНПК Минздрава-соцразвития РФ

² Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

⁴ ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава-соцразвития РФ

Применение гормональной терапии, содержащей низкодозированный эстроген и дроспиренон, у женщин в пременопаузе и ранней постменопаузе

Д.м.н., проф. В.Б. МЫЧКА¹, М.Ю. КИРИЛЛОВА¹,
Д.м.н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА², Н.А. ВОЙЧЕНКО³,
Д.м.н., проф. С.В. ЮРЕНЕВА⁴

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности среди женщин, поэтому меры, направленные на эффективную первичную и вторичную профилактику, имеют большое социальное значение.

Большинство сердечно-сосудистых осложнений развивается у женщин в период постменопаузы, в среднем на 10–12 лет позже, чем у мужчин. Более позднее начало ССЗ у женщин обусловлено защитными свойствами женских половых гормонов, особенно эстрогена [1].

В настоящее время в Европе средняя продолжительность жизни женщин превышает 80 лет, а поскольку возраст наступления менопаузы значительно не меняется (в среднем 51,3 года), длительность постменопаузы составляет примерно 30–40% общей продолжительности их жизни. Несмотря на то что своевременная менопауза относится к числу физиологических явлений, она является предвестником многих

потенциальных проблем со здоровьем, которые могут повлиять не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины. Специфическими проявлениями в этот период могут быть вазомоторная нестабильность, психологические, психосоматические расстройства и урогенитальные симптомы, появление которых заставляет многих женщин обращаться за медицинской помощью. Однако большинство не подозревают о долгосрочных последствиях дефицита эстрогенов, к которым в первую очередь относятся ССЗ и остеопороз. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что эти нарушения могут быть «запрограммированы» уже in utero. Таким образом, многие

женщины в постменопаузе уже имеют латентные признаки этих заболеваний и нередко такие серьезные события, как инфаркт миокарда или переломы вследствие остеопороза, возникают до первого обращения к гинекологу с вазомоторными жалобами.

У многих женщин уже в переходный период (в пременопаузе) начинают развиваться взаимосвязанные сосудистые и метаболические изменения, такие как увеличение веса, нарушение липидного и углеводного обмена, а также эндотелиальная дисфункция [2]. Андроидное ожирение, связанное с наступлением менопаузы, способствует повышению резистентности к инсулину на периферии наряду с повышением уровня артериального давления (АД) и ухудшением липидного профиля. Прослеживается четкая взаимосвязь между длительностью постменопаузы и уровнем АД, поскольку параллельно с изменением гормонального статуса происходит увеличение симпатического тонуса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)



и повышение чувствительности к соли у женщин. С клинической точки зрения отсутствие контроля над высоким уровнем АД является одним из самых важных сердечно-сосудистых факторов риска у женщин в постменопаузе, так как риск развития ССЗ повышается в 4 раза по сравнению с лицами того же возраста с нормальным уровнем АД. Только что опубликованные результаты крупного популяционного исследования еще раз подтверждают важность снижения уровня АД у женщин для сокращения сердечно-сосудистого риска по сравнению с мужчинами [3].

В последние годы в ряде работ получены интересные результаты, свидетельствующие о том, что наличие вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе коррелирует с повышенным риском ССЗ, углеводными и липидными нарушениями. Так, G.-C. M. Gast и соавт. [4], наблюдавшие с 1995 по 2000 г. когорту женщин ($n = 10\,787$) в возрасте 46–64 лет в Швеции и Дании, выявили, что вазомоторные проявления коррелировали с повышением риска ССЗ с величиной индекса массы тела (ИМТ), уровнем холестерина и гипертензией по сравнению с теми, у кого эти симптомы отсутствовали. В исследовании SWAN (Women's Health Across the Nation) у женщин с приливами с большей вероятностью выявлялись такие латентные нарушения, как эндотелиальная дисфункция или кальцификация аорты, по сравнению с женщинами без приливов [5]. Кроме того, женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами демонстрировали более высокий уровень систолического АД не только в дневное время, но также и во время ночного сна, по сравнению со сверстницами, не имевшими симптомов. Показано, что у женщин с менопаузальными проявлениями наблюдается более низкий уровень антиоксидантной активности плазмы, а именно: сниженные концентрации сульфгидрильных групп и более высокие значения липопероксидов, чем

у женщин без приливов. Таким образом, приливы у женщин в постменопаузе коррелируют с наличием оксидативного стресса, в свою очередь связанного с повышением риска ССЗ.

Можно предположить, что наличие выраженных приливов является индикатором латентно протекающих ССЗ и способствует значительно более высокому пожизненному риску неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе [6]. Этот факт может объяснять, по крайней мере частично, отрицательное влияние или отсутствие какого-либо эффекта заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на ССЗ в тех испытаниях, где терапия была назначена в основном пожилым женщинам без вазомоторных симптомов, в то время как результаты ЗГТ были положительными (значимое снижение числа сердечно-сосудистых осложнений) в наблюдательных исследованиях, в которых здоровые женщины в переходном периоде получали терапию в связи с вазомоторными симптомами.

Эстрогены могут оказывать как положительное, так и отрицательное действие на сердечно-сосудистую систему [7]. Так, эстрогены оказывают позитивное влияние на липидный профиль в виде снижения уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеина (а) и аполипопротеина, повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). На эндотелиальную функцию эстрогены воздействуют следующим образом:

- подавляют апоптоз и пролиферацию гладкомышечных клеток стенки сосуда, возникающую в ответ на 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. Эстрогены могут напрямую действовать на сердце посредством эстрогеновых рецепторов (ЭР), два из которых известны как ЭР- α и ЭР- β [7]. В настоящее время известно, что эффективность воздействия эстрогенов на сосуды зависит от состояния сосудистой стенки, а также наличия и выраженности атеросклеротического процесса. Экспрессия рецепторов эстрогенов уменьшена в атеросклеротических бляшках, что ведет к снижению или отсутствию их влияния на пораженные атеросклеротические артерии [8]. Более того, эффекты воздействия эстрогенов посредством матрикс-металлопротеиназ могут различаться в зависимости от исходного состояния сосудов: так, в артериях, пораженных атеросклерозом, риск возникновения надрыва и разрыва фиброзной покрышки бляшки повышается [9].

Несмотря на имеющиеся данные, многие аспекты влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему остаются невыясненными. Особенно важно дальнейшее изучение влияния гормонов в пре- и постменопаузальном периоде. По данным Фрамингемского исследования было выявлено, что число сердечно-сосудистых осложнений в период постменопаузы увеличилось в 2,6 раза в сравнении с пременопаузой [10]. Риск развития ССЗ, связанный с наступлением хирургической менопаузы, увеличивался в 2,7 раза по сравнению с периодом пременопаузы у женщин того же возраста ($p < 0,01$) и был в 2,2 раза выше, чем у женщин с естественной менопаузой. Применение гормональной терапии в этом периоде, возможно, обеспечит дополнительные преимущества

в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Так как современные препараты для гормональной терапии отличаются по содержанию эстрогенов и прогестинового компонента, требуется дальнейшее изучение их влияния на сердечно-сосудистую систему. В состав препаратов для комбинированной гормональной терапии входят прогестагены, необходимые для профилактики гиперплазии эндометрия (циклический или постоянный режим), которые могут ослаблять или нивелировать благоприятные эффекты эстрогенов. Важно отметить, что именно прогестагеновый компонент определяет различия общих метаболических и клинических эффектов, вызываемых комбинированными гормональными препаратами, что влияет на выбор того или иного средства [11–13]. Недавние обзорные исследования показывают, что идеальные фармакологические свойства синтетического прогестина должны как можно больше соответствовать свойствам прогестерона [14–16].

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 триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (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, повышая таким образом чувствительность периферических тканей к инсулину. Кроме того, он участвует в дифференцировке адипоцитов, препятствуя развитию висцерального ожирения.

Наиболее близок к прогестерону дроспиренон – прогестин, об-

ладающий антиминералокортикоидными и антиандрогенными свойствами. Известно, что его антиминералокортикоидная активность превосходит таковую известного антагониста альдостерона – спиронолактона. Не менее важным свойством дроспиренона является воздействие на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, которое препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен. Эти свойства дроспиренона крайне важны для профилактики метаболического синдрома (МС) и артериальной гипертензии (АГ) у женщин в ранней постменопаузе. В связи с этим представляет интерес исследование влияния комбинированной гормональной терапии, включающей наряду с эстрогеном дроспиренон, на АД, липидный обмен, состояние микроциркуляции и сосудистой стенки у женщин в пре- и постменопаузе.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния гормональной терапии, содержащей низкодозированный эстроген и дроспиренон, на уровень АД, метаболический статус, психоэмоциональные, вегетативные расстройства и липидный профиль у женщин в пре- и постменопаузе.

Материалы и методы

Было обследовано 178 женщин с диагностированным нарушением менструальной функции (пременопауза, постменопауза) в сочетании с климатерическим синдромом. Средний возраст пациенток составил $49,6 \pm 5,63$ года. Средняя продолжительность менопаузы составила $5,02 \pm 4,39$ года. Критерии включения: возраст от 43 до 58 лет; дефицит эстрогенов, подтвержденный повышением уровня ФСГ более 30 мМЕ/л; наличие жалоб, представленных симптомокомплексом дефицита эстрогенов; согласие женщин на использование гормональной терапии и отсутствие противопоказаний для ЗГТ.

Для комплексной оценки изменений в психоэмоциональной сфере, оценки состояния сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, качества жизни с учетом особенностей гормонального профиля при применении различных режимов ЗГТ, установления корреляционных связей, а также для обоснования выбора оптимальных режимов ЗГТ обследованные женщины были распределены на группы в соответствии с характером проводимой терапии.

Первую (I) группу составили 64 женщины в пременопаузе, желающие принимать оральный контрацептив, с жалобами на вазомоторные, психоэмоциональные нарушения. Средний возраст пациенток составил $43,0 \pm 5,9$ года. Терапия в данной группе проводилась препаратом Джес (Schering, Германия). Джес содержит этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг. Препарат Джес принимают по 1 таблетке в день в течение 28 дней, по схеме 24 + 4.

Во вторую (II) группу вошли 43 женщины в постменопаузе, предъявляющие урогенитальные, вазомоторные, психоэмоциональные жалобы, желающие принимать ЗГТ и не имеющие противопоказаний к ней. Средний возраст пациенток составил $52,0 \pm 5,03$ года. Терапия в данной группе проводилась препаратом Анжелик (Schering, Германия). Анжелик представляет собой комбинацию 1 мг 17- β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона. Схема приема – по 1 таблетке ежедневно в непрерывном режиме.

Курс проводимой терапии в обеих группах составил 12 месяцев. Каждая группа включала в себя группы контроля (Ia, IIa), состоящие из пациенток, не получающих гормональную терапию. В Ia группу вошли 46 пациенток, средний возраст которых составил $45,0 \pm 4,9$ года. Во IIa группу вошли 25 пациенток, средний возраст которых составил $52,6 \pm 6,01$ года. Женщины в этих группах не получали гормональную терапию. При изучении анамнеза пациенток I группы было установлено,



Таблица 1. Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатель	Группы			
	I (n = 64)	Ia (n = 46)	II (n = 43)	IIa (n = 25)
Возраст пациентов (лет)	43,0 ± 5,9	45,0 ± 4,9	52,0 ± 5,0	52,6 ± 6,0
Рост (см)	163,8 ± 4,9	163,3 ± 5,5	163,2 ± 4,9	162,8 ± 5,5
Вес (кг)	66,0 ± 10,8	72,7 ± 15,9	73,4 ± 14,1	74,3 ± 15,3
Окружность талии (см)	81,9 ± 10,2	85,7 ± 12,9	84,4 ± 13,4	97,0 ± 9,5
ИМТ (кг/м ²)	25,2 ± 4,8	27,0 ± 6,0	27,37 ± 4,7	27,6 ± 6,7
САД (мм рт. ст.)	125,3 ± 12,9	122,4 ± 5,4	140,8 ± 5,0	138,3 ± 5,1
ДАД (мм рт. ст.)	73,1 ± 5,9	78,4 ± 3,4	77,8 ± 5,0	83,0 ± 2,1
АГ I степени (%)	50,2	50,3	54,2	41,7
АГ II степени (%)	8,8	6	5,9	3
АГ (абс/%)	38/58	26/56	26/60	15/58
ХС (ммоль/л)	5,9 ± 1,0	5,8 ± 1,4	6,1 ± 1,0	6,2 ± 0,7
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,7 ± 0,8	3,6 ± 0,7	3,9 ± 0,9	3,3 ± 0,8
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,1
ТГ (ммоль/л)	1,1 ± 0,4	1,3 ± 1,1	1,2 ± 0,6	1,4 ± 0,2

что средний возраст наступления менопаузы составил $49,0 \pm 2,6$ года, в группе сравнения Ia составил $48,3 \pm 5,0$ года. Средний возраст наступления менопаузы во II группе составил $47,1 \pm 5,9$ года, во IIa группе – $43,8 \pm 4,6$ года. Продолжительность постменопаузы во II группе составляла $3,8 \pm 3,2$ года, во IIa группе – $8,8 \pm 5,1$ года (табл. 1). Все наблюдаемые женщины находились в состоянии менопаузы и постменопаузы и имели соответствующие жалобы, обусловленные дефицитом эстрогенов. Среди жалоб преобладали приливы жара (90%), потливость (65%), головные боли напряжения (50%), перебои в работе сердца, гипервентиляционный синдром (35%) (чувство нехватки воздуха), гастроинтестинальный дискомфорт. Отмечались также психоэмоциональные нарушения в виде снижения фона настроения, раздражительности, выраженной слабости, немотивированной тревоги в той или иной степени. Астенические жалобы и нарушенный сон беспокоили 70% больных. В исследование не были включены пациентки с АГ III степени (АД > 180/110 мм рт. ст.); симптоматическими артериальными гипертензиями; ишемической болезнью сердца; острым нарушением мозгового кровообращения или преходящим нарушением мозгового кровообращения

в анамнезе; сахарным диабетом 1 и 2 типа; сопутствующими заболеваниями, требующими дополнительной терапии и затрудняющими оценку эффективности и переносимости препаратов; тяжелыми заболеваниями печени; уровнем креатинина сыворотки крови 200 мкмоль/л и выше, уровнем калия сыворотки крови более 5,0 ммоль/л; с подтвержденным или предполагаемым диагнозом рака молочной железы; подтвержденным или предполагаемым диагнозом эстрогензависимого предракового заболевания или эстрогензависимой злокачественной опухоли; венозными и артериальными тромбозами и тромбозами в анамнезе; кровотечениями из половых путей неясной этиологии; выраженной гипертриглицеридемией (более 5 ммоль/л).

Во всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование с определением антропометрических параметров, гинекологическое обследование (включая мазок на онкоцитологию). Лабораторные исследования включали изучение липидного спектра, уровня глюкозы, мочевины, кислоты, аспарагиновой и аланиновой печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы, пероральный тест на толерантность к глюкозе, общий анализ крови, гормональный анализ крови, ис-

следовалась гемостазиограмма. При гинекологическом исследовании дополнительно проводилась маммография, УЗИ органов малого таза для определения противопоказаний к назначению гормональной терапии. При обследовании также проводили офисное измерение АД, ЭКГ. Всем женщинам проводилось анкетирование с использованием теста Бека для оценки выраженности депрессивных расстройств, теста Спилбергера, вопросник для выявления признаков вегетативных изменений, изучение модифицированного менопаузального индекса.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stat Soft Ins. (США) Statistica 6,0 для Microsoft Windows. Все показатели проверяли на соответствие нормальному распределению. Использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и его среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) в виде медианы, или в виде процента больных из анализируемой группы. Сравнение групп по количественным и порядковым признакам проводилось непараметрическим методом с использованием критерия Манна – Уитни. Сравнение результатов лечения внутри групп проводилось с использованием критерия Вилкоксо-

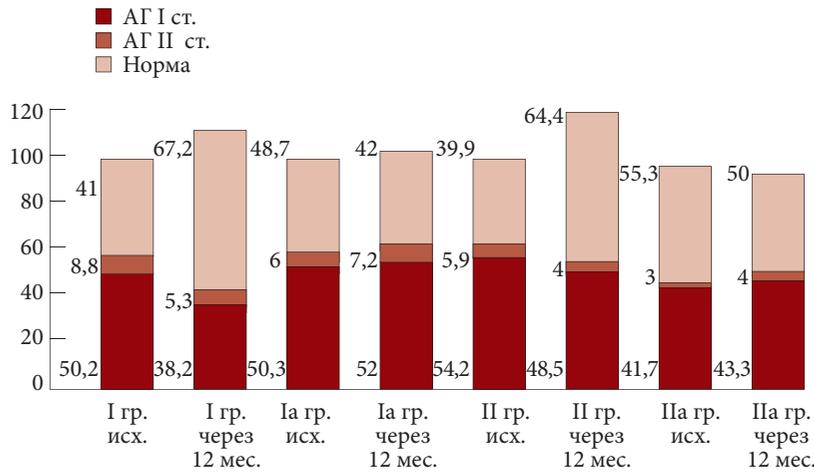


Рис. 1. Процентное соотношение показателей АД до и после терапии в исследуемых группах

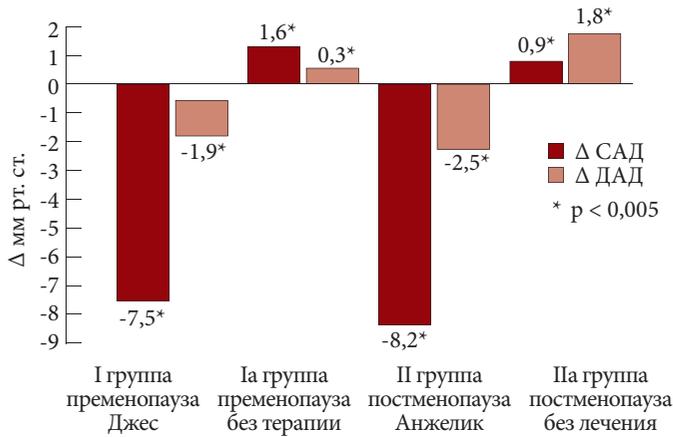


Рис. 2. Динамика АД через 12 месяцев в исследуемых группах

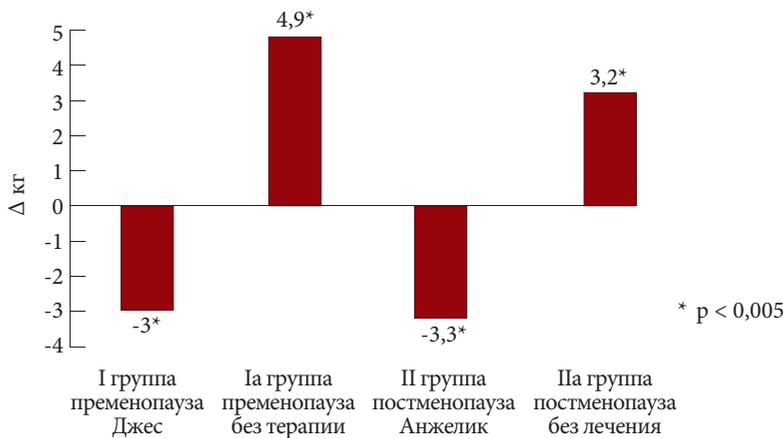


Рис. 3. Динамика массы тела через 12 месяцев в исследуемых группах

на. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Исходно выявлено, что в I группе (пациенты, принимавшие Джес)

до начала исследования АГ I степени зарегистрирована у 50%, через 12 месяцев количество пациентов с АГ уменьшилось до 38%. АГ II степени в этой группе пациентов исходно зарегистри-

рована у 9% пациенток, через 12 месяцев наблюдения уже у 5%. Во II исследуемой группе (пациенты, принимавшие Анжелик) наблюдалась положительная динамика на фоне приема ЗГТ. Так, АГ I степени исходно отмечена в 54%, через 12 месяцев наблюдения – в 49% случаев; АГ II степени исходно выявлена в 6%, через 12 месяцев – в 4% случаев. Таким образом, количество женщин в I и II группах с АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) достоверно уменьшилось через 12 месяцев приема гормональной терапии, содержащей низкодозированный эстроген и дроспиренон ($p < 0,005$). Положительная динамика АД связана, по всей вероятности, с влиянием эстрогенов на реактивность сосудистой стенки и с антиминералокортикоидным эффектом дроспиренона, входящего в состав назначаемых препаратов.

