

О.Н. Ковалева, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

## Гендерные особенности метаболического синдрома

Продолжение. Начало на стр. 55.

свободного тестостерона и СД 2 типа. Дефицит андрогенов к началу исследования составлял 6%, а через 7,0-10,4 года повысился до 12,3%, что сопровождалось нарушениями углеводного обмена. В исследовании представлена роль возрастных гормональных изменений в развитии инсулинорезистентности и СД 2 типа.

Каждый из компонентов МС представляет собой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Очень важно, что комбинация этих факторов оказывает аддитивный или синергический эффект.

Дисфункция адипоцитов, инсулинорезистентность по типу триггерных механизмов запускает каскад гемодинамических, нейрогуморальных, иммуновоспалительных реакций. Эти процессы способствуют развитию АГ, акселерации атеросклероза и атерогенному изменению артерий, служат плацдармом для развития атеросклеротического поражения сосудов различной локализации.

По данным финских ученых, факторы риска МС ассоциируются с ускоренным развитием атеросклероза у людей молодого возраста, при этом обнаружены гендерные отличия влияния МС на проявления субклинического каротидного атеросклероза, ранним маркером которого является толщина комплекса интима-медиа. Наблюдали 1809 молодых взрослых, принявших участие в исследовании Cardiovascular Risk in Young Finns, которые имели данные по толщине комплекса интима-медиа общей сонной артерии, полученные в 2001 и 2007 году. В динамике наблюдения установлено, что окружность талии, ХС ЛПНП и инсулин непосредственно ассоциировались с прогрессированием толщины комплекса интима-медиа в многовариантной модели с учетом возраста, пола. Вместе с тем, по данным R. Kawamoto и соавт. (2007), МС является фактором риска для раннего атеросклеротического поражения сонных артерий у женщин, но не у мужчин.

Эпидемиологический феномен ожирения имеет важное клиническое значение, так как вносит существенный вклад в увеличение частоты заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Представляют интерес данные исследования, опубликованные в 2008 г., в котором целенаправленно анализировали влияние абдоминального ожирения на частоту смертности от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Исследование Nurses Health Study началось в 1976 г. в 11 больших штатах США. В нем приняли участие 121 700 медицинских сестер в возрасте от 35 до 55 лет, которые заполняли почтовые опросники о стиле жизни и состоянии здоровья. Каждые два года обновлялась информация о потенциальных факторах риска (АГ, уровень ХС, физическая активность, употребление алкоголя, наличие менопаузы, гормонозаместительная терапия) и вновь диагностируемых заболеваний сердечно-сосудистой системы, случаях СД и рака. У наблюдаемых женщин был вычислен индекс массы тела (ИМТ) в соответствии с данными, представленными участницами исследования. В 1986 г. женщины измерили и сообщили такие показатели, как окружность талии и бедер. В качестве конечной точки регистрировалась смерть. Эта информация была получена от родственников участниц исследования или национального регистра случаев смерти (National Death Index). Для каждого случая смерти был представлен сертификат и с разрешения родственников — медицинская документация.

Данные Nurses Health Study показали, что более высокие показатели окружности талии и соотношения окружность талии/окружность бедер ассоциировались с более

низким уровнем физической активности, но с большей частотой АГ и гиперхолестеринемии. Для американок с ИМТ в пределах 27-29 кг/м<sup>2</sup> относительный риск развития ИБС повышается в 1,8 раза, а при ИМТ более 29 кг/м<sup>2</sup> в 3 раза выше в сравнении с женщинами с ИМТ менее 21 кг/м<sup>2</sup>.

Прибавление массы тела также повышает риск ИБС независимо от предшествующего ИМТ. Это особенно показательно в верхнем квартиле, в котором масса тела увеличивается более чем на 20 кг.

В этом же исследовании установлено, что риск смерти растет прогрессивно у женщин с ИМТ выше 29 кг/м<sup>2</sup>. Смертность была самой низкой среди женщин, чья масса тела на 15% была меньше средней для женщин аналогичного возраста, или среди тех, чья масса тела была стабильной с молодости. Неблагоприятным прогностическим фактором служит увеличение массы тела в молодом и среднем возрасте, даже если этот показатель соответствует 5-10 кг. У женщин отмечается повышенный риск ИБС, СД 2 типа и АГ по сравнению с лицами, у которых изменение массы тела не превысило 2 кг.

