

1. Давыдова Н.С. К вопросу о выборе метода анестезии в офтальмохирургии у пациентов старше 70 лет. / Н.С. Давыдова, Л.А. Соколова. // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – №3. – С.63-68.
2. «Дормикум в анестезиологии и интенсивной терапии». Ф.Хоффман-Ля Рош, 1998.
3. Панин А.А. Применение флормидала (мидазолама) для вводного наркоза при комбинированной сбалансированной анестезии. Научные достижения в практическую работу / А.А. Панин, А.А. Ульянов, Е.А. Ламзина. // Сб. научных трудов – М., 1994. – С.83-85.
4. Янтцен И. Анестезия в глазной хирургии: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. / И. Янтцен // Освежающий курс лекций. - Архангельск – Tromse, 1997. – С.125.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА¹

А.Н. Дмитриев

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург,
кафедра внутренних болезней № 1

Лекарственная терапия метаболического синдрома (МС) направлена на снижение усвоения жиров и углеводов, активацию метаболизма и повышение инсулинорецепторной чувствительности тканей, восстановление адекватных пищевых поведенческих реакций и улучшение функции жизненно важных систем организма.

Показаниями к назначению медикаментозной терапии являются:

Индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$

ИМТ $>27 \text{ кг/м}^2$ в сочетании с абдоминальным ожирением и/или наследственной предрасположенностью к сахарному диабету (СД) 2 типа, сердечно-сосудистым заболеваниям и/или факторами риска и/или сопутствующими заболеваниями (дислипидемией, гиперинсулинемией, СД 2 типа, артериальной гипертензией и т.д.).

Из множества средств, рекламируемых сегодня для редукции массы тела, официально разрешены для использования в клинической практике лишь те, эффективность и безопасность которых подтверждена многоцентровыми исследованиями (доказательность класса А):

I. Снижающие потребление пищи (средства центрального действия)²

¹ Цель настоящей публикации – обратить внимание на перечень средств, разрешенных для лечения МС (абдоминально-висцерального ожирения с инсулинорезистентностью, метаболическими и висцеральными нарушениями).

² Помимо обозначенного действия у них, как и у препаратов других групп, отмечена способность повышать чувствительность инсулиновых рецепторов

а) Серотонинергические:
Сибутрамин («Меридиа³», «Редуктин³»)
Флуоксетин («Прозак³», «Депренон³»)³

б) Катехоламинергические
Сибутрамин («Меридиа³», «Редуктин³»)

II. Увеличивающие расход энергии

а) Средства центрального действия
Сибутрамин («Меридиа³», «Редуктин³»)

III. Уменьшающие всасывание питательных веществ

Орлистат («Ксеникал³»).

Акарбоза («Глюкобай³»)

IV. Нормализующие метаболизм и чувствительность рецепторов

инсулина

Метформин («Сиофор³», «Глюкофаж³», «Багомет³»)

V. Действующие на специфические патогенетические механизмы⁴

Гормон роста

Андрогены

Эстрогены

VI. Препараты синдромно-симптоматического действия⁵

Первая группа лекарственных средств с недавнего времени представлена в основном двумя наиболее эффективными и безопасными препаратами: сибутрамином⁶ и флуоксетином, ингибирующими обратный захват серотонина нейронами гипоталамуса.

Перспективность ингибиторов обратного захвата серотонина определяется такими механизмами, как:

- изменение серотонинергической трансмиссии в мозге и схемы пищевого поведения без вмешательства в другие поведенческие реакции;
- уменьшение мотивации к еде в различных стрессовых ситуациях;
- снижение субъединичного порога голода и скорости приема пищи;
- увеличение опосредованной серотином степени насыщения;
- увеличение вызванного приемом пищи термогенеза;
- уменьшение высвобождения глюкокортикоидов (ГКС);
- активация окисления липидов и углеводов, приводящая к снижению количества висцерального жира на 28%;

³ Используется лишь при центральных нарушениях пищевого поведения (неврогенная булимия)

⁴ Используется лишь при наличии специальных показаний при (вторичном) симптоматическом ожирении. К группе относятся препараты для лечения атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии, СД 2 типа и др., перечень которых определяется соответствующими протоколами (следует использовать лишь метаболически инертные препараты)