При анализе динамики показателей АД в группах сравнения (Ia, IIa) установлена тенденция к его повышению. Нормальные показатели до начала исследования наблюдались у 43% в Ia группе женщин в пременопаузе и у 55% женщин во IIa группе у женщин в постменопаузе. Через 12 месяцев наблюдения в данных группах нормальные показатели АД составили 42% в Ia группе и 50% во IIa группе соответственно. При этом АГ I степени в Ia группе исходно наблюдалась у 50% пациенток, через 12 месяцев наблюдения уже у 52%. Количество женщин в контрольной Ia группе пациенток в пременопаузе с АГ II степени через 12 месяцев наблюдения увеличилось на 1%. АД у пациенток в IIa группе контроля в постменопаузе, которые не принимали ЗГТ, также имело тенденцию к увеличению. Количество женщин с АГ I степени возросло на 2%, с АГ II степени увеличилось на 1% (рис. 1).

При офисном измерении АД в среднем уровень САД в I группе пациенток, принимавших Джес, снизился на 7,5 мм рт. ст., уровень ДАД в среднем уменьшился на 1,9 мм рт. ст., в то время как в Ia группе контроля женщин в пременопаузе выявлено увеличе-



ние САД в среднем на 1,6 мм рт. ст. и ДАД в среднем повысилось на 0,3 мм рт. ст. Во II группе на фоне приема препарата Анжелик отмечалось снижение САД в среднем на 8,2 мм рт. ст., ДАД в среднем уменьшилось на 2,5 мм рт. ст. В контрольной Па группе пациенток, не принимавших ЗГТ, отмечалось увеличение САД в среднем на 0,9 мм рт. ст. и ДАД в среднем на 1,8 мм рт. ст. ($p < 0,005$) (рис. 2).

Через 12 месяцев в I и во II группах также выявлено достоверное снижение массы тела. В I группе пациенток в пременопаузе, принимавших Джес, вес снизился в среднем на 3,0 кг, напротив, в Ia группе масса тела повысилась в среднем на 4,9 кг ($p < 0,005$). У женщин в постменопаузе во II группе пациенток, принимавших Анжелик, вес уменьшился в среднем на 3,3 кг ($p < 0,005$). В контрольной Па группе женщин в постменопаузе отмечалось увеличение массы тела в среднем на 3,2 кг ($p < 0,005$) (рис. 3).

В целом анализ динамики изменения веса показал, что на фоне приема орального контрацептива Джес и препарата для ЗГТ Анжелик вес у женщин не только не увеличивался, но и отмечалось достоверное снижение данного показателя в отличие от женщин, которые не принимали гормональную терапию, содержащую эстроген/дрогспиренон.

При исследовании динамики показателя окружности талии (ОТ) выявлено, что в I группе у женщин в пременопаузе на фоне приема препарата Джес через 12 месяцев показатель ОТ снизился в среднем на 3,7 см ($p < 0,005$), и напротив, в Ia группе контроля пременопаузальных женщин показатель ОТ через 12 месяцев наблюдения увеличился на 2,8 см ($p < 0,005$). Во II группе у женщин в постменопаузе, получавших препарат Анжелик, показатель ОТ через 12 месяцев уменьшился на 5,2 см ($p < 0,005$); в контрольной Па группе (женщины в постменопаузе, не принимавшие ЗГТ) показатель ОТ увеличился в среднем на 7,8 см ($p < 0,005$) (рис. 4).

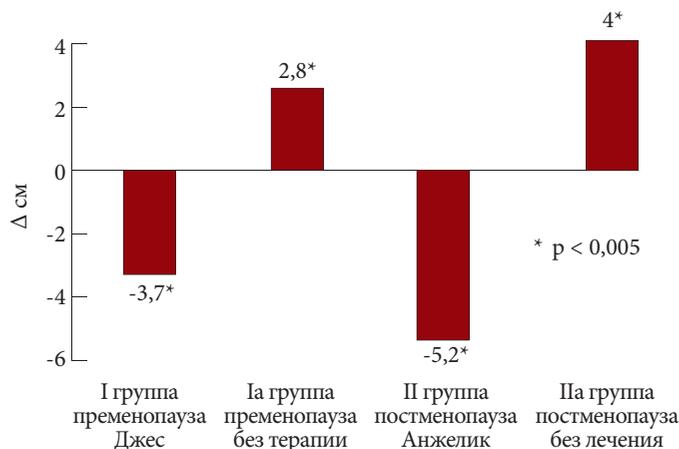


Рис. 4. Динамика объема талии через 12 месяцев в исследуемых группах

При исследовании показателя ИМТ в группах в I группе женщин в пременопаузе отмечалось уменьшение в среднем с $25,2 \pm 1,7$ кг/м² до $24,8 \pm 1,0$ кг/м². Во II группе женщин, принимавших Анжелик, через 12 месяцев наблюдения также отмечалось снижение показателя ИМТ в среднем с $27,3 \pm 1,4$ кг/м² до $25,6 \pm 1,2$ кг/м² ($p < 0,005$). В группе сравнения Ia женщин в пременопаузе показатель ИМТ увеличился в среднем с $26,0 \pm 1,0$ кг/м² до $26,8 \pm 1,2$ кг/м². Во Па группе контроля женщин в постменопаузе показатель ИМТ через 12 месяцев наблюдения увеличился в среднем с $26,6 \pm 1,5$ кг/м² до $28,0 \pm 1,5$ кг/м² ($p < 0,005$).

Мы также оценивали влияние гормональной терапии на липидный спектр крови у наших пациенток. У женщин, получавших гормональную терапию в I и во II группах, отмечено достоверное снижение показателей общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). При оценке динамики через 12 месяцев в липидном спектре отмечалось снижение уровня общего ХС в I группе у женщин в пременопаузе на 8% (в среднем на 0,45 ммоль/л). В Ia группе сравнения женщин в пременопаузе выявлено увеличение показателя общего холестерина на 0,2% (в среднем на 0,01 ммоль/л) ($p < 0,005$). Во

II группе женщин в постменопаузе, принимавших Анжелик, отмечалось снижение показателя общего ХС на 4% (0,27 ммоль/л) ($p < 0,005$), а в группе Па контроля женщин в постменопаузе отмечалось увеличение этого показателя на 2% (0,1 ммоль/л) ($p < 0,005$). При анализе динамики показателя ХС ЛПНП в I группе женщин в пременопаузе, принимающих Джес, отмечено снижение этого показателя через 12 месяцев на 5% (0,2 ммоль/л) ($p < 0,005$), когда в Ia группе женщин в пременопаузе отмечено увеличение ХС ЛПНП на 3% (в среднем 0,1 ммоль/л) ($p < 0,005$). Во II группе женщин, принимающих Анжелик, через 12 месяцев выявлено увеличение ХС ЛПНП на 12% (0,45 ммоль/л) ($p < 0,005$). В Па группе женщин в постменопаузе наблюдалось увеличение уровня ХС ЛПНП на 11% (0,35 ммоль/л) ($p < 0,005$). В группах пациенток, получавших Джес и Анжелик, также отмечена тенденция к увеличению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и снижению уровня триглицеридов (ТГ), которые не имели статистической значимости. Так, показатель ХС ЛПВП в I группе женщин в пременопаузе увеличился на 19%, во II группе женщин, принимающих Анжелик, увеличился на 9% через 12 месяцев. Уровень ТГ также имел тенденцию к снижению в I и II группах:

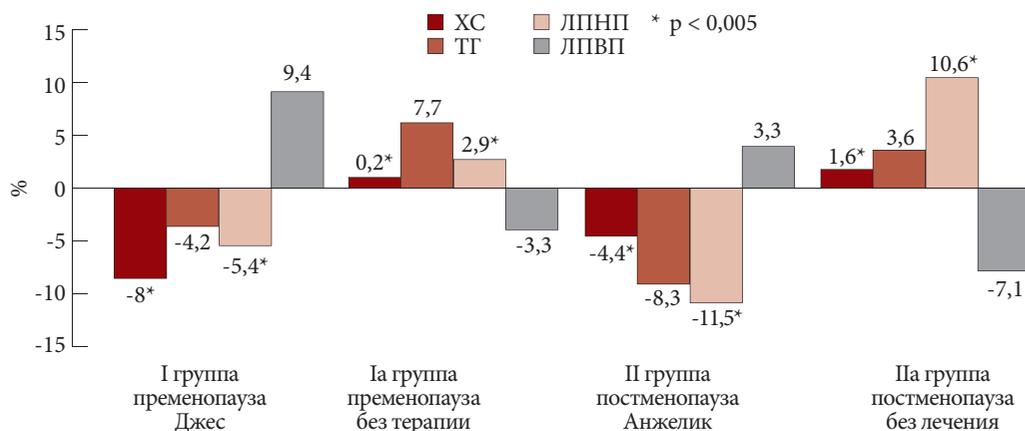


Рис. 5. Динамика липидного обмена (%) через 12 месяцев в исследуемых группах

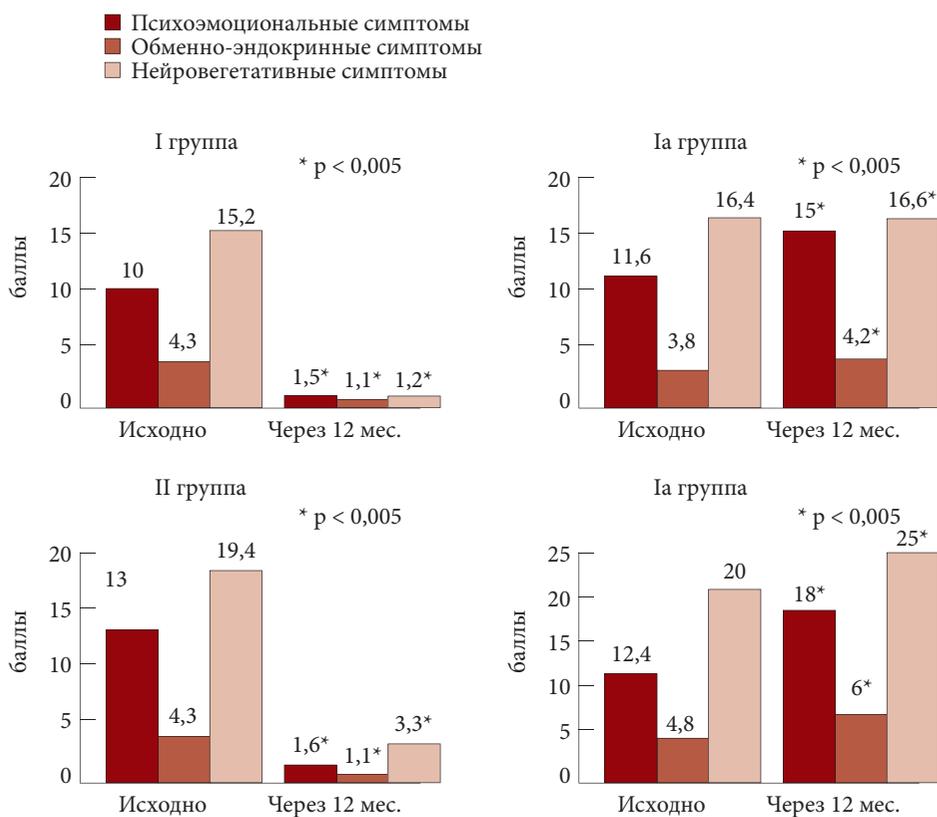


Рис. 6. Динамика модифицированного менопаузального индекса через 12 месяцев в исследуемых группах

в I группе женщин в пременопаузе, принимавших Джес, этот показатель через 12 месяцев снизился в среднем с $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л до $1,1 \pm 0,5$ ммоль/л, во II группе женщин в постменопаузе, принимавших Анжелик, уровень ТГ снизился в среднем с $1,3 \pm 1,1$ ммоль/л до $1,4 \pm$

$0,7$ ммоль/л. В Ia группе женщин в пременопаузе уровень ТГ увеличился с $1,2 \pm 0,6$ ммоль/л до $1,3 \pm 0,47$ ммоль/л, в Pa группе женщин в постменопаузе не принимавших ЗГТ, уровень ТГ увеличился в среднем с $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л до $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л через 12 месяцев.

Таким образом, в Ia и Pa группах сравнения пациенток отмечалось достоверное увеличение уровня атерогенных фракций и недостоверное снижение уровня ЛПВП-холестерина (рис. 5). В проведенном исследовании не было обнаружено достоверных изменений уровня глюкозы натощак, а также изменений постпрандиального уровня глюкозы при проведении перорального теста толерантности к глюкозе.

В задачи нашего исследования также входила оценка влияния приема орального контрацептива Джес и препарата для ЗГТ Анжелик на выраженность климактерического синдрома. Оценка тяжести климактерического синдрома проводилась при помощи модифицированного менопаузального индекса (ММИ) в баллах, симптомокомплекс которого оценивались по отдельности. При анализе данных было выявлено отсутствие достоверных различий между группами по нейровегетативным симптомам, обменно-эндокринные преобладали у пациенток I и Pa групп, а психоэмоциональные у пациенток II и Pa групп. Через 12 месяцев у пациенток в пременопаузе I группы, принимавших Джес, нейровегетативные нарушения у 93% (60) практически отсутствовали, при этом средний балл выраженности нейровегетативных симптомов снизился с $15,2 \pm 0,7$ до $1,2 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$). Психоэмоциональные нарушения в этой группе через 12 месяцев отсутствовали у 80% (51) женщин, средний балл уменьшился с $10,0 \pm 0,7$ баллов до $1,5 \pm 0,2$ баллов. Обменно-эндокринные нарушения у женщин в пременопаузе, принимавших Джес, через 12 месяцев уменьшились с $4,3 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$). В Ia группе сравнения женщин в пременопаузе через 12 месяцев при анализе динамики нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений положительной динамики не наблюдалось. Средний балл нейровегетативных нарушений остался приблизительно на

прежнем уровне при исходном значении в среднем $16,4 \pm 0,5$ балла и через 12 месяцев равном $16,6 \pm 0,5$ балла. Через 12 месяцев наблюдения отмечено, что уровень выраженности обменно-эндокринных нарушений увеличился в среднем с $3,8 \pm 0,5$ до $4,2 \pm 0,4$ балла, средний балл психоэмоциональных нарушений увеличился с $11,6 \pm 0,4$ до $15,0 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$). Во II группе женщин в постменопаузе, принимавших Анжелик, через 12 месяцев наблюдалось уменьшение нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений. Средний балл нейровегетативных нарушений через 12 месяцев снизился с $19,4 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,5$ балла, обменно-эндокринных нарушений в среднем уменьшился с $4,3 \pm 0,4$ до $1,1 \pm 0,2$ балла, психоэмоциональных нарушений в среднем снизился с $13,0 \pm 0,6$ до $1,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$). В IIa группе женщин, не принимавших заместительную гормональную терапию, через 12 месяцев средний балл нейровегетативных нарушений повысился с $20,0 \pm 0,5$ балла до $25 \pm 0,5$ балла, средний балл обменно-эндокринных нарушений увеличился с $4,8 \pm 0,5$ балла до $6,0 \pm 0,5$ балла, средний балл психоэмоциональных нарушений через 12 месяцев увеличился с $12,4 \pm 0,5$ балла до $18,0 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$). Таким образом, через год наблюдения выраженность всех симптомов в группе женщин в постменопаузе

без ЗГТ значительно увеличилась. При анализе общего среднего балла ММИ в I группе женщин, принимающих Джес, при исходном среднем значении $29,5 \pm 1,7$ балла через 12 месяцев отмечалось его снижение до $3,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). В Ia группе наблюдения исходно общий средний балл ММИ исходно составил $31,8 \pm 0,5$ балла, через 12 месяцев наблюдения увеличился до $35,8 \pm 0,8$ балла ($p < 0,05$). Во II группе женщин в постменопаузе, принимавших Анжелик, исходно этот показатель составил $36,7 \pm 0,2$ балла, а через 12 месяцев снизился до $6,0 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). В группе контроля IIa женщин в постменопаузе отмечалось увеличение общего среднего балла ММИ с $37,2 \pm 0,2$ балла до $11,8 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,05$) (рис. 6). Помимо ММИ для оценки вегетативных расстройств нами использовался вопросник, разработанный в отделе патологии вегетативной нервной системы под руководством А.М. Вейна. До начала исследования все женщины, по данным опросника, набрали более 15 баллов, что является показателем вегето-сосудистой дисфункции. Средний балл вегетативной дисфункции исходно в I группе, принимавших Джес, составил $17,5 \pm 2,26$, а через 12 месяцев снизился до $11,4 \pm 0,34$ ($p < 0,05$). В Ia группе женщин в пременопаузе через 12 месяцев наблюдения средний балл увеличился с $16,5 \pm 3,5$ до $16,9 \pm 3,7$ ($p < 0,05$). Во II группе пациен-