Ассоциация между ожирением и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была подтверждена исследованием с участием 8373 финских женщин в возрасте от 30 до 59 лет на протяжении 15 лет. Это наблюдение обнаружило, что каждое прибавление массы тела на 1 кг повышает риск коронарной смерти на 1-1,5%. Частично эти данные можно объяснить связью между массой тела и уровнем АД. Это эпидемиологическое исследование было продолжено и включило к 2005 г. результаты наблюдений за 47 212 финскими мужчинами и женщинами среднего возраста. Проспективные исследования показали, что сердечно-сосудистая и общая смертность возрастает по мере увеличения частоты избыточной массы тела и ожирения как у мужчин, так и у женщин.

Проспективные эпидемиологические исследования демонстрируют, что ожирение связано с повышенным риском инсульта и у мужчин, и у женщин, причем абдоминальное ожирение имеет более тесную корреляцию, чем периферическое ожирение во всех этнических группах.

В настоящее время ожирение относят к модифицируемым факторам риска инсульта.

В проспективном когортном исследовании с участием 21 414 мужчин с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) относительный риск инсульта в целом соответствовал 1,32, для ишемического инсульта — 1,35, геморрагического — 1,25 в сравнении с мужчинами с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Мужчины с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) имели более высокие относительные риски развития инсульта в сравнении с мужчинами с нормальной массой тела. Каждое повышение ИМТ на одну единицу ассоциировалось с повышением риска ишемического инсульта на 4%, геморрагического — на 6%. Увеличение частоты инсультов у лиц с ожирением может быть объяснено протромботическими и/или провоспалительными состояниями, которые часто сопровождают аккумуляцию жировой ткани.

Тактика лечения больных с МС отражена в международных рекомендациях. Основные принципы тактики ведения таких больных состоят в модификации образа жизни, лечения ожирения, нормализации АД, коррекции дислипидемии, профилактике тромбогеморрагических осложнений. При наличии СД пациентам с МС рекомендуется дополнительное применение антидиабетических препаратов. Проведение первичной и вторичной профилактики требует учета гендерных влияний.

О.П. Вікторів, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» АМН України, м. Київ

## Побічні реакції при медичному застосуванні ліків і підшлункова залоза

Особливості та механізми взаємодії організму людини з лікарськими засобами (ЛЗ) в умовах патології — одне з ключових питань сучасної клінічної фармакології. Незважаючи на суттєвий прогрес у наших уявленнях щодо фундаментальних питань медичної науки, багато з її напрямів до цього часу чекають своїх першовідкривачів. Значною мірою це стосується проблеми виникнення та розвитку несприятливих побічних реакцій (ПР) при медичному застосуванні ліків.



О.П. Вікторів

На жаль, поки що існує аксіома, що не було, немає і не передбачається абсолютно безпечних ЛЗ. За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України, їх кількість постійно збільшується (рис.) Критерій користь/ризик при виборі фармакотерапевтичних заходів є основою сучасної раціональної фармакотерапії. Разом з позитивним фармакодинамічним ефектом кожному ЛЗ притаманна певна негативна дія (очікувана та можлива неочікувана) на різні органи та системи організму, наслідки якої суттєво впливають на якість життя хворого.

Не є винятком існування негативних впливів представників різних фармакологічних груп ліків на підшлункову залозу. Враховуючи роль цього органу в забезпеченні життєдіяльності організму людини, лікар має постійно тримати в центрі уваги цю можливість.

Слід підкреслити, що порушення обміну речовин, яке виникає у зв'язку з безпосереднім впливом інших системних ускладнень, зумовлених інсулінами та іншими гіпоглікемічними засобами на рівень глюкози, особливо у поліморбідних хворих, призводить до патологічного ланцюга серйозних розладів у роботі організму.

Слід зазначити, що можливі безпосередні негативні впливи на функцію підшлункової залози спеціальних ЛЗ для лікування цукрового діабету як 1, так і 2 типу можуть бути причиною інших системних розладів. Вони іноді стають останньою ланкою у хибному колі медикаментозних ускладнень і проявів основного та супутніх захворювань.

ПР, які викликає інсулінотерапія.

- Алергічні реакції, пов'язані переважно з недостатнім очищенням інсуліну від домішок (проінсуліну, соматостатину, глюкагону, панкреатичного поліпептиду) або із застосуванням яловичого чи свинячого

інсуліну, який за складом відрізняється на 3 або 1 амінокислоту від інсуліну людини.

- Ліподистрофія на місці ін'єкцій.
- Гіпоглікемія.
- набряки мозку, легень, підшкірної клітковини, внутрішніх органів.
- Збільшення маси тіла.
- Минуші порушення рефракції ока (виникають на початку інсулінотерапії).

