

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

9
2014

эндокринология №1

Тема номера: гендерные аспекты эндокринологии

Роль половых гормонов в развитии хронической урогенитальной боли у женщин

Патогенетическое лечение атрофических диабетических вульвовагинитов

Эндокринные нарушения как причина бесплодия

Климактерические расстройства при сахарном диабете: альтернативные пути коррекции

Клинические исследования

Влияние литрамина IQP G-002AS на уменьшение массы тела у больных с ожирением

Медицинский форум

Современные стратегии ведения пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



Общественная организация
«Российская ассоциация
эндокринологов»



ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России



ИТЭ



II Всероссийский конгресс ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ с участием стран СНГ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ДЕНЬ БОРЬБЫ С ОЖИРЕНИЕМ –

ежегодное мероприятие
для специалистов
и пациентов, состоится
25 мая 2014 года
в рамках Конгресса.

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

25–28 мая 2014
г. Москва

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Здание Российской
академии наук
Москва,
Ленинский пр-т, 32А

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА

ФГБУ «Эндокринологический
научный центр»
Минздрава России, научно-
организационный отдел:
тел.: (499) 129-01-24,
тел./факс: (499) 126-33-06,
org@endocrincentr.ru,
post@endocrincentr.ru
www.endocrincentr.ru

НАУЧНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике.
3. Эндокринология будущего – превентивная, предсказательная, персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений.
7. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема.
8. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний.
9. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы.
10. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии.
11. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии.
12. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
13. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии.
14. Актуальные проблемы эндокринной хирургии.
15. Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного профессионального обучения в эндокринологии.

ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПОСЕТИТЬ
ЭТОТ ПРЕСТИЖНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ!

Эффективная фармакотерапия. 9/2014. Эндокринология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Эндокринология»:

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления

«Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМЕРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА,

Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИННИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (pharmprojekt@yandex.ru)

Редактор А. ЗИМЕНКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.efbj.ru.

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).**



Содержание

Тема номера: гендерные аспекты эндокринологии

И.А. ТЮЗИКОВ

Эндокринологические аспекты патогенеза и фармакотерапии синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин 4

О.Р. ГРИГОРЯН, Е.Н. АНДРЕЕВА

Применение Экофемина в лечении атрофических вульвовагинитов у женщин с нарушениями углеводного обмена в период пери- и постменопаузы 18

О.Р. ГРИГОРЯН

Альтернативные методы терапии в климактерии у женщин с нарушениями углеводного обмена 26

Р.А. МАНУШАРОВА

Бесплодный брак 34

Терапия ожирения

Б. ГРУБЕ, П.В. ЧОНГ, К.Ц. ЛАУ, Х.Д. ОРЦЕХОВСКИ

Комплекс из натуральных волокон снижает вес при избыточной массе тела и ожирении: двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование 40

Сахарный диабет

Е.В. ДОСКИНА

Современная комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа, или Борьба с «неподдающимся пациентом» 50

Медицинский форум

I Международная научно-практическая конференция

Содружества Независимых Государств «Эндокринология в современном мире»

Межгосударственное взаимодействие врачей –

единое медицинское пространство 58

Мастер-класс по клиническому разбору больных

сахарным диабетом 2 типа 66

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Contents

Issue subject: Gender-associated endocrinologic issues

- I.A. TYUZIKOV
Endocrinological aspects of pathogenesis and pharmacotherapy of chronic noninfectious urogenital pain syndrome in women 4
- O.R. GRIGORYAN, Ye.N. ANDREYEVA
Ecofemin in the treatment of atrophic vulvovaginitis in peri- and postmenopausal women with carbohydrate metabolism disorder 18
- O.R. GRIGORYAN
Alternative methods of management of climacteric symptoms in women with carbohydrate metabolism disorder 26
- R.A. MANUSHAROVA
Infertile couple 34

Treatment of obesity

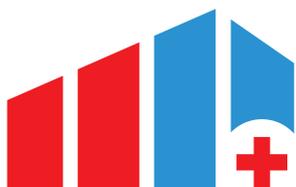
- B. GRUBE, P.W. CHONG, K.Zh. LAU, H.D. ORZECZOWSKI
A natural fiber complex reduces body weight in the overweight and obese: a double-blind, randomized, placebo-controlled study 40

Diabetes mellitus

- Ye.V. DOSKINA
Modern combination therapy of diabetes, or Control of non-compliant patient 50

Medical forum

- I International Research-to-Practice Conference of Commonwealth of Independent States Endocrinologists 'Endocrinology in the Modern World'*
- Interstate physician interaction: a global medical space 58
- Type 2 diabetes mellitus case conference: a master class 66



ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА
29–30 МАЯ 2014 г.