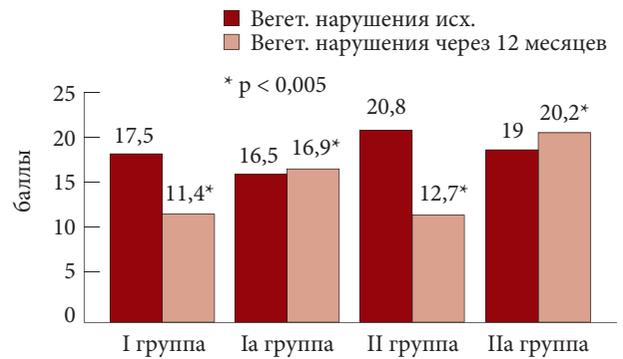


Рис. 7. Динамика среднего балла вегетативной дисфункции через 12 месяцев в исследуемых группах

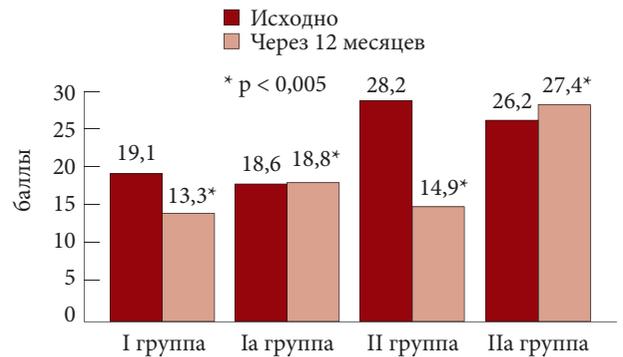


Рис. 8. Исследование степени выраженности депрессивных расстройств с применением анкеты Бека (средний балл по шкале Бека)

тов, принимавших Анжелик, выявлено снижение показателя вегетативной дисфункции в среднем с $20,8 \pm 4,2$ до $12,7 \pm 3,8$ ($p < 0,05$). В группе сравнения IIa женщин, не получавших ЗГТ, средний балл через 12 месяцев увеличился с $19,4 \pm$

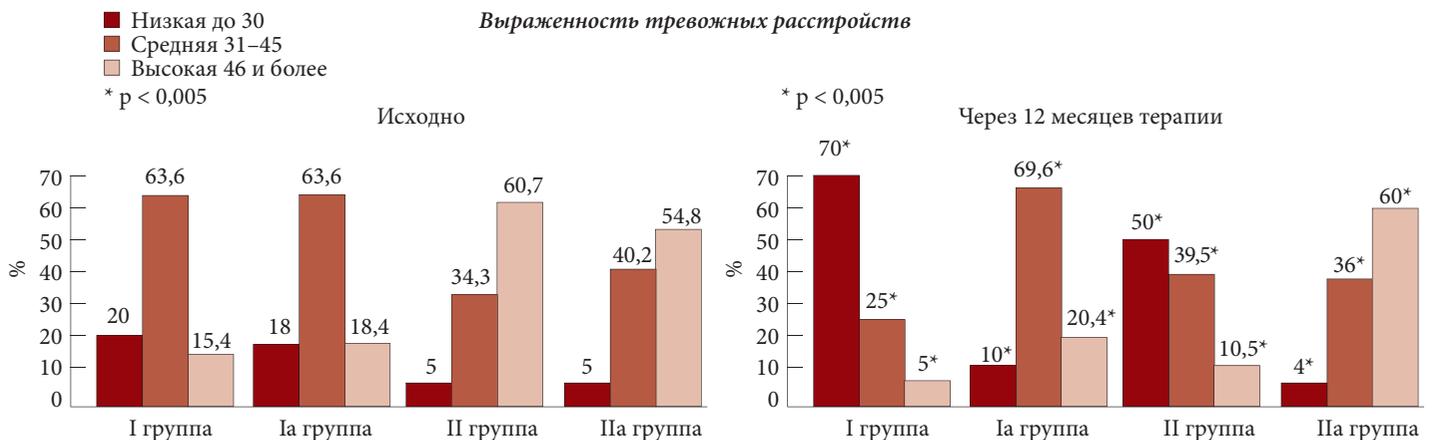


Рис. 9. Выявление личностной и реактивной тревожности (результаты теста Спилбергера) через 12 месяцев в исследуемых группах

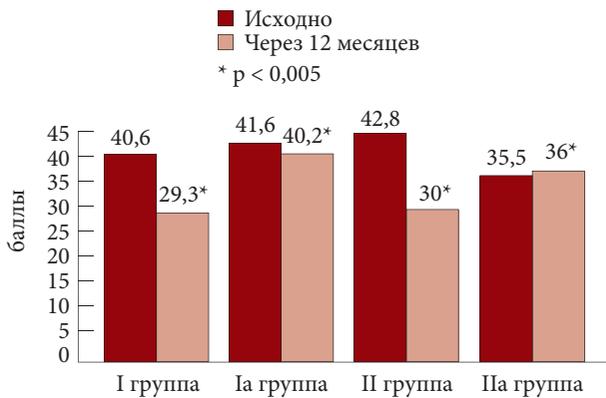


Рис. 10. Выявление личностной и реактивной тревожности (результаты теста Спилбергера, средний балл) через 12 месяцев в исследуемых группах

1,6 до $20,2 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) (рис. 7). Манифестация климактерического синдрома в виде приливов, повышенной потливости, раздражительности, эмоциональной лабильности, вызывает развитие психосоциального стресса, который характеризуется головными болями напряжения, пониженной концентрацией внимания, бессонницей, депрессивными симптомами [25]. В нашем исследовании мы оценивали эмоциональное состояние пациенток и степень выраженности депрессивных расстройств с помощью анкеты Бека. При оценке психологического статуса мы выявили, что в исследуемых группах у большинства пациенток наблюдаются депрессивные расстройства различной степени выраженности. Наличие депрессивных расстройств в период пре- и постменопаузы можно объяснить как прямым эффектом гипоэстрогении вследствие недостаточного эстрогенного влияния на структуры центральной нервной системы, так и выраженностью вазомоторных симптомов. Через 12 месяцев выраженность депрессивных расстройств уменьшилась в группах пациентов, принимавших Джес и Анжелик. Положительный эффект наблюдался уже через 3 месяца. Средний балл в I группе женщин, принимавших Джес, снизился с $19,14 \pm 0,09$, что соответствует умеренно-мягкой степени выраженности, до $13,3 \pm$

$0,1$ ($p < 0,05$) (мягкая степень выраженности расстройств). Во II группе пациенток в постменопаузе, принимавших Анжелик, средний балл через 12 месяцев снизился с $28,2 \pm 0,03$ до $14,9 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) (умеренно-мягкая степень выраженности). В группах сравнения Ia, IIa степень выраженности депрессивных расстройств через 12 месяцев практически не изменилась (рис. 8).

Для выявления личностной и реактивной тревожности пациенток нами применялся тест Спилбергера. Мы установили наличие той или иной степени тревожности у всех пациенток в исследуемых группах. В I и Ia группах преобладала тревожность средней степени выраженности, во II и IIa группах – высокая степень. Через 12 месяцев средний балл реактивной тревожности в I группе женщин в пременопаузе, принимавших Джес, снизился с $40,6 \pm 0,8$ до $29,3 \pm 0,2$ балла. В группе сравнения Ia женщин в пременопаузе не отмечалось существенных изменений этого показателя: исходно средний балл составил $41,2 \pm 1,0$, через 12 месяцев – $40,2 \pm 0,5$. Во II группе пациенток в постменопаузе, принимавших Анжелик, средний балл снизился с $42,8 \pm 0,4$ до $30,0 \pm 0,4$. Во IIa группе сравнения женщин в постменопаузе показатель реактивной тревожности в среднем увеличился с $35,5 \pm 0,1$ до $36,0 \pm 0,1$ балла (рис. 9). В I группе, где исходно преобладали тревожные расстройства средней степени выраженности (64%), через 12 месяцев стали преобладать расстройства низкой степени (70%). Средняя степень тревожности в этой группе, принимавших Джес, снизилась на 39%. Высокая степень тревожности исходно составила 16% в этой группе пациенток, через 12 месяцев высокая степень тревожности наблюдалась лишь у 5%. В группе сравнения Ia женщин в пременопаузе степень выраженности тревожных расстройств увеличилась через 12 месяцев. При этом низкая степень тревожности уменьшилась на 8%, средняя – увеличилась на 6%,

высокая – увеличилась на 2%. В постменопаузе в группе пациенток, получающих Анжелик, низкая степень увеличилась на 45%, средняя – увеличилась на 5%, высокая – снизилась на 50%. В группе сравнения IIa женщин в постменопаузе без ЗГТ через 12 месяцев наблюдения стали доминировать расстройства высокой степени (60%) (рис. 10). Таким образом, на фоне приема как Джес, так и Анжелик, нами было отмечено существенное положительное влияние на выраженность тревожных расстройств и депрессии.

На фоне назначения гормональной терапии не наблюдалось существенной динамики показателей креатинина, АСТ и АЛТ, калия, гемостазиограммы. Побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не выявлено, абсолютное большинство пациенток отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений при его назначении.

Обсуждение результатов

Результаты анализа нашей работы показали благоприятное влияние гормональной терапии комбинированными препаратами, содержащими низкие дозы эстрогена и дроспиренон, на уровень АД, висцеральное ожирение, метаболический статус и вегетативные и психоэмоциональные симптомы – как у женщин в пременопаузе, принимавших Джес, так и у женщин в ранние сроки постменопаузы с климактерическим синдромом, принимавших Анжелик. Уменьшение проявлений МС и АГ у женщин в пременопаузе и ранней постменопаузе в нашем исследовании, вероятно, обусловлено, в большей мере, воздействием прогестагена дроспиренона. В ходе работы было выявлено, что дроспиренон, как селективный блокатор альдостерона, в сочетании с натуральным эстрогеном, вероятно, обеспечивает достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД у женщин в постменопаузе с АГ. Особенно важно снижение систолического АД, так как именно оно свя-



зано с более высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с диастолическим АД у женщин с АГ [17, 18]. Как известно, активация РААС под влиянием различных синтетических эстрогенов и прогестагенов способствует повышению содержания в организме натрия [19]. 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 дроспиренона в терапевтической дозе происходит немедленная активация натрийуреза. Помимо потери натрия, снижение уровня АД свидетельствует о непосредственном влиянии дроспиренона на РААС сосудов, заключающемся в повышении растяжимости артериальной стенки. Эти свойства особенно важны у женщин в пре- и постменопаузе с АГ, развитие которой у них, как известно, в определенной степени связано с повышением жесткости стенок артерий [20]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях было

терапии, содержащей дроспиренон, отмечалась тенденция к снижению атерогенных фракций липидов и повышению ХС ЛПВП, улучшение метаболического статуса. 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 привела к снижению массы тела, в то время как монотерапия эстрадиолом, напротив, вызывала повышение веса тела. Кроме того, была отмечена более существенная положительная динамика уровня АД и показателей липидного обмена на фоне терапии препаратом Анжелик в сравнении с монотерапией эстрадиолом. В то же время применение оральных контрацептивов оказывает как благоприятное, так и отрицательное влияние на липидный профиль и, следовательно, на риск возникновения атеросклероза. По данным К. Fotherby, при применении орального контрацептива, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, было

Наша работа показала положительное влияние приема орального контрацептива Джес и препарата для ЗГТ Анжелик на уровень АД, метаболический статус, выраженность климактерического синдрома, липидный профиль у наблюдаемых женщин в пременопаузе и ранней постменопаузе.

казателях ХС ЛПНП, в 2 наблюдалось его снижение. Кроме того, дальнейшее изучение показало, что изменения в липидном спектре не увеличиваются во время приема оральных контрацептивов и возвращаются к своему исходному уровню после отмены препарата [23]. В нашем исследовании отмечалась тенденция к повышению ХС ЛПВП в группе женщин, принимавших оральный контрацептив Джес, что обусловлено положительным действием эстрогена и отсутствием антиандрогенной активности дроспиренона. Похожие результаты по влиянию на липидный спектр были получены в исследовании S. Taneerapichskul и соавт. при изучении комбинации 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона [24], где выявили достоверное увеличение ХС ЛПВП на 25,7%, а также достоверное снижение ХС ЛПНП на 9,9% в сравнении с исходным уровнем через 6 месяцев.

Таким образом, наша работа показала положительное влияние приема орального контрацептива Джес и препарата для ЗГТ Анжелик на уровень АД, метаболический статус, выраженность климактерического синдрома, липидный профиль у наблюдаемых женщин в пременопаузе и ранней постменопаузе. Наше исследование продемонстрировало благоприятное влияние гормональной терапии, содержащей низкий уровень эстрогена и прогестаген дроспиренон, на снижение выраженности основных факторов риска ишемической болезни сердца. ☺

Наше исследование продемонстрировало благоприятное влияние гормональной терапии, содержащей низкий уровень эстрогена и прогестаген дроспиренон, на снижение выраженности основных факторов риска ишемической болезни сердца.

показано, что дроспиренон, являясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на уровень АД у женщин в постменопаузе, страдающих АГ. Исходно у женщин с нормальным уровнем АД не обнаружено значимых изменений показателей АД [19, 26]. В некоторых исследованиях с участием женщин в постменопаузе было показано, что применение ЗГТ связано с благоприятным воздействием на липидный профиль [21]. В нашем исследовании также через 12 месяцев на фоне заместительной гормональной

выявлено снижение ХС ЛПНП в 12 и отсутствие изменений этого показателя в 13 исследованиях [22]. В другом исследовании с трехфазным оральным контрацептивом, содержащем этинилэстрадиол и левоноргестрел, не было выявлено изменений в показателях ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. При изучении влияния этинилэстрадиола в комбинации с 150 мкг дезогестрела в 15 исследованиях было показано повышение сыровоточного ХС ЛПВП, в 4 не было выявлено изменений, а в 9 исследованиях не было выявлено изменений в по-

Литература
→ С. 59



Применение небиволола у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа

Д.м.н., проф. В.Б. МЫЧКА

В связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) в недалеком будущем может стать главной проблемой здравоохранения в мире.

Артериальной гипертонией (АГ) страдает до 80% больных СД 2 типа. Риск преждевременной смерти у них значительно выше, на 1/3 снижена продолжительность жизни [1]. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) больше в 2–4 раза, риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в 6–10 раз и мозговых инсультов в 4–7 раз выше у больных с АГ и СД 2 типа, чем без него [2].

Необходимость применения β-адреноблокаторов в лечении АГ у больных с метаболическим синдромом и СД 2 типа

Повышенная смертность больных с метаболическим синдромом (МС) и СД 2 типа связана с тремя основными факторами риска: АГ, гипергликемией и гиперлипидемией. Важную роль в патогенезе АГ при МС и 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 сим-

патических нервов (почечных, надпочечниковых, висцеральных) и повышение концентрации катехоламинов в плазме [3]. Участие повышенной активности СНС в патогенезе АГ при МС и СД 2 типа диктует необходимость применения бета-адреноблокаторов в лечении АГ у этих категорий больных. У больных с МС и СД 2 типа с АГ гораздо раньше формируется гипертрофия миокарда левого желудочка, которая является важным фактором риска внезапной смерти вследствие асистолии и развития тяжелых нарушений ритма сердца (НРС). НРС у больных СД 2 типа встречаются в 37,7%, бета-адреноблокаторы в таком случае могут служить средством не только антиаритмической терапии, но и профилактики развития НРС и асистолии.

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

ней к инсулину и последующему развитию МС и СД 2 типа. Таким образом, гипотензивная терапия с достижением целевого уровня АД является не только симптоматической, но и патогенетической терапией МС и СД 2 типа.

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% [4].

Эффективность β-адреноблокаторов для лечения и профилактики ИБС у больных СД 2 типа

Основной причиной смерти почти 50% больных СД 2 типа является инфаркт миокарда (ИМ). Характерной особенностью ИБС при СД 2 типа является частое развитие безболевой ишемии миокарда, что затрудняет своевременную диагностику ИМ и значительно ухудшает прогноз у больных ИБС. Результаты многочисленных исследований по изучению применения высокоселективных бета-адреноблокаторов как



вторичной профилактики повторных ИМ и постинфарктной стенокардии показали снижение смертности на 25% и снижение случаев повторных ИМ на 29%. 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 бета-адреноблокаторов [5].

Достоверное снижение смертности среди перенесших ИМ больных СД отмечалось в исследовании ISIS-1 (The First International Study of Infarct Survival) [6], MIAMI (The Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) [7] и The Goteborg Metoprolol Trial [8]. В исследовании The Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP) терапия бета-адреноблокаторами сопровождалась достоверным снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, в первую очередь – у лиц, перенесших ИМ [5].

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

Выбор β -адреноблокаторов для лечения больных СД и МС

На протяжении длительного времени применение бета-адреноблокаторов у больных СД 2 типа было ограничено и даже противопоказано. Связано это с неблагоприятным влиянием неселективных бета-адреноблокаторов на углеводный и липидный обмен. Многие селективные бета-адреноблокаторы, применявшиеся ранее, в больших дозах утрачивают свою селективность и проявляют антагонизм по отношению к β_2 -адренорецепторам. Такие бета-адреноблокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме,

Таблица. Небиволол – высокоселективный β_1 -адреноблокатор (Т. Cleophas, 1994)

Препарат	Соотношение β_1/β_2 -блокирующей активности
Небиволол	288
Бисопролол	26
Целипролол	4,8
Метопролол	25
Атенолол	15
Буциндолол	3,5
Пропранолол	1,9
Пиндолол	1,9

блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и таким образом препятствуя высвобождению инсулина. Неселективные бета-адреноблокаторы негативно влияют на липидный обмен, стимулируя атерогенез.