Пероральні протидіабетичні ЛЗ, на жаль, також можуть стати причиною розвитку різних ПР, таких як:

- диспептичні;
- алергічні;
- набряки;
- гіпоглікемія;
- минуша лейкопенія, тромбоцитопенія;
- антабусоподібна дія;
- підвищений ризик смерті від серцево-судинних захворювань (аритмія, гіпертензія);
- холестатична жовтяниця;
- збільшення маси тіла.

Серйозним ускладненням, пов'язаним з функцією підшлункової залози, є розвиток гіперглікемічних станів при проведенні фармакотерапії.

Медикаментозна гіперглікемія може розвинути при тривалій терапії багатьма ЛЗ. Відомий тимчасовий гіперглікемічний ефект при застосуванні морфіну, героїну, ефіру та хлороформу для наркозу, кофеїну та ін. Вважається, що цей феномен пов'язаний зі стимуляцією цими ЛЗ утворення адреналіну, який є контрінсулярним гормоном і мобілізує глікоген у печінці. Відомо, що цукровий діабет може розвинути внаслідок застосування

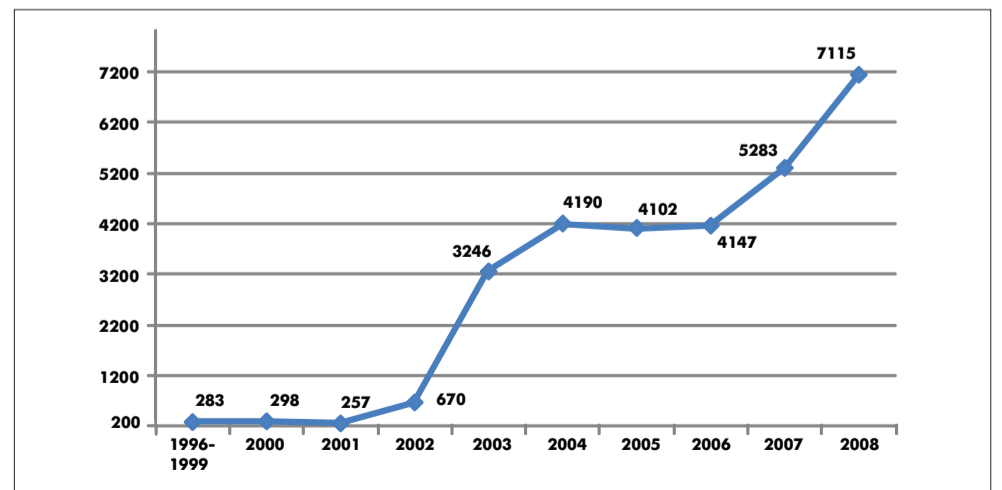


Рис. Динаміка повідомлень про ПР ЛЗ в Україні (1996-2008 рр.)

салуретиків (фуросемід, гіпотіазид, етакринова кислота). Тіазидні діуретики можуть спричинити некетонову діабетичну кому. Патогенез медикаментозного цукрового діабету пов'язаний з блокадою чутливості D-клітин до рівня глюкози в крові. Існує припущення, що салуретики стимулюють коркову речовину наднирників та збільшують секрецію діабетичних глюкокортикоїдів. Цукровий діабет, який спричиняють салуретики, супроводжується слабкістю, відчуттям сухості у ротовій порожнині, а гіперглікемія та глюкозурия помірні; у багатьох хворих симптоматика відсутня.

З практичної точки зору також привертає увагу медикаментозний гіперглюкокортикоїдний (ятрогенний) цукровий діабет. Останній розвивається приблизно в 1% пацієнтів. При ньому зазвичай не розвивається ацидоз і перебіг відбувається

у легшій формі. В цілому він не відрізняється від звичайного цукрового діабету.

Медикаментозні гіпоглікемічні синдроми найчастіше трапляються внаслідок гіпоглікемії, яку викликає інсулін. Зазначені ПР виникають гостро при введенні інсулінів короткої дії, при застосуванні інсулінів пролонгованої дії – поступово і часто спостерігаються вночі. Нічні гіпоглікемії перебігають нетипово, зазвичай їх супроводжують порушення функцій центральної нервової системи, тонічні та клонічні судоми, мікропсія, приголомшення, втрата або посилення сухожильних рефлексів, головний біль, безсоння, страхітні сні, часті позіхання.

Порушення функцій вегетативної нервової системи після введення інсулінів короткої дії характеризуються значним потовиділенням, парестезією пальців, почуттям голоду, зблідненням, серцебиттям,

тремором, гіпотермією, гіперсаливацією та ін. Прогноз при інсуліновій гіпоглікемічній комі сприятливий.