⁵ К этой группе относятся препараты для лечения атерогенной дислипидемии и ИБС, артериальной гипертензии, СД 2 типа и др. Перечень этих средств определяется соответствующими протоколами (следует использовать лишь метаболически инертные препараты)

⁶ Сибутрамин ингибирует обратный захват серотонина избирательно, воздействуя лишь на центры пищевого поведения, и не оказывает антидепрессивного эффекта. Перечень возможных побочных эффектов сибутрамина (как и других упоминающихся в статье препаратов), предостережения и противопоказания к их применению содержатся в руководствах по МС, в справочнике лекарственных средств «Видаль» и в листках-вкладышах.

увеличение чувствительности к инсулину рецепторов вентролатерального гипоталамуса.

Во второй группе (средств, увеличивающих расход энергии) сибутрамин (Меридиа[®], Редуктин[®]) остался единственным, обеспечивающим эффект за счет слабого катехоламинергического действия, т.к. использовавшаяся до недавнего времени комбинация «кофеин/эфедрин» признана не только рискованной, но и жизнеопасной.

Вопрос о назначении таких термогенных симпатомиметиков, как тиреоидные препараты (трийодтиронин, L-тироксин), может быть решён положительно в основном при наличии клинико-лабораторных признаков гипопункции щитовидной железы, причем с обязательным участием эндокринолога.

Третья группа средств представлена двумя препаратами периферического действия: *орлистатом* (Xenical[®]), блокирующим панкреатическую липазу и, благодаря этому, уменьшающим усвоение пищевого жира, и *акарбозой* («Глюкобай[®]») – ингибитором кишечных гликозидаз, уменьшающим усвоение пищевых углеводов.⁷

Из **четвертой группы** наибольшее распространение в клинической практике получил относящийся к бигуанидам препарат метформин («Сиофор[®]», «Глюкофаж[®]», «Багомет[®]»), относящийся к средствам комплексной терапии метаболических нарушений у тучных, способным активнее других восстанавливать инсулинрецепторную чувствительность тканей, а поэтому особенно показанным при наличии СД II типа.

Под влиянием метформина:

на 30-37% снижается синтез глюкозы из аланина, пирувата, лактата, глутамата и глицерола в гепатоцитах;

на 12% снижается интестинальная абсорбция глюкозы при одновременном повышении на 30-60% местной её утилизации (в 1,7 раза выше, чем в мышцах);

на 20-45% снижается сахар крови после приема пищи;

на 20-30% возрастает поглощение глюкозы с образованием гликогена в мышцах и окисление глюкозы в мышечной и жировой тканях до CO₂;

на 25% увеличивается окисление лактата;

замедляется кишечное всасывание липидов;

на 45% снижается уровень циркулирующих триглицеридов при одновременном снижении холестерина на 10%;

на 28% снижается уровень ЛПНП и более чем на 28% повышается уровень ЛПВП;

на 17% снижается уровень НЭЖК;

достоверно снижает агрегационную способность тромбоцитов, (β-тромбоблобулина, тромбосана и VIII фактора свертывания крови, более чем

⁷ Метаболическая и органопротективная эффективность препаратов этой группы приближается к таковой у препаратов второй и четвертой групп, что и определило включение в 2002 году «Ксеникала[®]» в число средств, рекомендуемых для лечения больных СД 2 типа

вдвое увеличивая время наступления окклюзии в остром каротидном окклюзионном тесте:

на 5% снижает массу тела (за 4 недели);

способствует снижению АД.

При планировании медикаментозных вмешательств по контролю артериального давления у больных с МС (как и в случаях лекарственной терапии других коморбидных состояний) необходимо учитывать концепцию инсулинорезистентности, т.к. некоторые антигипертензивные препараты могут усиливать резистентность тканей к инсулину, тем самым, ухудшая результативность (качество) терапии. В этой связи при её планировании желательно принимать во внимание существующие сегодня рекомендации:

1. Значительное *повышение уровня холестерина и триглицеридов* в крови, безусловно, требует добавления к немедикаментозным и перечисленным выше средствам и методам лечения гиполипидемической терапии (при холестерине >6.5 ммоль/л - статинов, а при гипертриглицеридемии >4.0 ммоль/л - фибратов);