За последние годы для устранения побочных эффектов фармакологи создали ряд бета-адреноблокаторов, способных блокировать в достаточных терапевтических дозах только β_1 -адренорецепторы.

В рекомендациях Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов 2007 г., рекомендациях по АГ ВНОК 2010 г., рекомендациях МС ВНОК 2010 г. у больных МС и СД допускается применение бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами. К ним относятся высокоселективный бета-адреноблокатор небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) и карведилол.

Небиволол

Небиволол – один из современных высокоселективных препа-

ратов. Его особенностью является не только исключительно высокая β_1 -селективность, но и вазодилатирующий эффект [9–12]. Эффективность и безопасность терапии небивололом была продемонстрирована в исследовании SENIORS [9]. В результате экспериментальных исследований было установлено, что даже назначаемый в относительно больших дозах препарат не утрачивает свою β_1 -селективность благодаря соотношению β_1 - и β_2 -блокирующей активности [13, 14] (табл.).

Активное вещество небиволола представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола. D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором β -адренорецепторов, а L-небиволол оказывает мягкое вазодилатирующее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора NO (оксида азота) из эндотелия сосудов (рис. 1).

В последние годы возрос научный и практический интерес к

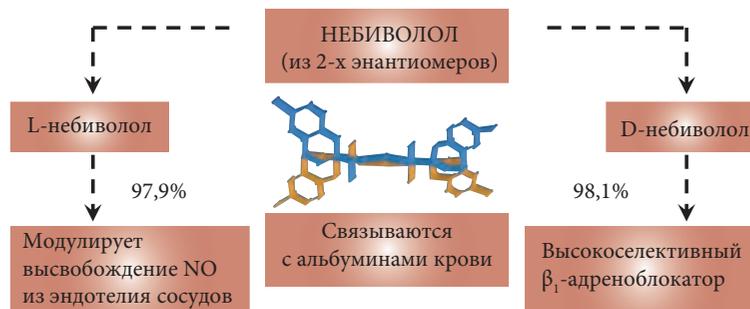


Рис. 1. Активное вещество небиволола представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров

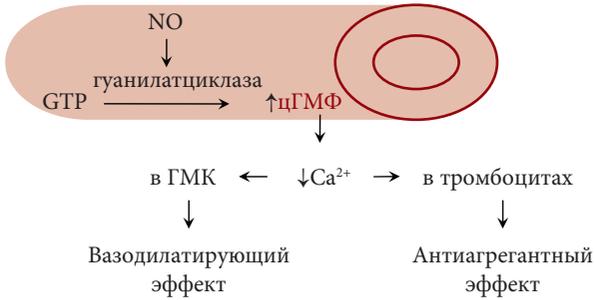


Рис. 2. Оксид азота – одна из самых простых межклеточных сигнальных молекул

роли эндотелия и оксида азота в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время дефициту содержания NO придается большое значение при многих распространенных патологических состояниях, в частности при ИБС,

АГ, атеросклерозе, сердечной недостаточности. В 1998 г. трем американским ученым была присуждена Нобелевская премия в области медицины за работы, посвященные роли оксида азота. NO является, пожалуй, одной из самых простых межклеточных сигнальных молекул. Он образуется в эндотелиальных клетках сосудистой системы. Этот оксид активизирует фермент гуанилатциклазу, которая, в свою очередь, катализирует реакцию образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтирозинфосфата. При нарушении функций сердечно-сосудистой системы NO повышает уровень цГМФ, что ведет к расширению кровеносных сосудов, то есть вазодилатации, регулируя

тем самым уровень АД (рис. 2). Тот факт, что вазодилатирующее действие небиволола опосредуется его влиянием на обмен NO, был установлен на животных моделях. Клинические исследования это подтвердили [15]. NO, проникая в тромбоциты, препятствует их агрегации, то есть препятствует образованию тромбозов. NO препятствует развитию воспаления в поврежденной эндотелиальной стенке сосуда, замедляя таким образом прогрессирование атеросклероза. NO снижает рост гладкомышечных клеток, тем самым уменьшая прогрессирование хронической сердечной недостаточности. NO обладает также множественными физиологическими эффектами. Являясь нейромедиатором ЦНС, NO способен улучшать память, возможно, тем самым предотвращая прогрессирование болезни Альцгеймера. NO обладает свойствами антиоксиданта, нейтрализуя свободные радикалы. В дыхательной системе он является вазо- и бронходилататором. В гастроинтестинальной – стимулирует нормальную перистальтику кишечника. В урогенитальной системе NO участвует в регуляции функций мочевого пузыря. Кроме того, являясь важным медиатором, участвует в механизме эрекции у мужчин. NO улучшает кровообращение скелетных мышц, тем самым увеличивая приток питательных веществ и кислорода к ним и удаляя избыток молочной кислоты (рис. 3). Это особенно важно для больных СД 2 типа и ожирением.



Рис. 3. NO участвует в регуляции функций всех систем организма

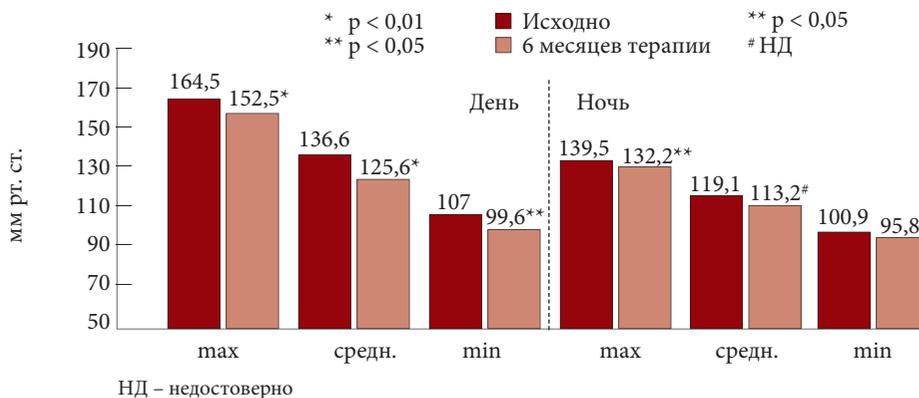


Рис. 4. Динамика показателей систолического АД на фоне терапии Небивололом



жения АД в промежутке между 20 и 24 ч. после приема препарата к максимальному снижению АД после приема препарата и позволяет получить представление о длительности и равномерности действия антигипертензивного препарата, %) – 90% при однократном приеме [16]. Антигипертензивное действие небиволола сохраняется даже при его длительном применении. Отмена препарата не приводит к развитию ребаунд-синдрома (синдром рикошета) [17, 18]. Его назначение не требует титрации дозы, так как 5 мг небиволола в сутки, по данным ряда клинических исследований, является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте старше 65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата – 2,5 мг. Прием пищи не влияет на его абсорбцию, таким образом, небиволол можно принимать во время, до и после еды. Небиволол эффективен как у молодых пациентов, так и у лиц старшего возраста [19]. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо [20]. Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола сравнивалась с эффективностью и переносимостью антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и других бета-адреноблокаторов, при этом было показано, что он, как минимум, так же эффективен, а профиль его переносимости даже несколько лучше, чем у других антигипертензивных препаратов [21, 22]. Наш собственный опыт применения Небилета у больных с АГ и МС, то есть с нарушениями углеводного, липидного обмена и ожирением, убедительно доказал преимущества этого препарата для данной категории больных. За все время приема пациентами Небилета не было зарегистрировано нежелательных побочных явлений. Лечение АГ у больных с МС Небилетом привело к хорошему

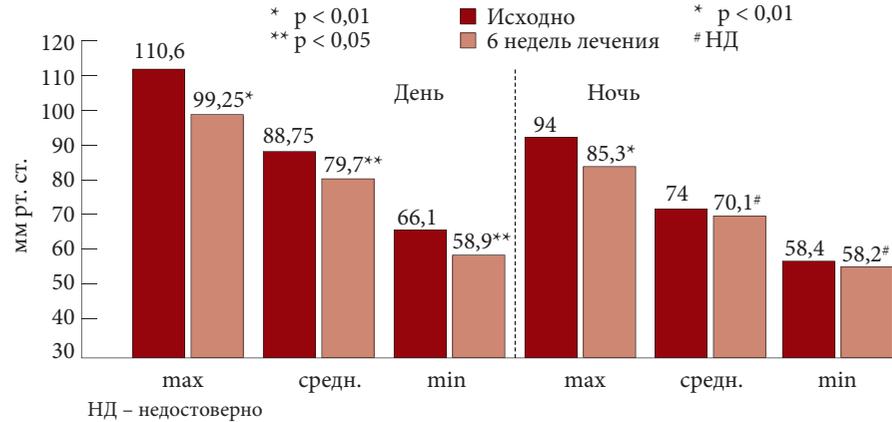


Рис. 5. Динамика показателей диастолического АД на фоне терапии Небилетом

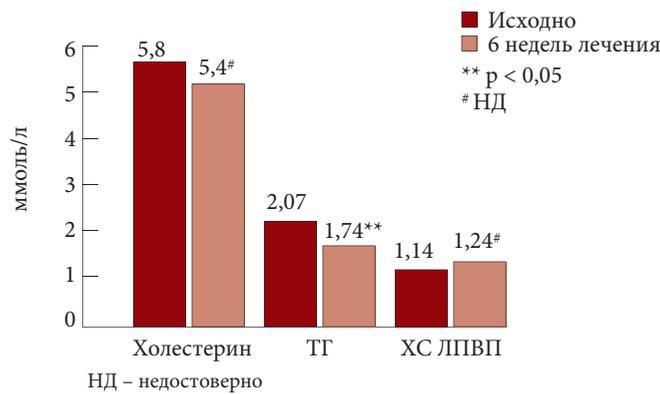


Рис. 6. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии Небилетом

мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД (рис. 4, 5). Эффективно снижалась частота сердечных сокращений. При этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе электрокардиограммы [23]. Хороший антигипертензивный эффект Небилета сопровождался позитивным влиянием на показатели углеводного и липидного обмена (рис. 6, 7).

Считается, что высокоселективные бета-адреноблокаторы характеризуются отсутствием влияния на метаболические показатели. Однако на фоне терапии Небилетом эти показатели даже достоверно улучшались. На фоне его приема достоверно уменьшился уровень триглицеридов – на 12%. Кроме того, в нашем исследовании получено достоверное снижение уровня глюкозы в крови через 2 ч после

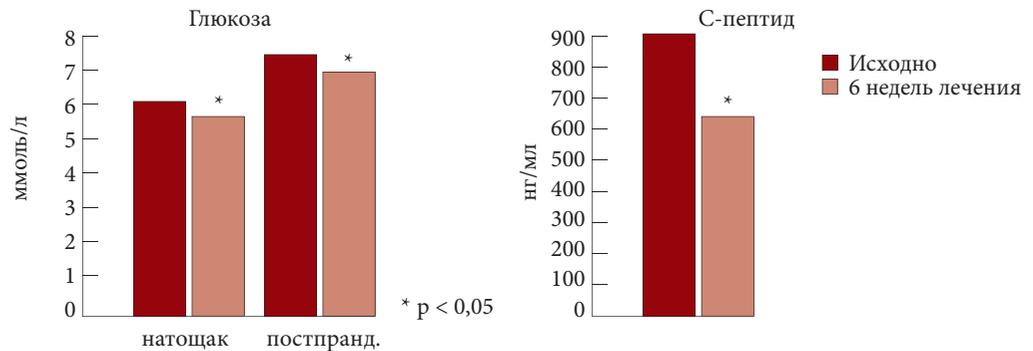


Рисунок 7. Динамика глюкозы и С-пептида крови на фоне терапии Небилетом

приема пищи на 14% и выявлена тенденция к повышению чувствительности к инсулину [24]. Такие позитивные метаболические эффекты Небилета (небиволола)

можно объяснить, с одной стороны – его высокой селективностью: выше, чем у всех других препаратов этой группы, и с другой – дополнительным механизмом действия, связанным со стимуляцией синтеза мощного сосудорасширяющего вещества (NO).

Влияние небиволола на уровень гормонов щитовидной железы и альдостерона у больных с МС

У больных с МС гиперлептинемия и гиперинсулинемия приводят к повышению секреции тиреотропин-релизинг гормона в гипоталамусе, что в свою очередь вызывает нарушение секреции тиреотропного гормона и пролактина в гипофизе и, как следствие, вызывает снижение функции щитовидной железы и повышение продукции альдостерона в надпочечниках. В то же время известно, что бета-адреноблокаторы могут подавлять функцию щитовидной железы, в связи с чем нами было проведено исследование по изучению влияния небиволола на показатели гормонов щитовидной железы T_3 , T_4 , ТТГ, а также альдостерона. Терапия Небилетом (небивололом) не приводила к существенному изменению уровня гормонов щитовидной железы (рис. 8), в то время как уровень альдостерона, исходно повышенный у больных МС и АГ, достоверно снижался с $355,82 \pm 176,17$ до $176,17 \pm 118,06$ ($p < 0,005$) (рис. 9) [24].

Динамика variability ритма сердца и интервала QT у больных с МС и АГ на фоне терапии небивололом

Прогноз у больных с АГ и МС зависит не только от эффективности антигипертензивной терапии, но и от степени поражения органов мишеней. За последние три десятилетия получено много доказательств связи между снижением variability ритма сердца (ВРС) и повышением вероятности летального исхода при ИБС, прежде всего – при ИМ [25]. Результаты ряда исследований демонстрируют, что у больных СД также имеется снижение ВРС [26]. Одним

из наиболее изученных факторов риска внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий, в том числе фатальных, является удлинение интервала QT. Существуют исследования, свидетельствующие о связи между нейропатическим удлинением интервала QT у больных СД и внезапной коронарной смертью [27]. Однако у больных МС и АГ таких исследований не проводилось.

В связи с этим нами было проведено исследование влияния Небилета (небиволола) на динамику QT и ВРС у больных с МС и АГ. 18 больных с метаболическим синдромом и АГ получали Небилет в дозе 5 мг в течение 24 недель. Всем больным проводилось бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД с программой автоматической обработки интервала QT до и через 24 недели лечения Небилетом. При исследовании ВРС и мониторировании АД использовалась система «Союз» фирмы «ДМС Передовые технологии». Главной особенностью используемого нами метода анализа ВРС на длительных промежутках времени являлось исследование функции, характеризующей зависимость синусовой аритмии от величины среднего значения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

У больных МС и АГ I ст. показатели средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР) были существенно ниже, чем в группе «нормы». На фоне терапии Небилетом, через 24 недели лечения отмечалось увеличение СВВР у 90% больных, у 10% – СВВР оставалась без динамики (рис. 10). Увеличение variability ритма сердца сопровождалось хорошим антигипертензивным эффектом, снижением ЧСС и улучшением клинического статуса больных.

До лечения среднесуточное значение длительности интервала QT у всех пациентов с метаболическим синдромом было достоверно больше, чем в группе здоровых добровольцев – 445 ± 26 мс и 425 ± 34 мс соответственно ($p < 0,05$). После 24 недель ле-

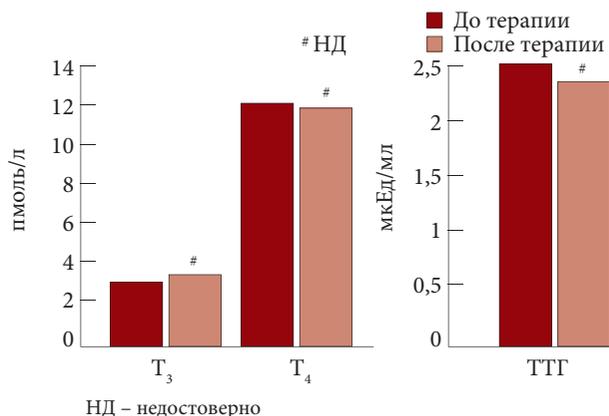


Рис. 8. Динамика уровня тиреоидных гормонов на фоне терапии Небилетом

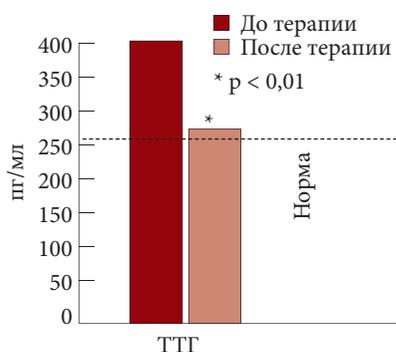


Рис. 9. Динамика уровня альдостерона на фоне терапии Небилетом

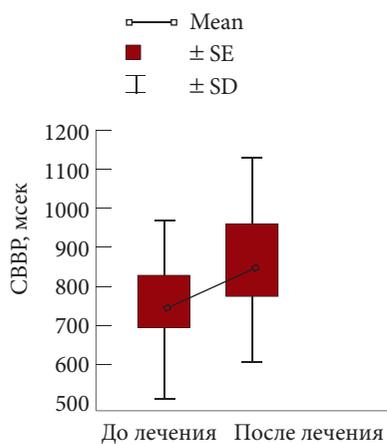


Рис. 10. Среднегрупповые значения СВВР у больных с МС и АГ (n = 20) на фоне терапии Небилетом



чения Небилетом длительность интервала QT достоверно уменьшилась с 445 ± 26 мс до 433 ± 17 мс ($p < 0,05$) (рис. 11). Таким образом, наше исследование продемонстрировало положительное влияние Небилета (небиволола) также на электрофизиологические свойства миокарда [28].

Влияние небиволола на перфузию головного мозга у больных с МС и АГ

Поражение головного мозга при АГ начинается с патологических изменений микроциркуляторного русла, приводящих к потере физиологических свойств, одним из которых является способность к регуляции перфузионного давления в головном мозге в ответ на изменения общего системного артериального давления. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока является наиболее ранним признаком вовлечения микроциркуляторного русла в патогенетический процесс при гипертонической ангиоэнцефалопатии, основной причиной которой, как и острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК) у больных АГ, является снижение мозгового кровотока вследствие хронического повышения АД и снижение или утрата способности сосудов микроциркуляторного русла глубоких отделов мозга к ауторегуляции мозгового кровотока, то есть поддержанию его адекватного уровня с помощью вазодилатации, возникающей в ответ на ишемию. Изменение ответа мозговых артерий на ишемию, выявляемое на ранних стадиях нарушения перфузии головного мозга, может являться предиктором ОНМК. Обнаружение этих нарушений мозгового кровотока до того, как в мозговых артериях возникнут необратимые изменения, может повлиять на дальнейшую тактику лечения пациентов с АГ.