И III СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ
ПО РАЗВИТИЮ НЕПРЕРЫВНОГО
МЕДИЦИНСКОГО
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ



Департамент здравоохранения
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ

при участии



Всемирная организация
здравоохранения

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Руководители федеральных
и региональных органов управле-
ния здравоохранением

Главные врачи и заместители
главных врачей медицинских ор-
ганизаций

Руководители территориальных
фондов обязательного медицин-
ского страхования и страховых
медицинских организаций

Руководители компаний – произво-
дителей лекарственных средств,
медицинских изделий и оборудо-
вания

Руководители медицинских про-
фессиональных и пациентских
объединений

ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Технологии эффективного управления
медицинской организацией. Инновации
в организации медицинской помощи в
первичном звене

Оптимизация структуры коечного фон-
да и повышение эффективности рабо-
ты стационаров

Оценка эффективности деятельности
медицинских организаций и труда ме-
дицинского персонала

Непрерывное медицинское образова-
ние – основа качества и безопасности
медицинской деятельности. Реализа-
ция пилотного проекта Минздрава РФ

Тарифная политика в здравоохране-
нии. Перевод медицинских работников
на эффективный контракт

Безопасность пациентов и стандарты
аккредитации в медицинских органи-
зациях

Практический опыт внедрения между-
народных стандартов аккредитации
Управление качеством медицинской
деятельности в новых условиях

Переход на оплату стационарной по-
мощи по клинко-статистическим
группам



Место проведения:
МИВЦ «Инфопространство»
Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4

Прием тезисов и регистрация
участников на сайте конференции:
www.rosmedobr.ru



Российская академия
естествознания,
Москва

Клиника «Гармония»,
Ярославль

Эндокринологические аспекты патогенеза и фармакотерапии синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин

И.А. Тюзиков

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

В обзорной статье на основе литературных данных и собственного клинического опыта автор рассматривает один из самых сложных и спорных, а потому до конца не решенных в клинической практике вопросов, связанных с ролью половых гормонов в патофизиологии болевой рецепции и перцепции у женщин с различными вариантами синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли. В контексте данной проблемы традиционное разделение половых гормонов на мужские и женские уже не может считаться адекватным, так как многочисленные научные данные, полученные в ходе большого количества клинико-экспериментальных исследований, свидетельствуют о том, что у женщин все три вида половых гормонов (эстрогены, гестагены и андрогены) принимают самое активное участие в восприятии и модуляции боли. В статье освещены некоторые клинико-патогенетические эндокринологические аспекты синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин, который является не только одним из наиболее частых полиэтиологических синдромов в клинической практике, но и остается самым сложным для комплексной диагностики и фармакотерапии как для урологов, так и для гинекологов. Анализ состояния проблемы позволяет сделать вывод о том, что при диагностике причин хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин клиницистам следует уделять внимание не только локальным (местным) процессам в непосредственной близости к данной анатомической области, но и системным (общим) факторам патогенеза, которые реализуются, в частности, через обмен и эффекты половых стероидов (эстрогенов, гестагенов, андрогенов). Синдром хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин представляет собой междисциплинарную проблему, в том числе и с эндокринологическими этиологическими механизмами. Именно поэтому при диагностике данного заболевания в урогинекологической практике следует чаще проводить гормональный скрининг, а в схемы современной полимодальной фармакотерапии при наличии показаний активно включать необходимые виды препаратов половых гормонов, обладающих антидепрессивными, нейропротективными и анальгетическими эффектами.

Ключевые слова: гендерность боли, хроническая боль, эстрогены, гестагены, андрогены



Введение

В настоящее время хроническая боль по масштабам своего распространения приобретает характер новой мировой пандемии, а в клинической практике неуклонно растет количество пациентов со стойким синдромом хронической боли, резистентным к современным противоболевым препаратам [1–5]. Именно поэтому боль уже не принято рассматривать как одну из самых частых, но при этом очень простую жалобу, с которой пациенты обращаются к врачам самых разных специальностей. Согласно результатам эпидемиологических исследований, общая распространенность болевых синдромов во врачебной медицинской практике составляет 11–40% [6–8]. Боль сопровождает около 70–90% заболеваний человека; в 45–68% случаев она является хронической и длительной [7, 9]. По данным широкомасштабного исследования Pain in Europe, в котором участвовало 46 000 человек из 16 стран, каждый пятый взрослый европеец страдает от хронической боли [10]. В среднем продолжительность хронической боли составляет 7 лет, а каждый пятый больной испытывает хроническую боль в течение 20 лет и более [10]. Распространенность хронических болевых синдромов в России (по данным Российской ассоциации по изучению боли) варьирует от 13,8% до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек [11]. Более 40% людей, страдающих хронической болью, указывают на то, что боль серьезно снижает качество их жизни [11]. С течением времени кардинально меняется клинический портрет пациента с хронической болью: человек начинает быстрее стареть и со временем выглядит старше своих лет (изменения биологического портрета), наблюдается взаимное психосоматическое отягощение с развитием новых заболеваний и патологических состояний (изменения соматического портрета) и, наконец, человек, постоянно жалующийся на боль, со временем остается один на один со своей проблемой в полной изо-