Якщо кома продовжується протягом 3-8 діб, можуть розвинути стійкі ураження психіки: шизофренія, афазія, паркінсонізм, епілепсія, нарколепсія та ін. Механізм цих явищ, вірогідно, пов'язаний з ішемізацією мозкової тканини, набряком, розм'якшенням мозку, некрозом та краплинним крововиливом.

Виходячи з того, що підшлункова залоза має як екскреторну, так і інкреторну функцію, можна виділити побічний вплив ЛП як на всі функції органу, так і на ті, що стосуються лише екскреторної (хронічні панкреатити) або лише інкреторної (цукровий діабет) функції. Ліки, які здатні викликати хронічний панкреатит, у літературі ділять на три групи (A. Mallory, P. Kern): визначені, вірогідні та ймовірні.

ятрогенію (медикаментозну хворобу), то діагностика ПР другого типу можлива лише при включенні інших причинних факторів. Ймовірність впливу ЛЗ за третім варіантом проблематична, але вона може реалізуватися при впливі будь-яких інших екзогенних або ендогенних причин.

Відомі випадки розвитку хронічного панкреатиту на фоні лікування цитостатиками, естрогенами, глюкокортикоїдами, сульфаніламидами, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, тіазидними діуретиками, інгібіторами холінергетичної системи.

Безперервне 6-місячне лікування апоморфіном пацієнтів з хворобою Паркінсона майже у 20% випадків викликало у них хронічний панкреатит з помірними змінами функції підшлункової залози.

Зазначені ускладнення фармакотерапії найчастіше виникають при тривалому призначенні глюкокортикоїдів (до 28,5%).

Таблиця 1. Препарати, які мають негативний вплив на екскреторну функцію підшлункової залози

Назва препарату	% ускладнень, їх характер	Доза препарату	Через який час виникають ускладнення
<b>Перша група препаратів</b>			
Азатиоприн	5,3	50-150 мг/добу	13-27 діб
Естрогени	викликають гіпертригліцеридемію та гіперліпопротеїнемію		
Вальпроєва кислота*	гострий панкреатит	10-85 мг/добу	2 доби – 4,5 року
Індапін	субклінічний панкреатит	150 мг/добу	40 діб
6-меркаптопурин	4-5	75-125 мг/добу	8-32 доби
Метилдофа		500-750 мг/добу	1-7 діб
Сульфаніламида*		1-4 г/добу	5 діб - 2 тижні
Тетрацикліни*	у вагітних – 17% при введенні в вену в III триместрі вагітності; у плода – 58%		
Фуросемід		40-100 мг/добу	3-5 тижнів
Хлортіазид* Гідрохлортіазид*	10		2 тижні – 5 років
<b>Друга група препаратів</b>			
АКТГ (синтетичні)	18-40, хронічний панкреатит з інтерстиціальним фіброзом та атрофією паренхіми		
L-аспарагіназа*	до 25%, панкреатити – токсичні від 2 до 10 діб (у середньому 7%) та геморагічні		
Вінкрисин	панкреатити		
Доксорубіцин	панкреатити		
Кортикостероїди*	панкреатити, для яких не виявлено інших причин, часто виникають у дітей, для яких панкреатити є рідкісними. Моделюють панкреатити у тварин. Особливо часто ускладнення при поєднанні з алкоголем чи захворюваннями жовчовивідних шляхів	8-200 мг	Виникнення на 2 добу, пік 5-8-ма доба
Метотрексат	панкреатити		
Метронідазол	панкреатити		
Морфін	хронічний панкреатит у зв'язку з пониженням секреції та спазмом сфінктера Одді		
Нітрофурантоїн	панкреатити		
Парацетамол	панкреатити		
Прокаїнамід	панкреатити		
Фторурацил	панкреатити		
Циклофосфамід	панкреатити		
Цисплатин	панкреатити		
Хлорталідон	панкреатити, не підтвержені тест-дозою		
<b>Третя група препаратів</b>			
Адреноблокатори	можуть сприяти виникненню або загостренню панкреатитів	частіше впливають при передозуванні	має визначення або тривалість застосування, або комбінація з препаратами, які посилюють їх дію
Амфетаміни			
Варфарин			
Гістамін			
Діазоксид			
Ібупрофен			
Індометацин			
Карбамазепін			
Колхіцин			
Ліпідні розчини			
Мефенамова кислота			
Опіати			
Парацетамол			
Рифампіцин			
Силіцилати			
Фенолфталейн			
Холестирамін			

\* Відомі випадки летальних наслідків.