Сведения литературы о влиянии бета-адреноблокаторов на состояние перфузии головного мозга у пациентов, страдающих АГ, противоречивы. В одних исследованиях было показано, что

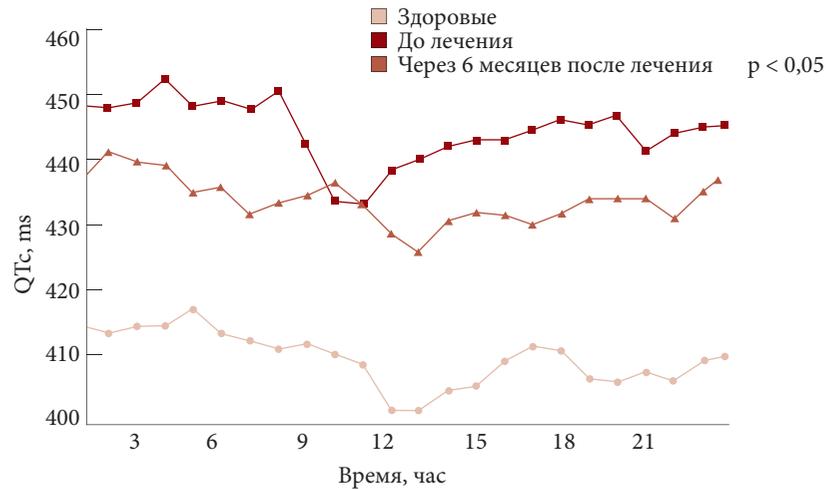


Рис. 11. Динамика QT на фоне терапии Небилетом (5 мг) больных с мягкой АГ и МС

кратковременная терапия бета-адреноблокаторами приводила к снижению перфузии головного мозга с развитием ишемической симптоматики [29, 30], в других – длительная терапия вызывала увеличение мозгового кровотока, уменьшение асимметрии и восстановление реактивности церебральных сосудов [31].

Это послужило причиной для проведения собственных исследований, посвященных изучению перфузии головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) у пациентов с МС исходно и на фоне приема Небилета (небиволола) в течение 24 недель. У всех больных с МС исходно наблюдалось нарушение перфузии головного мозга. Из 20 пациентов со сниженным мозговым кровотоком в затылочно-теменных областях у 15 выявлены нарушения слева (средний показатель уровня перфузии по группе $64,47 \pm 6,64\%$) и у 13 пациентов справа (средний показатель – $64,74 \pm 5,89\%$). У 8 человек изменения перфузии наблюдались в затылочно-теменных отделах обоих полушарий. В теменных отделах слева отмечено снижение мозговой перфузии у 10 человек, при этом средний показатель уровня перфузии по группе составлял $76,05 \pm 11,85\%$, то же справа – у 8 чело-

век, средний показатель по группе – $77,37 \pm 13,88\%$. В височно-затылочных отделах изменения были выявлены у 5 человек слева и у 6 человек справа, при этом средний показатель уровня перфузии по всей группе был близок к нормальному значению и составлял $93,68 \pm 5,49\%$ и $95 \pm 4,71\%$ соответственно. Височные отделы левого полушария (ЛП) были поражены у 8 человек, правого – также у 8 человек. В среднем по группе уровень мозгового кровотока доходил до $88,42 \pm 13,95\%$ и $84,74 \pm 14,09\%$ соответственно. В височно-теменных отделах изменения перфузии были отмечены у 9 человек слева (в среднем по группе до $88,95 \pm 11,74\%$) и справа у 8 человек (в среднем по группе $89,47 \pm 11,41\%$). В лобно-височно-теменных отделах слева наблюдались изменения у 5 человек, справа – у 6 человек. Средний по группе уровень перфузии в этих областях был близок к физиологической норме и составлял $91,84 \pm 10,44\%$ и $95,53 \pm 6,43\%$ соответственно. В лобно-теменных отделах снижение мозговой перфузии отмечено у 15 человек слева (в среднем до $77,89 \pm 12,84\%$) и у 13 человек справа (в среднем по группе $77,63 \pm 12,06\%$). В связи с разной степенью выраженности поражений в полушариях головного мозга, наблюдалась

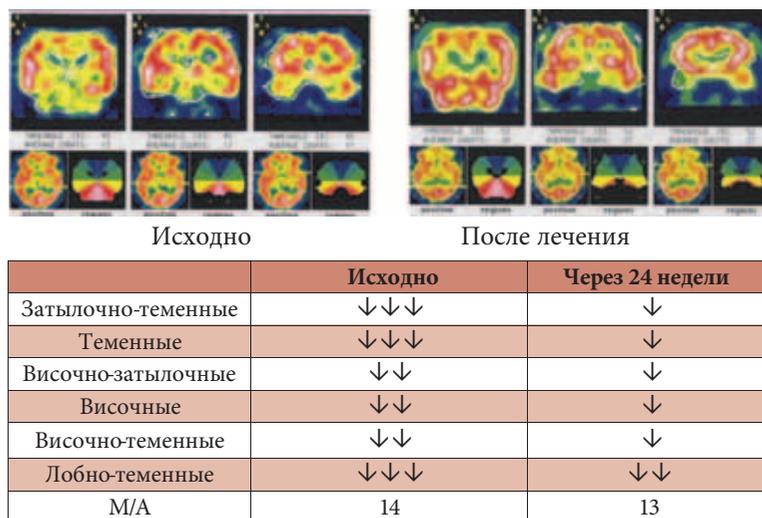


Рис. 12. Динамика изменений перфузии головного мозга у пациентов с МС (n = 20) на фоне терапии Небилетом

патологическая межполушарная асимметрия, составлявшая в среднем по группе $21,3 \pm 5,6\%$. Таким образом, наиболее выраженные изменения обнаружены в затылочно-теменных, теменных и лобно-теменных отделах. По частоте встречаемости первое место занимают затылочно-теменные, затем лобно-теменные отделы головного мозга [23]. Повторное исследование перфузии головного мозга, проведенное после 24-недельной терапии Небилетом (небивололом), выявило следующую динамику показателей мозгового кровотока. 7 человек по показателям перфузии головного мозга достигли физиологической нормы. В затылочно-теменных областях слева сниженный мозговой кровоток отмечался у 8 человек, справа – у 6 человек. Достоверно в среднем по группе улучшилось кровоснабжение затылочно-теменных областей как слева (исходно $64,47 \pm 6,64\%$, после терапии $84,47 \pm 10,79\%$ ($p < 0,05$)), так и справа (исходно $64,74 \pm 5,89\%$, после терапии $82,89 \pm 12,17\%$ ($p < 0,05$)). Число пациентов, имевших дефекты перфузии в теменных областях ЛП, снизилось с 10 до 5 (в среднем по группе исходно $76,05 \pm 11,85\%$, после терапии $80,53 \pm 11,04\%$ ($p < 0,05$)), и в ПП – с 8 до 4 человек ($77,37 \pm$

$13,88\%$ и $86,58 \pm 14,91\%$ соответственно). В височных отделах слева изменения наблюдались у 3 человек, в среднем уровень перфузии по группе составлял $92,11 \pm 8,87\%$ (исходно $88,42 \pm 13,95\%$ ($p < 0,05$)), то же справа у 3 человек, в среднем по группе $92,11 \pm 10,32\%$ (исходно $84,74 \pm 14,09\%$ ($p < 0,05$)). По остальным областям не получено достоверной динамики изменения перфузии. Отмечена лишь тенденция повышения мозгового кровотока в височно-затылочных, височно-теменных и лобно-теменных областях (рис. 12). Достоверное улучшение состояния перфузии головного мозга на фоне терапии Небилетом, предположительно, обусловлено несколькими факторами. Повышение продукции NO, как дополнительное свойство небиволола, приводит к улучшению способности сосудов микроциркуляторного русла головного мозга к вазодилатации. Наряду с этим, достоверное снижение уровня триглицеридов и постпрандиального уровня глюкозы на фоне применения небиволола способствует улучшению реологических свойств крови и снижению повышенной способности к тромбообразованию. Кроме того, небиволол не снижает сердечный выброс. Все эти эффекты неби-

волола, вероятно, обеспечивают улучшение кровотока в сосудах микроциркуляторного русла головного мозга [23].

Заключение

Проведенные нами исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности применения Небилета (небиволола) у больных МС и АГ. Небилет не только заметно снижал АД в течение суток при однократном приеме, не нарушая его суточного ритма, но и оказывал положительное влияние на углеводный и липидный обмен, что выгодно отличает его от всех известных препаратов этой группы. Способность небиволола стимулировать синтез NO эндотелием сосудов приводила к достоверному улучшению состояния перфузии головного мозга, выявляемому при скинтиграфии. Эффективное снижение АД на фоне приема Небилета сопровождалось улучшением показателей ВРС (нарастанием исходно сниженной СВВР). Отсутствие улучшения показателей ВРС или их ухудшение в ходе антигипертензивной терапии является фактором, который следует учитывать при подборе терапии. Динамика ВРС лучше отражает динамику самочувствия пациента, чем динамика АД. На фоне терапии Небилетом было отмечено среднесуточное укорочение исходно удлиненного значения интервала QT, что также является важным предиктором эффективности антигипертензивной терапии. Вместе с тем нами не было выявлено отрицательного влияния небиволола на уровень гормонов щитовидной железы, тогда как уровень альдостерона у исследуемых нами больных существенно снижался. Сходные данные в отношении альдостерона были получены зарубежными исследователями у больных АГ [32]. Таким образом, Небилет (небиволол) – бета-адреноблокатор третьего поколения, обладающий уникальными свойствами, – представляется перспективным препаратом для применения у больных МС и АГ. ☺

Небилет

Небиволол 5 мг № 14, 28



Преимущество Небилета перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

-  **НЕБИЛЕТ – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Рекомендован как препарат первой линии для лечения АГ***
-  **Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД***
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД типа 2****
-  **Не вызывает развития новых случаев СД типа 2*****



* Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC), 2007.

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.

*** Flather M. D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26: 215–225.





Метаболический синдром – фактор кардиоваскулярного риска

Ни для кого не секрет, что метаболический синдром на сегодняшний день является серьезной междисциплинарной проблемой, которую пытаются решить как терапевты, так и эндокринологи и кардиологи. Тем не менее многие вопросы, связанные с диагностикой и лечением данного расстройства, до сих пор остаются нерешенными. Какие критерии позволяют констатировать наличие у пациента метаболического синдрома, как он влияет на общий прогноз, что можно сделать для нормализации артериального давления и толерантности к глюкозе – вот лишь некоторые из вопросов, которыми ежедневно задаются практикующие врачи терапевтических специальностей, обследующие очередного больного с избыточной массой тела.

Проблемам комплексной терапии пациентов с метаболическим синдромом было посвящено первое заседание междисциплинарного дискуссионного клуба кардиологов и эндокринологов, состоявшееся в рамках проходившего в Москве Российского национального конгресса «Человек и лекарство». В заседании приняли участие такие видные деятели российской медицины, как президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова д.м.н., проф. И.Е. ЧАЗОВА и член президиума секции по артериальной гипертензии ВНОК д.м.н., проф. С.В. НЕДОГОДА.

В начале своего выступления И. Е. Чазова затронула вопросы эпидемиологии метаболического синдрома. Согласно зарубежным статистическим данным, данным расстройством страдают преимущественно женщины. Показатели заболеваемости метаболическим синдромом можно назвать ужасающими: в развитых странах до 35% и более женщин в возрастной группе 60–79 лет страдают ожирением. К сожалению, в России пока нет эпидемиологических данных о распространенности метаболического синдрома, собранных в соответствии с отечественными диагностическими критериями, однако работа в этом направлении уже ведется.

По мнению И.Е. Чазовой, избыточный вес и ожирение являются большой социальной проблемой не только в силу распространенности, но и потому что они увеличивают риск таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа (ИМТ выше 35 увеличивает этот риск в 6 раз), артериальная гипертензия, артрит, мозговой инсульт и многие другие. Основным диагностическим критерием метаболического синдрома является объем талии, превышающий 80 см у женщин и 94 см у мужчин. На первый взгляд эти требования могут показаться излишне жесткими, однако именно такие цифры фигурируют в национальных клинических рекомендациях, принятых в 2009 г. На прошедшем в Мадриде

международном конгрессе по метаболическому синдрому и предиабету было утверждено, что именно такие строгие критерии являются наиболее корректными для определения наличия абдоминального ожирения. Кроме того, для постановки диагноза «метаболический синдром» необходимо наличие как минимум двух дополнительных диагностических критериев из следующего списка: артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, гипергликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе.

Важно помнить, что основным фактором, провоцирующим развитие метаболического синдрома, является не избыточный вес в целом, а именно абдоминальное ожирение. У пациентов с избыточным отложением жировой ткани в области живота обычно сильнее выражены нарушения обмена глюкозы, кроме того, у лиц с абдоминальным ожирением чаще повышается уровень триглицеридов, уровень же холестерина липопротеидов высокой плотности, напротив, снижается.

На сегодняшний день имеется огромное количество научных данных, доказывающих, что метаболический синдром является значимым фактором риска развития ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний. Повышается при наличии метаболического синдрома и риск смерти от онкологических заболеваний.

По мнению И.Е. Чазовой, подход к терапии метаболического синдрома должен быть комплексным (рис. 1). В первую очередь следует проводить мероприятия, направленные на снижение избыточной массы тела. При необходимости врач может назна-

Междисциплинарный дискуссионный клуб кардиологов и эндокринологов

чить препараты для снижения артериального давления и коррекции нарушений липидного обмена и чувствительности к инсулину.

Следует помнить, что ожирение является не просто косметическим недостатком, это серьезная проблема для здоровья пациента в целом. Верно и обратное – избавление от избыточного веса благотворно влияет на состояние больного, в частности, по мере похудения достоверно снижается как систолическое, так и диастолическое давление.

К сожалению, как отметила И.Е. Чазова, несмотря на многолетние усилия фармацевтов, количество препаратов, способствующих снижению веса и при этом не обладающих серьезными побочными эффектами, по-прежнему невелико. Еще в середине прошлого века на рынке начали появляться препараты, уменьшающие аппетит, однако негативные последствия от их приема оказывались столь серьезными (от психозов и депрессий до поражения клапанов сердца), что применять эти средства в клинической практике было невозможно. По мнению И.Е. Чазовой, на сегодняшний день в арсенале врачей имеются препараты, достоверно влияющие на избыточный вес и не обладающие серьезными побочными эффектами.

Еще одной важной составляющей комплексной терапии метаболического синдрома является коррекция нарушений липидного обмена с применением статинов. Препараты данной группы хорошо зарекомендовали себя как у пациентов с диабетом, так и без него. Кроме того, поскольку пациенты с метаболическим синдромом относятся к группам высокого и очень высокого риска по ССЗ, они, в соответствии с национальными кардиологическими рекомендациями, должны получать комбинированную антигипертензивную терапию как минимум двумя препаратами уже на первом этапе заболевания.

Доклад С.В. Недогоды был посвящен артериальной гипертензии, которая является одним из компонентов метаболического синдрома (рис. 2). Повышение артериального давления обусловлено патогенетическими

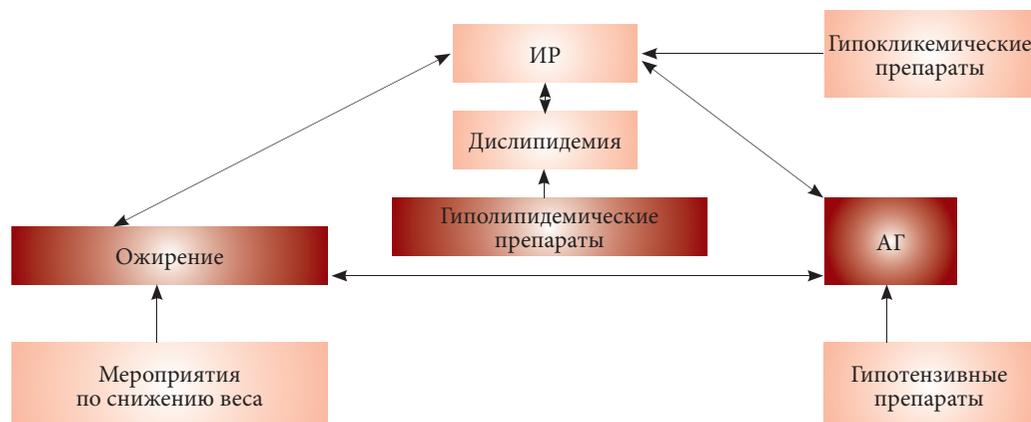


Рис. 1. Компоненты комплексной терапии

механизмами, лежащими в основе метаболического синдрома, в частности гиперинсулинемией.

У тех пациентов, у которых по каким-либо причинам не удалось достичь целевых значений артериального давления, существенно возрастает риск поражений различных органов. Повышенное АД является

риски почти в два раза эффективнее, чем у мужчин.

В завершение своего выступления, С.В. Недогода рассказал о связи между метаболическим синдромом и когнитивными нарушениями. К сожалению, этой проблеме уделяется недостаточное внимание, в то время как уже получены научные



Рис. 2. Патогенез повышения артериального давления при метаболическом синдроме

мультипликатором любого другого фактора риска развития ССЗ. Кроме того, артериальная гипертензия повышает риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета (последний увеличивается на 2% при повышении давления на 1 мм рт. ст.). Проводя антигипертензивную терапию, не следует забывать и об остальных факторах риска, при этом необходимо учитывать вклад конкретного фактора риска в общий прогноз и результативность его коррекции. Например, у пациентов женского пола антигипертензивная терапия снижает сердечно-сосудистые

данные, указывающие на то, что ожирение способно удвоить риск развития болезни Альцгеймера. То же самое относится к артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, в случае сочетания всех трех факторов риска вероятность развития когнитивных нарушений увеличивается более чем в 6 раз.

Выступления И.Е. Чазовой и С.В. Недогоды вызвали большой интерес у присутствующих и, будем надеяться, привлекли внимание практикующих врачей к такой серьезной проблеме, как избыточный вес и метаболический синдром. ☺



Татьяна ВИНОКУР: «В Чувашии реализуется целенаправленная стратегия борьбы с сердечно-сосудистой патологией»



– Татьяна Юрьевна, охарактеризуйте общую ситуацию с сердечно-сосудистой заболеваемостью в Чувашской Республике.

– Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности взрослого населения в развитых странах мира. И наша республика не является исключением: в структуре распространенности всех заболеваний среди населения Чувашской Республики сердечно-сосудистая патология на протяжении ряда лет занимает второе место (15,5%). В сравнении с 2008 г. распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями снизились на 2,3 и 24,3%, составив 330,5 и 28,7 случаев на 1 тыс. населения соответственно. Указанные показатели остаются выше средних по Приволжскому федеральному округу (ПФО) и России. Основные причины сложившейся ситуации: рост распространенности артериальной гипертонии, нерациональное питание, недостаточная физическая активность, стресс, курение, злоупотребление алкоголем. В определенной степени рост заболеваемости связан и с проведенной дополнительной диспансеризацией, которая позволила диагностировать заболеваемость у тех, кто никогда до этого не обследовался. Вариабельность показателей по районам и городам республики объясняется особенностями половозрастной структуры населения, качеством работы общелечебной сети и кардиологической службы.

В России ежегодно более миллиона граждан умирают от болезней сердечно-сосудистой системы, в мире – 15 миллионов. Это колоссальное количество людей, которых мы теряем, причем 30% из них трудоспособного возраста. Одной из причин высокой смертности является отсутствие эффективной первичной и вторичной профилактики, что подразумевает своевременное выявление и коррекцию факторов риска. Современные методы диагностики и лечения кардиологических заболеваний достигли высокого уровня и стремительно развиваются, однако у населения нет представления о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и принципах их контроля. Об этом наш региональный корреспондент Елена Губанова беседовала с главным кардиологом Чувашии Татьяной Юрьевной ВИНОКУР.

В 2010 г. артериальная гипертония зарегистрирована у 135 607 человек, ишемическая болезнь сердца – у 70 788. На базе Республиканского кардиологического диспансера функционирует программный продукт по регистру больных с врожденными и приобретенными заболеваниями сердца, нуждающихся в оперативных вмешательствах. На 1 января 2011 г. в регистр введено 2563 человека. В сформированных «листах ожидания» пациентов, нуждающихся в проведении аортокоронарного шунтирования – 755, стентирования брахиоцефалов – 50, операций на брахиоцефалах – 250, стентирования коронарных артерий – 300 человек.

Основными причинами смерти жителей республики за 2010 г. по-прежнему остаются болезни системы кровообращения (42,7% всех умерших).

В 2010 г. смертность от болезней системы кровообращения в нашей республике по сравнению с прошлым годом снизилась на 9,4% и составила 607,8 на 100 тыс. населения, что ниже среднего по России уровня. Этот уровень и самый низкий среди регионов ПФО (РФ – 804,2 на 100 тыс. населения, ПФО – 838,6 на 100 тыс. населения); при этом уровень смертности сельских жителей по классу «Болезни системы кровообращения» в 1,5 раза выше, чем у горожан. Необходимо отметить, что смертность трудоспособного населения от ишемической болезни сердца за 2007–2010 гг. снизилась на 23% и составила 51,1 на 100 тыс. человек соответствующего возраста. В целях сокращения уровня смертности от болезней системы кровообращения в республике реализуются целевые программы по борьбе с социально-значимыми заболеваниями, подпрограммы «Сосудистые заболевания» и «Артериальная гипертония», принята программа совершенствования кардиохирургической службы до 2020 г.

– Каким образом организована работа кардиологической службы Чувашской Республики? Какого рода высокотехнологичную медицинскую помощь оказывают кардиологи Чувашии?

– Кардиологическая служба Чувашской Республики в настоящее время имеет четко сформированную организационную структуру, состоящую из кардиологических кабинетов поликлиник (амбулаторная помощь), специализированных кардиологических отделений муниципальных учреждений здравоохранения и межрайонных центров оказания специализированной медицинской помощи (стационарная помощь), неотложной кардиологической помощи (сеть сосудистых центров), высококвалифицированного консультативного, лечебно-диагностического и организационно-методического центра – ГУЗ «Республиканский кардиологический диспансер» (далее ГУЗ «РКД»).

Ресурсы службы позволяют обеспечить население нашей республики квалифицированной специализированной помощью: кардиологов в регионе – 95, во взрослой сети – 89,98% специалистов имеют сертификаты. Из всех кардиологов республики 36 имеют высшую квалификационную категорию, обеспеченность населения врачебными кадрами – 0,92 на 10 000 взрослого населения (в 2009 г. – 0,84). Для оказания специализированной помощи в амбулаторных условиях, проведения диспансеризации больных сердечно-сосудистого профиля функционирует 29 кардиологических кабинетов, 16 – в центральных районных больницах. Укомплектованность штатов кардиологов в поликлиниках – 77%, из них в городе – 84%, на селе – 60,4%. По состоянию на 1 января 2011 г. в медицинских учреждениях нашего региона функционировали 477 кардиологических коек.

На муниципальном уровне проводится диагностическая и лечебно-профилактическая работа, диспансерное наблюдение, используются новые информационно-образовательные технологии в ходе занятий в «Школе артериальной гипертонии», «Школе сердечной недостаточности» и «Школе коронарного больного».

На муниципальном уровне кардиологическим больным в случае необходимости проводят ультразвуковое исследование сердца, ЭКГ и АД-мониторирование, велоэргометрию, электрокардиографию. Плановая кардиологическая помощь оказывается больным в терапевтических и кардиологических отделениях учреждений здравоохранения республики.

Клинический уровень представлен государственным учреждением здравоохранения ГУЗ «РКД», в котором оказывается высокоспециализированная медицинская помощь населению Чувашской Республики с сердечно-сосудистыми патологиями. Кадровый и лечебно-диагностический потенциал диспансера вкупе с многолетним опытом современного ведения больных с сердечно-сосудистой патологией способствуют грамотному ведению больных кардиологического профиля. Материально-техническая база учреждения позволяет проводить диагностические мероприятия и хирургическое лечение ИБС (коронароангиография, ангиопластика со стентированием коронарных артерий, аорто-коронарное шунтирование), врожденных и приобретенных пороков сердца, сложных нарушений ритма и проводимости, реконструктивные операции на аорте, магистральных артериях и венозной системе. На базе ГУЗ «РКД» с 1996 г. по 1 января 2011 г. проведено 2928 операций на сердце, из них: операций на сердце с аппаратом искусственного кровообращения – 738; аортокоронарных шунтирований – 341; имплантаций электрокардиостимулятора – 1536; коронарографий –



3352 исследования; ангиопластик коронарных артерий – 281; стентирований коронарных артерий – 354. А так же коррекций врожденных и приобретенных пороков сердца – 326; имплантаций окклюдировочной спирали в открытый артериальный проток – 14. Внедрены кровосберегающие технологии при операциях на сердце и магистральных сосудах. В 2010 г. эффективно осваивались операции коронарного шунтирования на работающем сердце; тромбэктомии из легочной артерии при ТЭЛА; протезирование трикуспидального клапана. Впервые успешно выполнена одномоментная операция аортокоронарного шунтирования и протезирования брахиоцефального ствола.

Для осуществления взаимодействия и создания единой базы данных в республике создан реестр кардиологических больных, нуждающихся в высокотехнологичной помощи, из которого формируются «листы ожидания», так как потребность в операциях на сердце остается высокой: свыше 800 больных нуждаются в реваскуляризации миокарда, более 500 больных – в коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца, из них 200 детей, 150 больных – в хирургическом лечении нарушений ритма.

На базе ГУЗ «РКД» организован республиканский ревматологический центр. Создан электронный реестр больных с врожденными (124 человека) и приобретенными пороками сердца (367 человек), нуждающихся в хирургической коррекции. Кроме того, в сосудистых центрах ведется госпитальный реестр больных с острым коронарным синдромом.

В целях улучшения качества медицинской помощи в практику лечения больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, внедрены федеральные стандарты медицинской помощи при сосудистой патологии. Ежемесячно проводится мониторинг их исполнения.

– Каковы сегодня основные достижения в оказании помощи больным инфарктом миокарда?

– В республике реализуется целенаправленная стратегия борьбы с сердечно-сосудистой патологией, представляющая собой комплексную систему мер профилактики, лечения и реабилитации лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Разработана и утверждена постановлением кабинета министров Чувашской Республики от 31.03.2009 № 109 целевая программа «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями в Чувашской Республике (2010–2020 гг.)», являющаяся логическим продолжением республиканской целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями в Чувашской Республике (2008–2011 гг.)», подпрограмм «Сосудистые заболевания», «Артериальная гипертензия».

В целях совершенствования медицинской помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями в рамках приоритетного национального проекта в республике созданы региональный сосудистый центр на базе ГУЗ «Республиканская клиническая больница» и три первичных сосудистых отделения на базе Новочебоксарской городской больницы, МУЗ «Канашской городской больницы», и МУЗ Шумерлинской центральной районной больницы. Материально-техническая база регионального и первичных сосудистых центров (далее РСЦ и ПСЦ) на сегодняшний день укомплектована полностью. В них подготовлен высококвалифицированный медицинский персонал: специалисты центра прошли дополнительное обучение в федеральных учреждениях здравоохранения по таким специальностям, как сердечно-сосудистая хирургия, эндоваскулярная хирургия, рентгенология. Созданы мультидисциплинарные бригады, в состав которых входят неврологи, кардиологи, анестезиологи-

реаниматологи, нейрохирурги, врачи функциональной диагностики, психотерапевты, логопеды, физиотерапевты, врачи ЛФК. Укомплектованность медицинскими кадрами регионального и первичных сосудистых центров составляет 87%.

Региональный сосудистый центр состоит из подразделений: неврологическое отделение на 60 коек с отделением анестезиологии и реанимации для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения, кардиологическое отделение на 60 коек с отделением анестезиологии и реанимации для больных с острым инфарктом миокарда. В составе центра функционируют нейрохирургическое отделение, оснащенное современным диагностическим и операционным оборудованием; отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Центр оснащен высокотехнологичным медицинским оборудованием, обеспечивающим проведение нейровизуализации, малоинвазивных интервенционных рентгенэндоваскулярных, сосудистых хирургических и нейрохирургических вмешательств: рентгеноперационной – ангиографом, спиральным компьютерным томографом; операционной для нейрохирургических и сосудистых вмешательств – операционным микроскопом, навигационным оборудованием, оборудованием для ультразвуковой диагностики (эхокардиографом, дуплексом, транскраниальным доплером).

Структура первичных сосудистых центров представляет собой кардиологическое отделение на 30 коек с отделением анестезиологии-реанимации для больных с острым инфарктом миокарда и отделение неврологии на 30 коек с отделением анестезиологии и реанимации для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения. В каждом первичном сосудистом отделении организована круглосуточная работа кабинетов

компьютерной томографии и ультразвуковой диагностики, что позволило выполнить 100% верификации диагноза инсульта. В целом по прикрепленным территориям охват лучевой диагностикой составил 95%, в то время как в предыдущие годы этот вид диагностики был практически равен нулю. Для повышения эффективности и оперативности оказания экстренной медицинской помощи пациентам с сосудистыми поражениями головного мозга и сердца в республике организована работа программно-аппаратного комплекса автоматизированной системы единой диспетчерской службы со спутниковым позиционированием автомашин скорой медицинской помощи.

В режиме реального времени в региональном сосудистом центре работает круглосуточный консультативный центр в едином информационно-телекоммуникационном пространстве со всеми прикрепленными первичными сосудистыми отделениями.

Налажена экстренная госпитализация больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с территории Чувашской Республики в специализированные отделения РСЦ и ПСЦ с учетом минимального времени доставки пациента в стационар (40 минут).

Необходимо отметить, что в результате реализации мероприятий сосудистой программы наметилась стойкая тенденция к снижению доли умерших от инфаркта миокарда и инсульта вне стационара: с 62,5% и 65,8% в 2008 г. до 21,4% и 22,4% в 2010 г. соответственно.

С целью снижения смертности и инвалидизации от заболеваний сердечно-сосудистой системы на ранних этапах применяются тромболитическая терапия (ТЛТ), рентгенэндоваскулярные методики и высокотехнологичные нейрохирургические операции.



Кардиологи республики результативно проводят хирургическое лечение ИБС

За 2010 г. проведено 226 тромболизисов больным инфарктом миокарда, что составило 24% от всех ОКС с подъемом сегмента ST по Чувашской Республике (в 2009 г. – 234), за 8 месяцев 2011 г. – 186 (31,7% от всех ОКС с подъемом сегмента ST). Необходимо отметить, что в ПСЦ в 2010 г. проведено на 35,2% тромболизисов больше, чем в 2009 г.

При этом на догоспитальном этапе проведено 87 тромболизисов (в 2009 г. – 65, за 8 месяцев 2011 г. – 74), что составило 40% от всех проведенных тромболизисов больным ОКС с подъемом сегмента ST, из них фельдшерскими бригадами – 32 (37% от всех тромболизисов, проведенных на догоспитальном этапе).

Всего реваскуляризация при остром инфаркте миокарда соста-

вила 49% (по РФ – 22%). Количество диагностических эндоваскулярных оперативных вмешательств больным ОКС за 2010 г. увеличилось на 64% и составило 827 коронарографий (в 2009 г. – 504, за 8 месяцев 2011 г. – 427).

В результате развития системы оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями на базе регионального сосудистого центра и четырех сосудистых отделений, применения на ранних этапах тромболитической терапии, рентгенэндоваскулярных методик и высокотехнологичных нейрохирургических операций по итогам 2010 г. в сравнении с показателями предыдущего года отмечается снижение смертности по классу болезней органов кровообращения на 9,4%, в том числе от



Врач и общество

ишемической болезни сердца на 13,2%. Необходимо отметить, что возросла госпитализация больных с тяжелыми, осложненными формами инфаркта миокарда, пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Таким образом, для осуществления высокотехнологичной помощи, которая может улучшить качество жизни больного, требуется, чтобы больной вовремя попал к врачам – в течение первого часа после инфаркта миокарда. А у нас пациенты с инфарктом миокарда госпитализируются в течение шести часов! Да и то по данным ежемесячного мониторинга ОКС только около 50%. И виноваты в этом в 88% случаев сами пациенты! Они поздно обращаются за медицинской помощью, и высокотехнологичное «окно», в течение которого больному можно максимально действенно помочь современными методами (провести тромболитическую или ангиопластику), «захлопывается». Вот почему

санитарно-просветительская деятельность – одна из важнейших наших задач.

– Какая работа проводится для снижения риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний?

– Просветительская функция для нас стоит на одном из первых мест. Наше население в самом деле мало заботится о своем здоровье, мало помогает врачам. И результативность лечения таких больных гораздо ниже, чем тех, кто грамотен и имеет представление о том, что ему полезно или вредно. В республике приоритет отдан разработке и реализации конкретных программ по воспитанию ответственного отношения людей к своему здоровью, осознанию потребностей в сохранении и укреплении своего здоровья; образованию в области рационального питания; развитию массовой физической культуры и спорта как средства преодоления гиподинамии, альтернативы «вредным привычкам»;

внедрению здоровьесберегающих технологий в образовательный процесс и технологий обучения здоровью в дошкольных, школьных, средних специальных и высших образовательных учреждениях.

С целью привлечения населения к проблеме профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в республике ежегодно проводятся «Дни здорового сердца», в том числе в форме тематических «выездных поликлиник».

В целях повышения доступности для населения эффективной профилактической помощи, профилактики факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии в республике организована работа по индивидуальному и групповому профилактическому консультированию на базе школ здоровья, в том числе по профилактике курения, рациональному питанию, реализуется ряд муниципальных программ по профилактике курения среди детей и подростков.

С целью повышения мотивации больных к лечению, обучения самопомощи и самоконтролю за артериальным давлением организовано 169 школ больного артериальной гипертонией. Получило развитие новое направление профилактической работы с больными – «Школа коронарного больного», «Школа больных с сердечной недостаточностью», «Антитромботическая школа».

Кроме того, мы активно сотрудничаем со средствами массовой информации, в основном, с газетами и радио. Создана серия теле- и радиопрограмм, которые транслируются на местных каналах.

В Чувашской Республике внедрена система федерального мониторинга эпидемиологической ситуации, связанная с артериальной гипертонией среди населения 19–64 лет, которая позволяет объективно оценивать распространенность и течение артериальной гипертонии; распространенность факторов риска в популяции; эффектив-



В Чувашии впервые успешно выполнена одномоментная операция аорто-коронарного шунтирования и протезирования брахиоцефального ствола

ность лечебно-профилактических мероприятий.

Все эти мероприятия приводят к повышению выявляемости заболеваний сердечно-сосудистой системы. Мы просвещаем не только пациентов. Регулярно проводим обучение врачей. Каждый месяц у нас проходят конференции, школы ВНОК. Для их проведения мы приглашаем ведущих ученых-кардиологов страны с лекциями по самым современным вопросам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Поверьте, такую возможность имеют далеко не все города.

Прогресс в области высокотехнологичной медицины, появление новых эффективных терапевтических подходов делают особенно актуальным проведение форумов, на которых врачи могут делиться знаниями и опытом. Кардиологи Чувашии приняли активное участие в работе III съезда кардиологов «Кардиология ПФО: возможности и перспективы» в Самарском государственном медицинском университете (СамГМУ).

Приволжский федеральный округ – один из крупнейших, на его территории расположены многие известные кардиологические центры, где в полной мере используются современные достижения. Развиваются терапевтические и хирургические школы, увеличивается количество высокотехнологичных операций, становится доступней медицинская помощь, оказываемая на уровне современных медицинских стандартов.

На съезде у всех участников была возможность ознакомиться с последними кардиологическими новостями, поделиться данными собственных исследований, всесторонне обсудить проблемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Подобные мероприятия всегда способствуют дальнейшему развитию медицинской науки и повышению качества оказания медицинской помощи кардиологическим больным. В этом году в СамГМУ состоится научно-

практическая конференция по кардионеврологии, где заявлена очень интересная программа, и мы планируем также в ней участвовать.

– Что ждет кардиологическую службу Чувашской Республики в ближайшем будущем?