2. При *гипергликемии* (>6.7 ммоль/л) - сахароснижающих препаратов (в первую очередь – препаратов метформина, являющихся, как было показано выше, «полифункциональным» средством терапии метаболического синдрома):

3. При *ишемической болезни сердца* показаны антиангинальные и кардиометаболические препараты. Из последних заслуживает внимания триметазидин (Предуктал® французской фирмы SERVIER), изменяющий энергетический метаболизм миокарда во время и после ишемии за счет переориентации метаболического пути образования энергии от жирных кислот в сторону глюкозы за счет активизации окислительного декарбоксилирования и гликолиза (восстановление сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием, поддерживающее образование АТФ на постоянном уровне), а также уменьшения β -окисления, что позволяет избежать нежелательного накопления ацетил-КоА и улучшить обмен фосфолипидов в мембране.

4. *Артериальная гипертензия* требует дифференцированного назначения известных антигипертензивных средств. Однако, при назначении последних следует иметь в виду способность нежелательного влияния некоторых из них на жировой, углеводный и пуриновый обмен (например, β -адреноблокаторов, тиазидовых диуретиков). В этом отношении наиболее безопасными (метаболически инертными) из всех известных β -адреноблокаторов считаются метопролол, бисопролол, карведилол и небиволол, а из диуретиков для «плановой терапии» - препараты индапамида («Индапамид-ретрад», «Арифон-ретард»).

Блокаторы кальциевых каналов не влияют ни на уровень инсулина, ни на тканевую чувствительность к нему. Хотя антагонисты кальция и являются слабыми ингибиторами глюкозостимулированной секреции инсулина *in vitro*, изменение толерантности к глюкозе при лечении этими препаратами не характерно.

Альфа-адреноблокаторы могут улучшить тканевую чувствительность к инсулину. Празозин и физиотенз увеличивают инсулинсвязанное содержание глюкозы и снижают ответ на внутривенное введение стандартной дозы глюкозы у гипертоников с избыточной массой тела.

Ингибиторы АПФ в своем большинстве не влияют на чувствительность к инсулину или толерантность к глюкозе, однако содержащий SH-группу каптоприл, как показано в исследовании CAPP, способен увеличивать тканевую чувствительность к инсулину, уменьшать поздний стимулированный глюкозой ответ инсулина у пациентов с эссенциальной гипертонией, т.е. уменьшать у них риск развития сахарного диабета. При наличии последнего и нефропатии, антигипертензивная терапия адекватными (как правило, высокими) дозами каптоприла или лизиноприла приводит к существенному снижению потерь белка. Это позволяет считать ингибиторы АПФ препаратами первого ряда при лечении метаболического синдрома (артериальной гипертензии у тучных с нарушением углеводного обмена).

Как показали исследования последних лет, блокаторы рецепторов ангиотензина-II также являются достаточно эффективными и безопасными при лечении артериальной гипертензии и ХСН у пациентов с МС (в 2006 году они отнесены к препаратам выбора).

Таким образом, лекарственная терапия метаболического синдрома имеет строго определённые рамки доказательной медицины перечень препаратов, назначение которых требует, к тому же, индивидуального подхода и знаний о возможности неблагоприятного влияния отдельных средств синдромной терапии на чувствительность рецепторов к инсулину, лежащую в основе метаболических нарушений и коморбидной патологии.

ПОЛУЧЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 5- АРИЛ-4-АЦИЛ-3- ГИДРОКСИ-1-(2-МОРФОЛИНОЭТИЛ)-2,5-ДИГИДРОПИРРОЛ-2- ОНОВ

Н.В. Дозморова, Н.Н. Касимова, В.Л. Гейн, М.И. Вахрин

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава,
г. Пермь

Ранее в ряду замещенных 3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онов были обнаружены соединения, обладающие антимикробным, антивирусным, ноотропным, анальгетическим, действием и антиагрегантной активностью против тромбоцитов. Кроме того, фрагмент 2,5-дигидропиррол-2-она входит в структуру соединений, проявляющих антидепрессивную активность. Учитывая вышесказанное, представляло интерес ввести в положение 1 2,5-дигидропиррольного цикла морфолиноэтильный остаток и оценить