Таблиця 2. Лікарські препарати, що мають вплив на ендокринну функцію підшлункової залози

Назва препарату	Характер впливу
Аспарагіназа	У токсичних дозах зменшує секрецію інсуліну
Діазоксид, тіазидові діуретики	Активізують інсуліназу, викликають недостатність секреції інсуліну як наслідок гострого панкреатиту, пряма токсична дія на бета-клітини острівців підшлункової залози
Дифенін	Пригнічує секрецію інсуліну
Етакринова кислота, фуросемід	Прямий вплив на бета-клітини, зниження секреції інсуліну у відповідь на гіпокаліємію
Ізоніазид	Знижує секрецію інсуліну в токсичних дозах
Інгібітори MAO	Посилення секреції інсуліну та зменшення глікогеногенезу в печінці. Викликають гіпоглікемію
Карбутерол	4 мг/добу понижуює секрецію інсуліну
Кортикостероїди*	Власна гіперглікемічна активність при тривалому вживанні, пошкодження клітин підшлункової залози, підвищення активності інсулінази, посилення глюконеогенезу, інгібіція активності гексокінази печінки
Оральні контрацептиви, естрогени	Хімічний діабет може залежати від здатності естрогенів підвищувати рівень кортизолу в плазмі, далі механізм ушкоджень як кортикостероїдами
Саліцилати	У токсичних дозах пригнічують секрецію інсуліну
Солі літію	Швидке прогресування цукрового діабету неясного генезу
Соматостатин	У токсичних дозах знижує секрецію інсуліну
Циклофосфамід	Знижує секрецію інсуліну
Циметидин	Зниження продукції інсуліну внаслідок блокади H <sub>2</sub> -рецепторів острівців Лангерганса

\* Відомі випадки летальних наслідків.

• Визначений зв'язок уражень підшлункової залози відмічають при лікуванні азатиоприном, хлортіазидом, фуросемідом, 6-меркаптопурином, метилдофою, естрогенами, сульфаніламидами, суліндаком, тетрациклінами, вальпроєвою кислотою.

• Вірогідний зв'язок пов'язують з призначенням аспарагінази, вінкрисину, метотрексату, мітоміцину С, циклофосфаміду, хлорталідону, цисплатину, цитобазину, глюкокортикостероїдів і комбінацій цих ЛЗ.

• Ймовірний зв'язок припускається при медичному застосуванні амоксапіну, амфетаміну, бета-адреноблокаторів, гістаміну, індометацину, ібупрофену, ліпідних розчинів, мефенамової кислоти, опіатів, парацетамолу, рифампіцину, саліцилатів, варфарину.

Таким чином, до першої групи відносять ті ліки, які мають доведений зв'язок між їх застосуванням та ускладненням, для яких відомі механізми їх побічної дії та тест-доза яких викликає позитивну реакцію.

До другої групи відносять ті ліки, зв'язок прийому котрих з виникненням панкреатиту ймовірний: не виявлені інші причини розвитку панкреатиту, вони можуть моделювати таку патологію у тварин.

До третьої групи належать такі препарати, доказів зв'язку прийому котрих з панкреатитом не досить або вони суперечать один одному, або це ускладнення може бути наслідком передозування препаратів.

Якщо у першому випадку можливий розвиток медикаментозного панкреатиту, перебіг якого відповідає уявленням про

Припускається, що порушення гормональної регуляції впливає на в'язкість панкреатичного секрету, сприяє закупорці дрібних каналців, застою секрету, його кристалізації з наступною активацією ферментних систем цього органа. Певну роль у цьому процесі відіграють гіперліпідемія та підвищення внутрішньосудинного згортання крові у підшлунковій залозі.

Трапляються поодинокі повідомлення про пошкодження підшлункової залози у вигляді гострих панкреатитів (триметоприма, надолола) через фармакотерапевтичні заходи – до 5% усіх ПР.

Застосування 6-меркаптопурину в 72% випадків, крім симптомів панкреатиту та неспецифічного виразкового коліту, супроводжується алергічними реакціями, пригніченням кісткового мозку, інфекційними ускладненнями та ін.

Перелік препаратів, що мають негативний вплив на екскреторну функцію підшлункової залози, наведений у таблиці 1.

Крім того, існують препарати, для яких доведений вплив на β-клітини підшлункової залози, у зв'язку з чим спостерігається порушення секреції інсуліну. Можливо також, що ці препарати мають здатність до підвищеного вивільнення ендогенних катехоламінів з наступним посиленням глюконеогенезу в печінці та пониженням утилізації глюкози в клітинах (табл. 2).

Наведені дані свідчать про необхідність постійного ретельного контролю за призначенням ЛЗ, виходячи з необхідності здійснення максимально безпечного їх застосування, передбачаючи можливі негативні наслідки, пов'язані з їх ПР.