– Мы сейчас находимся в ожидании хороших перемен. С учетом значимости проблемы хронических неинфекционных заболеваний в структуре смертности и заболеваемости населения республики (в том числе трудоспособного возраста), вносящих основной «вклад» в формирование преждевременной смертности, нетрудоспособности и инвалидности населения, в 2011–2012 гг. проектом Программы модернизации здравоохранения Чувашской Республики предусмотрены мероприятия по совершенствованию медицинской помощи кардиологическим больным. В целях повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сосудистых заболеваний, для своевременного выявления пациентов высокого риска развития инсультов и инфарктов, своевременно направленных на проведение плановых высокотехнологичных операций, качественной диспансеризации хронических больных, в соответствии с порядком оказания медицинской помощи кардиологическим больным запланировано дополнительно открыть 5 кабинетов врач-кардиологов в районных больницах. Запланированы мероприятия по дальнейшему совершенствованию системы оказания неотложной медицинской помощи больным острой сосудистой патологией: дооснащение первичных сосудистых отделений и регионального сосудистого центра медицинским оборудованием. Согласно утвержденному порядку оказания медицинской помощи, будут наращиваться объемы оперативных видов лечения в региональном сосудистом центре с использованием эндоваскулярных

технологий при остром коронарном синдроме.

Запланировано приобретение медицинского оборудования для совершенствования хирургических методов диагностики и лечения заболеваний сосудов (аппараты искусственной вентиляции легких, дефибрилляторы, аппарат искусственного кровообращения, аппарат для внутриаортальной баллонной контрпульсации и др.). Для оказания консультативной помощи врачам (фельдшерским) бригадам службы скорой медицинской помощи и повышения эффективности их работы планируется создание на базе регионального сосудистого центра кардиологического дистанционно-консультационного пункта, оснащенного современной аппаратурой для аудиосвязи и приема регистрируемых у пациента электрокардиограмм.

В 2011–2012 гг. получит развитие аритмологическая служба в кардиологии, поскольку нарушения ритма сердца, наряду с острым инфарктом миокарда, являются одной из основных причин смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В целях удовлетворения потребности населения в специализированной кардиологической, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, сокращения сроков ожидания пациентами лечебно-диагностических мероприятий планируется оснащение ГУЗ «РКД» Минздравсоцразвития Чувашии в соответствии со стандартами (стационарные и портативные ультразвуковые аппараты для ультразвукового исследования сердца и сосудов, электрокардиографы, кардиомониторы, ангиограф, лабораторное оборудование; дооснащение реанимационного отделения, в том числе для лечения больных с полиорганной недостаточностью и др.).

С реализацией этих мероприятий у пациентов будет гораздо больше возможностей получить адекватную помощь. ☺



Литература

Е.В. ТИШИНА, В.Б. МЫЧКА, М.А. САИДОВА
Физиотенз в лечении артериальной гипертензии

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. 2009.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004.
3. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., Facchetti R., Madotto F., Giannattasio C., Trevano F.Q., Grassi G., Zanchetti A., Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. P. 40–47.
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 middleaged men // *JAMA*. 2002. Vol. 288. P. 2709–2716.
5. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и соавт. Консенсус российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в пери- и постменопаузе с сердечно-сосудистым риском // *Consilium medicum*. 2008. Т. 10. № 6. С. 5–18.
6. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии. 2008.
7. Head G.A., Mayorov D.N. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem*. 2006. Vol. 4. № 1. P. 17–32.
8. Ernsberger P. The I1-imidazoline receptor and its cellular signaling pathways // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1999. Vol. 881. P. 35–53.
9. Rösen P., Ohly P., Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat // *J. Hypertens*. 1997. Vol. 15. № 1. P. S31–S38.
10. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine. An I1-imidazoline receptor antagonist // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2000. Vol. 35. P. S27 – S41.
11. Friedman J.E., Ishizuka T., Liu S., Farrell C.J., Koletsky R.J., Bedol D., Ernsberger P. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats // *Blood Pressure*. 1998. Vol. 3. P. 32–39.
12. Turcani M. Biphasic dose-dependent modulation of cardiac parasympathetic activity by moxonidine, an imidazoline I1-receptor agonist // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2008. Vol. 52. № 6. P. 524–535
13. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Игнатъев И.В., Глезер М.Г., Кузин А.И., Карпов Ю.А., Конради А.О., Железных. Е.А. Клинико-генетические аспекты нарушений углеводного обмена и эффективность их коррекции моксонидином и метформинном у больных с артериальной гипертензией // *Терапевтический архив*. 2005. № 1. С. 46–51.
14. Frei M., Kuster L., Gardosh von Krosigh P-P., Koch H.F. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1994. Vol. 24. Suppl. 1. P. S25–S28.
15. Prichard B.N.C., Simmons R., Rooks M., Haworth D.A. et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1992. Vol. 24. Suppl. 4. P. S45–S49.
16. Kraft K., Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1994. Vol. 24. Suppl. 1. P. S29–S33.
17. Küppers H.E., Jäger B.A., Luszick J.H., Gräve M.A., Hughes P.R., Kaan E.C. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension // *J. Hypertens*. 1997. Vol. 15. № 1. P. 93–97.
18. Waters J., Ashford J., Jager B. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC Study // *J. Clinical Basic Cardiol*. 1999. Vol. 2. P. 219–224.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ // *Системные гипертензии*. 2006. Т. 8. № 2.
20. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // *J. Hum. Hypertens*. 2004. Vol. 18. № 9. P. 669–675.
21. Naenni A., Lithel H. Moxonidine improves insulin resistance in obese, insulinresistant patients with moxonidine // *J. Hypertens*. 1999. Vol. 17. Suppl. P. S24–S35.
22. Мычка В.Б., Тишина Е.В., Жернакова Ю.В. и соавт. Значение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Результаты исследования MERSY в России // *Системные гипертензии*. 2010. № 1. С. 52–56.
23. Sun Z., Ernsberger P. Marked insulin resistance in obese spontaneously hypertensive rat adipocytes is ameliorated by in vivo but not in vitro treatment with moxonidine // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2007. Vol. 320. № 2. P. 845–852.
24. Masajtis-Zagajewska A., Majer J., Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients – a randomized, crossover trial // *Hypertens. Res*. 2010. Vol. 33. № 4. P. 348–353.
25. Pöyhönen-Alho M.K., Manhem K., Katzman P., Kibarskis A., Antikainen R.L., Erkkola R.U., Tuomilehto J.O., Ebeling P.E., Kaaja R.J. Central sympatholytic therapy has anti-inflammatory properties in hypertensive postmenopausal women // *J. Hypertens*. 2008. Vol. 26. № 12. P. 2445–2449.
26. Sanjuliani A.F., de Abreu V.G., Francischetti E.A. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients // *Int. J. Clin. Pract*. 2006. Vol. 60. № 5. P. 621–629.
27. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // *Blood Pressure*. 2001. Vol. 10. № 5–6. P. 288–298.
28. Hunter J.J., Chien K.R. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure // *New Engl. J. Med*. 1999. Vol. 341. № 17. P. 1276–1283.
29. Дядык А.И., Багрий А.Э. Цымба И.Н., Хоменко М.В., Жуков К.В., Самойлова О.В., Приколота О.А., Тюркян К.Р. Регресс гипертрофии левого желудочка сердца больных с эссенциальной гипертензией и сахарным диабетом под влиянием моксонидина // *Український кардіологічний журнал*. 2003. № 4. С. 41–45.
30. Paquette P.A., Duguay D., El-Ayoubi R., Menaouar A., Danalache B., Gutkowska J., DeBlois D., Mukaddam-Daher S. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation // *Br. J. Pharmacol*. 2008. Vol. 153. № 3. P. 459–467.
31. Aceros H., Farah G., Cobos-Puc L., Stabile A., Noiseux N., Mukaddam-Daher S. Moxonidine improves cardiac structure and performance in SHR through inhibition of cytokines, p38 MAPK and Akt // *Br. J. Pharmacol*. 2011. Vol. 164. № 3. P. 946–957.
32. О कोरोКов Н.А. Диагностика болезней внутренних органов. М.: Мед. лит., 2007. Т. 7. С. 82–83.



Литература

33. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом, ассоциированным с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2004. Т. 10. № 2. С. 104–109.
34. Moreira T.S., Takakura A.C., Sato M.A., Menani J.V., Colombari E. Antihypertensive responses elicited by central moxonidine in rats: possible role of nitric oxide // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2006. Vol. 47. № 6. P. 780–787.
35. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., Triposkiadis P., Tsoukala C., Kyriaki D., Votteas V., Kyriakidis M. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. Vol. 12. № 5. P. 463–467.
36. Strojek K., Grzeszczak W., Górska J., Leschinger M.I., Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympatheticoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. № 3. P. 602–605.
37. Давыдова И.В. Центральные симпатолитики в лечении артериальной гипертензии: нереализованные подходы к применению // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 18. № 4. С. 201.
38. De Andrade C.A., de Andrade G.M., De Paula P.M., De Luca L.A. Jr., Menani J.V. Involvement of central alpha1-adrenoceptors on renal responses to central moxonidine and alpha-methylnoradrenaline // Eur. J. Pharmacol. 2009. Vol. 607. № 1–3. P. 60–67.
8. Маколкин В.И. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на сочетание антагониста кальция и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента // www.medi.ru.
9. Bakris G., Molitch M., Hewkin A., Kipnes M., Sarafidis P., Fakouhi K., Bacher P., Sowers J.; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 12. P. 2592–2597.
10. Bangalore S., Messerli F.H., Cohen J.D., Bacher P.H., Sleight P., Mancina G., Kowey P., Zhou Q., Champion A., Pepine C.J.; INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy // Am. Heart J. 2008. Vol. 156. № 2. P. 241–247.
11. Widimský J. The fixed combination of verapamil SR/trandolapril // Expert Opin. Pharmacother. 2000. Vol. 1. № 3. P. 515–535.
12. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P., Bruno S., Iliev I.P., Brusegan V., Rubis N., Gherardi G., Arnoldi F., Ganeva M., Ene-Iordache B., Gaspari F., Perna A., Bossi A., Trevisan R., Dodesini A.R., Remuzzi G., for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // NEJM. 2004. Vol. 351. № 19. P. 1941–1951.
13. Nakou E., Filippatos T.D., Liberopoulos E.N., Tselepis A.D., Kiortsis D.N., Mikhailidis D.P., Elisaf M.S. Effects of sibutramine plus verapamil sustained release/trandolapril combination on blood pressure and metabolic variables in obese hypertensive patients // Expert Opin. Pharmacother. 2008. Vol. 9. № 10. P. 1629–1639.
14. Арутюнов Г.П. Гипотензивная терапия у курящих пациентов: выбор кардиолога // www.health-ua.com.
15. Арутюнов Г.П., Кобалава Ж.Д., Карпов Ю.А., Чернявская Т.К., Овчинников П.С., Былова Н.А., Дзидзария М.И., Волгина О.Н., Митрофанов П.В., Шавгулидзе К.Б., Лискина Е.Б., Бейтуганов А.А., Иванов К.И., Баланина Н.О., Воеводина Н.Ю., Степанова Л.В., Марфунина А.А. Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния квинаприла в сравнении с лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих микроальбуминурию // Сердце. 2007. Т. 6. № 4.
16. Butler R., Morris A.D., Struthers A.D. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers // Clin. Sci (Lond.). 2001. Vol. 101. № 1. P. 53–58.
17. Hornig B., Arakawa N., Drexler H. Effect of ACE inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J. 1998. Vol. 19. Suppl. P. G48–53.
18. Widimský J. The fixed combination of verapamil SR/trandolapril // Expert Opin. Pharmacother. 2000. Vol. 1. № 3. P. 515–535.
19. Karlberg B.E., Andrup M., Odén A. Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. Swedish TARKA trialists // Blood Press. 2000. Vol. 9. № 2–3. P. 140–145.
20. Rubio-Guerra A.F., Lozano-Nuevo J.J., Vargas-Ayala G., Rodríguez-López L., Ramos-Brizuela L.M., Escalante-Acosta B.A. Efficacy of a fixed-dose combination of trandolapril-verapamil in obese hypertensive patients resistant to monotherapy // Clin. Exp. Hypertens. 2006. Vol. 28. № 7. P. 619–624.

О.М. ДРАПКИНА, Ю.В. ДУБОЛАЗОВА
Комбинированная антигипертензивная терапия
в практике терапевта

1. www.euro.who.int/obesity.
2. Haftenberger M. et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50-to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // Public Health Nutrition. 2002. Vol. 5. P. 1147–1162.
3. Kim M.H. Prevalence of the metabolic syndrome and its association with cardiovascular diseases in Korea // J. Korean Med. Sci. 2004. Vol. 19. P. 195–201.
4. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов. 2007.
5. Sharma S.K., Ruggenti P., Remuzzi G. Managing hypertension in diabetic patients – focus on trandolapril/verapamil combination // Vasc. Health Risk Manag. 2007. Vol. 3. № 4. P. 453–465.
6. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., Marks R.G., Kowey P., Messerli F.H., Mancina G., Cangiano J.L., Garcia-Barreto D., Keltai M., Erdine S., Bristol H.A., Kolb H.R., Bakris G.L., Cohen J.D., Parmley W.W.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. 2003. Vol. 290. № 21. P. 2805–2816.
7. Ostergren J., Poulter N.R., Sever P.S., Dahlöf B., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E.; ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes // J. Hypertens. 2008. Vol. 26. № 11. P. 2103–2111.



Литература

М.В. ЖУРАВЛЕВА

**Актуальные вопросы фармакотерапии статинами:
фокус на Мерсенил®**

1. *Затейщиков Д.А.* Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом // Фарматека. 2004. № 19–20. С. 25–30.
2. *Маколкин В.И.* Оптимизация лечения стабильной стенокардии // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 5. С. 44–48.
3. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г.* Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. Т. 4. № 1. С. 4–8.
4. *Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1267–1278.
5. *Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M. Jr., Kastelein J.J., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J.G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Ridker P.M.* A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 18. P. 1851–1861.
6. *Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E., Cain V.A., Blasetto J.W.; STELLAR Study Group.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // Am. J. Cardiol. 2003. Vol. 92. № 2. P. 152–160.
7. Heart diseases and stroke statistics – 2010 update. A report from the American Heart Association // Circulation. 2010. Vol. 121. № 7. P. e46–e215.
8. *Michos E.D., Blumenthal R.S.* Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the U.S.: Implications of the JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) Study // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. № 11. P. 931–935.
9. *Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A., Crowe T., Howard G., Cooper C.J., Brodie B., Grines C.L., DeMaria A.N.; REVERSAL Investigators.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. a randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 291. № 9. P. 1071–1080.
10. *Olsson G.O.* Safety and efficacy of rosuvastatin // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9429. P. 135.
11. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M. Jr., Kastelein J.J., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J.G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Glynn R.J.; JUPITER Trial Study Group.* Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9670. P. 1175–1182.
12. *Schuster H.* Rosuvastatin – a highly effective new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial data at 10-40 mg doses in dyslipidemic patients // Cardiology. 2003. Vol. 99. № 3. P. 126–139.
13. *Rosamond W., Flegal K., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N., Hailpern S.M., Ho M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lloyd-Jones D., McDermott M., Meigs J., Moy C., Nichol G., O'Donnell C., Roger V., Sorlie P., Steinberger J., Thom T., Wilson M., Hong Y.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.* Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. 2008. Vol. 117. № 4. P. e25–e146.
14. *Vidt D.G., Cressman M.D., Harris S., Pears J.S., Hutchinson H.G.* Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease // Cardiology. 2004. Vol. 102. № 1. P. 52–60.

В.Б. МЫЧКА, В.П. МАСЕНКО, К.П. ИВАНОВ

**Коррекция инсулинорезистентности как профилактика
сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых
заболеваний**

1. *Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al.* Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // Hypertension. 2007. Vol. 49. P. 40–47.
2. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.
3. *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. Vol. 40. P. 926–933.
4. *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. Vol. 334. P. 374–381.
5. *Weigle D.S.* Secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions // Ann. Endocrinol. (Paris). 1997. Vol. 58. P. 132–136.
6. *Filer J.S.* Leptin resistance and obesity. Presented at the 60th Scientific Sessions of the American diabetes association. San-Antonio, 2000.
7. *Fraze E.* Ambient plasma free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance // J. Clin. Endocrin. Metab. 1995. № 61.
8. *Pickup J.C., Crook M.A.* ATP-sensitive K⁺-channels and insulin secretion: their role in health and disease // Diabetologia. 1999. Vol. 42. P. 903–919.
9. *Bell P.M., Hadden D.R.* Metformin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 26. № 3. P. 523–537.
10. *DeFronzo R.A., Barzilai N., Simonson D.C.* Mechanism of metformin action in obese and lean non-insulin-dependent diabetic subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. № 6. P. 1294–1301.
11. *Koyama K., Chen G., Lee Y., Unger R.H.* Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity // Am. J. Physiol. 1997. Vol. 273. P. 708–713.
12. *Scarpello J.H., Howlett H.C.* Metformin therapy and clinical uses. Diab. Vasc. Dis. Res. 2008. Vol. 5. № 3. P. 157–167.
13. *Holl A., Mangels W., Dreyer M.* Biguanide treatment increase the number of insulin receptor sites on human erythrocytes // N. Engl. J. Med. 1981. Vol. 305. P. 563–566.
14. *Matthaei S., Hamann A., Klein H. et al.* Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // Diabetes. 1991. Vol. 40. № 7. P. 850–857.



Литература

15. Fontbonne A., Charles M.A., Juhan-Vague I. et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO study group // *Diabetes Care*. 1996. Vol. 19. № 9. P. 920–926.
16. International Diabetes Federation (IDF). Global guideline for type 2 diabetes. 2005.
17. Мычка В.Б., Иванов К.П., Шишова Т.А., Масенко В.П. Метформин в лечении метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2 // *Consilium Medicum*. Смежные проблемы кардиологии. 2011. Т. 13. № 5.
18. Nieuwenhuis-Ruifrok A.E., Kuchenbecker W.K.H., Hoek A. et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2009. Vol. 15. P. 57–68.
19. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 131. P. 281–303.
20. Trolle B., Flyvbjerg A., Kesmodel U. et al. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. P. 2967–2973.
21. Petersen J.S., DiBona G.F. Acute sympathoinhibitory actions of metformin in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension*. 1996. Vol. 27. P. 619–625.
9. Karas R., Clarkson T.B. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI timing is everything // *Menopausal Medicine*. 2003. Vol. 10. P. 8–12.
10. Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M., Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease the Framingham study // *Ann. Intern. Med.* 1976. Vol. 85. № 4. P. 447–452.
11. Borgelt-Hansen L. Oral contraceptives: an update on health benefits and risks // *J. Am. Pharm. Assoc.* 2001. Vol. 41. № 6. P. 875–886.
12. Burkman R.T., Shulman L.P. Oral contraceptive practice guidelines // *Contraception*. 1998. Vol. 58. № 3. Suppl. P. 35S–43S.
13. Association of Reproductive Health Professionals. Clinical Proceedings*: understanding low-dose oral contraceptives, 2001 // www.arhp.org/clinical/CP_low_dose/index.html.
14. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen // *Contraception*. 2000. Vol. 62. № 1. P. 29–38.
15. Foidart J.M. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antiminerocorticoid and antiandrogenic effects // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2000. Vol. 5. Suppl. 3. P. 25–33.
16. Mansour D. Yasmin – new oral contraceptive, a new progestogen: the reasons why // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2000. Vol. 5. Suppl. 3. P. 9–16.
17. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P., Evans J.C., O'Donnell C.J., Kannel W.B., Levy D. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 18. P. 1291–1297.
18. White W.B., Hanes V., Chauhan V., Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension // *Hypertension*. 2006. Vol. 48. № 2. P. 246–253.
19. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S.Q., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone // *Steroids*. 2003. Vol. 68. № 10–13. P. 891–905.
20. Berry K.L., Cameron J.D., Dart A.M., Dewar E.M., Gatzka C.D., Jennings G.L., Liang Y.L., Reid C.M., Kingwell B.A. Large-artery stiffness contributes to the greater prevalence of systolic hypertension in elderly women // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004. Vol. 52. № 3. P. 368–373.
21. Saranyaratana W., Sakondhavit C., Silaruks S., Sontropa S., Kaewrudee S. Effect of hormone therapy on lipid profile in menopausal women // *J. Med. Assoc. Thai*. 2006. Vol. 89. Suppl. 4. P. S37–S41.
22. Fotherby K. Clinical pharmacology of gestagens // *Femalecontraception / Ed. by B. Runnebaum, T. Rabe, L. Kiesel*. Berlin: Springer-Verlag, 1988. P. 122–128.
23. Taneepanichskul S., Phupong V. Influence of a new oral contraceptive with drospirenone on lipid metabolism // *Gynecol. Endocrinol.* 2007. Vol. 23. № 6. P. 347–350.
24. Diabetes and heart disease / Ed. by R.J. Jarrett. Amsterdam: Elsevier Science, 1984. P. 1–23.
25. Kuznetsova I.V., Mychka V.B., Akarazkova E.S. et al. The influence of the hormonal replacement therapy on cardiovascular and vegetative nervous system in women in peri- and postmenopause // *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2009. Supplemento AL. Vol. XXXI. № 6/7.
26. Kuznetsova I.V., Mychka V.B., Voichenko N.A. et al. Cardiovascular diseases prevention in postmenopausal women. Menopause Selected papers of the 13th World Congress on Menopause Rome, June 8–11, 2011. P. 352–354.
1. Kannel W.B., Wilson P.W. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage // *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol. 155. № 1. P. 57–61.
2. Rosano G.M., Vitale C., Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women // *Climacteric*. 2006. Vol. 9. Suppl. 1. P. 19–27.
3. Boggia J., Thijs L., Hansen T.W., Li Y., Kikuya M., Björklund-Bodegård K., Richart T., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen C., Dolan E., Kuznetsova T., Olszanecka A., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Maestre G., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Imai Y., Wang J., Ibsen H., O'Brien E., Staessen J.A.; International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women // *Hypertension*. 2011. Vol. 57. № 3. P. 397–405.
4. VasomGast G.C., Pop V.J., Samsioe G.N., Grobbee D.E., Nilsson P.M., Keyzer J.J., Wijnands-van Gent C.J., van der Schouw Y.T. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 2. P. 146–151.
5. Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Hess R., Matthews K.A. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study // *Circulation*. 2008. Vol. 118. № 12. P. 1234–1240.
6. Gambacciani M., Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk // *Climacteric*. 2009. Vol. 12. Suppl. 1. P. 32–35.
7. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences // *Science*. 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1583–1577.
8. Losordo D.W., Kearney M., Kim E.A., Jekanowski J., Isner J.M. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women // *Circulation*. 1994. Vol. 89. № 4. P. 1501–1510.

**В.Б. МЫЧКА, М.Ю. КИРИЛЛОВА, И.В. КУЗНЕЦОВА,
Н.А. ВОЙЧЕНКО, С.В. ЮРЕНЕВА**
Применение гормональной терапии, содержащей
низкодозированный эстроген и дроспиренон,
у женщин в менопаузе и ранней постменопаузе



Литература

В.Б. МЫЧКА

Применение небиволола у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа

1. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study // *Circulation*. 1979. Vol. 59. № 1. P. 8–13.
2. Haffner S., Lehto S., Ronnema 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. Vol. 339. № 4. P. 229–234.
3. Pickup J.C., Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of innate immune system? // *Diabetologia*. 1998. Vol. 41. № 10. P. 1241–1248.
4. 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. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.
5. Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V., Shotan A., Mandelzweig L., Goldbourt U., Behar S. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group // *Am. J. Cardiol.* 1996. Vol. 77. № 15. P. 1273–1277.
6. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group // *Lancet*. 1986. Vol. 2. № 8498. P. 57–66.
7. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial // *Eur. Heart J*. 1985. Vol. 6. № 3. P. 199–226.
8. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J., Holmberg S., Málek I., Nyberg G., Rydén L., Swedberg K., Vedin A., Waagstein F., Waldenström A., Waldenström J., Wedel H., Wilhelmsen L., Wilhelmsson C. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double blind randomized trial // *Lancet*. 1981. Vol. 2. № 8251. P. 823–827.
9. Cleophas T.J. Experimental evidence of selective antagonistic action of Nebivolol on β_1 -adrenergic receptors // *J. Clin. Med.* 1998. Vol. 2. P. 1–8.
10. Van Nueten J.M. et al. In vitro pharmacological profile of R065824, a potent and selective β_1 -adrenergic antagonist // *JRF Preclinical Research Report R065834/8*. November 1985.
11. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., Van Veldhuisen D.J., Parkhomenko A., Borbola J., Cohen-Solal A., Toman J., Bohm M., Anker S.D., Thompson S.G., Poole-Wilson P.A. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patient with heart failure (SENIORS) // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26. № 3. P. 215–225.
12. Cockcroft J.R., Chowienczyk P.J., Brett S.E., Chen C.P., Dupont A.G., Van Nueten L., Wooding S.J., Ritter J.M. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence of L-arginine/NO-dependent mechanism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995. Vol. 274. № 3. P. 1067–1071.
13. Van de Water A., Janssens W., Van Neuten J., Xhonneux R., De Cree J., Verhaegen H., Reneman R.S., Janssen P.A. Pharmacological and hemodynamic profile of Nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist // *J Cardiovasc Pharm.* 1988. Vol. 11. № 5. P. 552–563.
14. Janssens W.J., Geyskens D., Proost F. Comparison of the β -adrenergic antagonistic effects of Nebivolol, carvedilol, celiprolol and bisoprolol on isolated right atria and trachea of the guinea-pig. Preclinical Research Report. June 1996.
15. Cockcroft J.R., Chowienczyk P.J., Brett S.E., Chen C.P., Dupont A.G., Van Nueten L., Wooding S.J., Ritter J.M. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence of L-arginine/NO-dependent mechanism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995. Vol. 274. № 3. P. 1067–1071.
16. De Cree J. et al. Double blind placebo-controlled cross-over study evaluating the acute haemodynamic effects of dl-Nebivolol 5 mg, d-Nebivolol 2,5 mg an l-Nebivolol 2,5 mg in healthy volunteers // *JRF Clinical Research Report on R67555 NO-35*. February 1989.
17. Blankestijn P.J. et al. Nebivolol. An acute and long term study in essential hypertension // *Drug Invest.* 1991. Vol. 3. Suppl. 1. P. 152–154.
18. Jennings G. et al. Effects of Nebivolol on haemodynamics, cardiac dimensions and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal human subjects // *Drug Invest.* 1991. Vol. 3. Suppl. 1. P. 51–59.
19. Louis W.J. et al. A study to establish the acute effects of Nebivolol on blood pressure and whether or not there are first dose postural effects in middle aged and elderly patients // *Unpublished report on NEB-AUS-3*. March 1995.
20. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr., Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 59. № 4. P. 256–262.
21. Zanchetti A. Trough: peak ratio of the blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists // *J. Hypertens.* 1994. Vol. 12. № 8. P. S97–S106.
22. Van Nueten L., Lacourcière Y., Vyssouli G., Korlipara K., Marcadet D.M., Dupont A.G., Robertson J.I. Nebivolol versus nifedipine in treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial // *Am. J. Ther.* 1998. Vol. 5. № 4. P. 237–243.
23. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008. 324 с.
24. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Зюзина Н.Е., Шишова Т.А., Рябыкина Г.В., Лаптев Д.Н., Масенко В.П., Чазова И.Е. Эффективность небиволола у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом // *Consilium medicum*. 2008. Т. 10. № 5. С. 86–90.
25. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 59. № 4. P. 256–262.
26. Доцицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть // *Клиническая медицина*. 1992. № 9–10. С. 30–34.
27. Rossing P., Breum L., Major-Pedersen A., Sato A., Winding H., Pietersen A., Kastrup J., Parving H.H. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with I type dibets mellitus // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. № 3. P. 199–205.
28. Шишова Т.А., Мычка В.Б., Лаптев Д.Н., Кожемякина Е.Ш., Лютикова Л.Н., Рябыкина Г.В. Влияние небиволола на уровень АД, длительность интервала QT и показатели ВРС у больных с мягкой артериальной гипертонией и метаболическим синдромом при бифункциональном мониторинговании ЭКГ и АД // *Вестник аритмологии*. 2009. Приложение А. С. 41.
29. Bertel O. Marx B.E., Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 82. № 3B. P. 29–36.
30. Meyer J.S., Rogers R.L., Mortel R.F. Prospective analysis of long-term control of mild hypertension in cerebral blood flow // *Stroke*. 1985. Vol. 16. Suppl. 6. P. 985–990.
31. Hares P., James I.M., Griffith D. The effect of acebutolol on the cerebral circulation of man // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1977. Vol. 4. № 3. P. 373–375.
32. Chan T.Y., Woo K.S., Nicholls M.G. The application of nebivolol in essential hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Int. J. Cardiol.* 1992. Vol. 35. № 3. P. 387–395.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по кардиологии.

Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города, воспользуйтесь нашим предложением или, СКОРО, виртуальным магазином на сайте www.webmed.ru

Приобрести книгу у нас быстро и просто –
позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190
или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194
или по электронной почте: medbooks@webmed.ru

ДОСТАВКА

курьером (для Москвы)
курьером (для регионов, данная услуга
предоставлена EMS-Почта России)
почтой (для регионов)

ОПЛАТА

наличными курьеру (для Москвы)
наличными курьеру (для регионов)
предоплата (оплата квитанции
в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально
в зависимости от веса книги и региона

• Бланк заказа •

✂
Плательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации

ФИО и должность руководителя для оформления договора

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами)

Почтовый адрес для доставки с индексом

Телефон, факс (с кодом города)

Адрес электронной почты (e-mail)

Заказ



Болезни сердца и сосудов: Руководство Европейского общества кардиологов

Под ред. А.Дж. Кэмм, Т.Ф. Люшера, П.В. Серриуса. Перевод с англ. / Под ред. Е.В. Шляхто.
ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1480 с., переплет

Представленная вашему вниманию книга – всемирно известное руководство, созданное Европейским обществом кардиологов. Издание является настольной книгой врачей кардиологов и терапевтов, на русском языке издается впервые. В руководстве содержится как базовый материал по всем разделам кардиологии, так и подробная информация о профилактике, диагностике, лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, необходимая специалистам. Издание дополнено онлайн-версией с удобной системой чтения в электронном виде и поиска.

Цена: 4340 рублей
(без учета доставки)



Справочник по кардиологии

Рамракха П., Хилл Дж.
Перевод с англ. /
Под ред. А.Л. Сыркина.
ГЭОТАР-Медиа, 2011.
592 с., обложка

Справочник посвящен основным заболеваниям сердца. В книге в ясной и доступной форме представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, клиническое течение и лечение наиболее серьезных патологий сердца. В отдельных главах содержится полезная информация о различных диагностических тестах, ведении беременных с заболеваниями сердца. Приводимые схемы лечения основаны на новейших рекомендациях, являются общепризнанными и не содержат спорных методик.

Цена: 560 рублей
(без учета доставки)



Руководство по нарушениям ритма сердца

Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына.
ГЭОТАР-Медиа, 2010.
416 с., переплет

В руководстве обобщены современные данные о патогенезе, диагностике, лечении (фармакологическом, инвазивном, хирургическом и др.), основанные на результатах отечественных и зарубежных исследований, а также на опыте авторов.

Цена: 630 рублей
(без учета доставки)

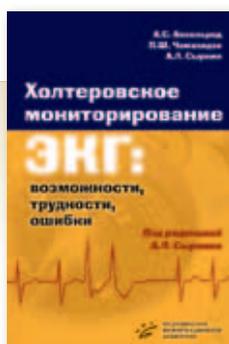


Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике

Аксельрод А.С.,
Чомахидзе П.Ш.,
Сыркин А.Л.
МЕДпресс-информ, 2011.
208 с., переплет

В монографии представлен большой практический опыт проведения нагрузочных тестов с демонстрацией реальных возможностей и ограничений метода.

Цена: 462 рублей
(без учета доставки)



Холтеровское мониторирование: ЭКГ-возможности, трудности, ошибки 2-е изд.

Аксельрод А.С.
МИА, 2010. 192 с., переплет

В книге представлен большой практический опыт использования методики холтеровского мониторирования ЭКГ, наглядно показаны широкие возможности и типичные ограничения метода. Авторы показали наиболее часто встречающиеся ошибки при интерпретации холтеровской регистрации и проанализировали причины их возникновения. Отдельные главы книги посвящены также нормальным показателям холтеровского мониторирования и принципам оформления заключения.

Цена: 490 рублей
(без учета доставки)



Лекарства в практике кардиолога

Опи Л.Х., Герш Б.Дж.
МЕДпресс-информ, 2010.
784 с., переплет

В издании рассматриваются основные принципы современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Представлена всесторонняя и самая современная информация о медикаментозных средствах, применяемых в кардиологии традиционно и появившихся в распоряжении врачей в последнее время. Анализируются результаты крупнейших клинических испытаний лекарственных средств, в том числе сравнения их с иными методами лечения. Представленная информация поможет врачу сделать обоснованный выбор терапии в конкретной клинической ситуации.

Цена: 1050 рублей
(без учета доставки)

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

- подписка с любого номера (после оплаты счета вы будете получать журнал с ближайшего номера)
- доставка журнала заказной бандеролью
- лучшая цена (по сравнению с ценой в каталоге «Роспечать»)
- обратная связь с редакцией (вы всегда можете узнать о сроках выхода, доставке и пр., а также оставить свои пожелания относительно содержания журнала)

Чтобы оформить подписку, достаточно оплатить данный счет или позвонить по телефону (495) 234-07-34 доб. 195 и заказать счет по факсу или электронной почте.

ВНИМАНИЕ!!! В платежном поручении в графе «Назначение платежа» ОБЯЗАТЕЛЬНО указывайте точный почтовый адрес для доставки журнала!

ООО «Медфорум-Медиа»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713716953	КПП 771301001	Сч. №	40702810487810000500
Получатель ООО «Медфорум-Медиа»			
Банк получателя ОАО АКБ «РОСБАНК»		БИК Сч. №	044552272 30101810200000000272

СЧЕТ № 2-К от «__» _____ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Кардиология и ангиология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ АД¹⁻³ У ТУЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В отличие от других классов:

действует патогенетически

снижает избыточный вес¹⁻³,
снижает аппетит

улучшает чувствительность
тканей к инсулину⁴⁻⁵



1. Abellan J et al/ Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int* 2005; 67 (suppl 93): S20-S24

2. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004 Sep; 18 (9): 669-75

3. Sanjuliani A.F. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19-25

4. Lithell H. Moxonidine improves insulin resistance in obese, insulin resistant hypertensive patients, 17th ISH, Amsterdam, June 7, 1998

5. Инструкция по препарату Физиотенз

Регистрационное удостоверение ПН№ 015691/01 от 16.01.2009 Реклама



оптимальная дозировка
0,4 мг в сутки

Abbott
A Promise for Life

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5.
Тел.: (495) 411-69-11, Факс: (495) 411-69-10.
www.abbott-products.ru

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П N015691/01-160109. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологическое действие:** моxonидин селективно стимулирует имидазолиновые рецепторы, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы. Стимуляция имидазолиновых рецепторов снижает периферическую симпатическую активность и артериальное давление (АД). Моксонидин отличается от других симпатолитических гипотензивных средств более низким средством к α_2 -адренорецепторам, что объясняет меньшую вероятность развития седативного эффекта и сухости во рту. Прием моxonидина приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и АД. Гипотензивный эффект моxonидина подтвержден в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинрезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии.

Показание к применению: артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин). Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы. В связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности не рекомендуется назначение моxonидина лицам до 18 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. **Побочное действие:** со стороны центральной нервной системы: Часто(1-10%): головная боль, головокружение, сонливость. Нечасто (<1%): бессонница. Со стороны сердечно-сосудистой системы: Редко(<0,1%): чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Часто(1-10%): сухость во рту. Нечасто (<1%): тошнота. Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: Нечасто(<1%): кожная сыпь, зуд. Очень редко(<0,01%): ангионевротический отек. Общие: Часто(1-10%): астения. Наиболее частые побочные эффекты у пациентов, принимающих моxonидин: сухость во рту, головная боль, головокружение, астения и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются по прошествии первых недель терапии. **Передозировка:** Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. **Симптомы:** головная боль, седативный эффект, сонливость, выраженное снижение АД, головокружение, усталость, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота и боль в эпигастральной области. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для специалистов.