ляции, так как окружающим постоянные жалобы не нравятся, люди предпочитают решать свои, а не чужие проблемы. Этот момент знаменует начало изменений психосоциального портрета человека с выходом в катастрофизацию боли и порой в длительную депрессию и суицидальное поведение [12]. Обычные явления при хронической боли – страх, связанный с болью, и озбоченность тем, как избежать вредного воздействия, что усугубляет симптомы заболевания и нередко становится дополнительной причиной соматически индуцированной депрессии, замыкающей «порочный круг» патогенеза большинства хронических болевых синдромов [13]. Высокий уровень тревожности способствует повышению интенсивности боли, и в исследованиях последних лет доказана четкая связь между степенью выраженности соматоформного болевого синдрома и депрессией [14]. Депрессия часто предшествует формированию хронического болевого синдрома либо развивается в процессе хронизации боли и является важным фактором, способствующим снижению качества жизни пациентов. По мнению А. Okifuji и соавт. (2000), прогнозировать, разовьется ли связанная с болью депрессия, позволяет оценка пациентами влияния боли на их жизнь, а также оценка собственной способности контролировать боль и свою жизнь: те пациенты, которые считали, что могут продолжать функционировать и контролировать свою боль, не были подвержены депрессии [15].

Таким образом, хроническая боль – это не просто патофизиологический феномен запредельного и длительного болевого раздражения, это междисциплинарная клиническая проблема как у мужчин, так и у женщин, имеющая настолько глубокие общебиологические, медицинские и психосоциальные последствия для конкретного индивидуума и социума в целом, что игнорировать их сегодня в рамках междисциплинарной медицины уже нельзя [13].

Боль: определение, классификация, механизмы

Болью называют неприятное сенсорное ощущение или эмоциональное переживание, которому сопутствует существующее или потенциальное повреждение тканей либо нечто, описываемое понятиями подобного повреждения (Международная ассоциация по изучению боли, 1994) [16]. Боль – это почти универсальное проявление какого-либо повреждения или поражения органа или ткани, которое имеет жизненно важное защитное значение, сформировавшееся в ходе эволюции. Острая боль практически всегда ассоциирована с внезапно возникшей внешней или внутренней проблемой, требующей мобилизации организма для своего спасения. Хроническая боль, в отличие от острой, нередко приобретает характер самостоятельного страдания или патологии, требуя порой длительного и сложного лечения [17].

Боль – сложная реакция, имеющая физиологические, сенсорные, эмоциональные, познавательные и поведенческие компоненты. Восприятие индивидуумом интенсивности боли определяется взаимодействием физических, психологических, культурных и духовных факторов. Несмотря на то что управление болью является самым важным моментом в любом лечении, боль и страдание – достаточно близкие, но не идентичные понятия.

Существует несколько классификаций боли в зависимости от ее главного механизма или особенностей этиологии и клинического течения. Патогенетическая классификация болевых синдромов основана на выделении главного механизма формирования боли. Существует три основных вида болевых синдромов [18]:

✓ *Ноцицептивная (соматогенная)* боль возникает в связи с прямым действием вредного раздражителя на кожу или ткани организма как результат раздражения болевых рецепторов. Это ключевой механизм защиты ор-

Эндокринология



ганизма при повреждении или воспалении, поэтому ноцицептивную боль еще называют воспалительной. При повреждении кожи боль чаще всего острая, при повреждении сухожилий или костей – тупая, ноющая, при повреждении внутренних органов боль плохо локализована, глубокая, сжимающая, схваткообразная. При этом появляются зоны отраженной поверхностной и мышечной боли (зоны гипералгезии Захарьина – Геда) как в непосредственной близости от пораженного органа, так и вдали от него (иррадиирующая боль).

✓ **Нейропатическая (неврогенная)** боль исходит из места поражения центральной или периферической нервной системы. Она может сохраняться и после действия раздражителя. Нейропатическая боль плохо локализована, сопровождается различными нарушениями чувствительности (гиперпатия – ощущение тягостной и непереносимой боли, болевая анестезия – ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности, парестезия – ощущения покалывания или ползания мурашек и т.д.). Наиболее характерные примеры – боли при ос-

теохондрозе, таламические боли, моно- и полиневриты.

✓ **Психогенная боль** возникает в отсутствие органической патологии – эмоциональные боли, сенестопатические боли, боли как бред или галлюцинации, боли при истерии, ипохондрии, депрессии и т.д. Чаще всего психогенная боль хроническая. Вопрос о ее первичности продолжает дискутироваться. К психогенной боли примыкает так называемое соматоформное болевое расстройство – тяжелая изнуряющая боль без какой-либо известной соматической причины длительностью не менее 6 месяцев. Эта боль не соответствует анатомии органа или нервных структур, поражение которых могло бы быть причиной болевого синдрома.

В соответствии с временными параметрами боль может быть интерпретирована как острая или хроническая. Острая боль – это новая, недавно и внезапно возникшая, как правило, весьма интенсивная по выраженности. Такая боль чаще связана с определенным нарушением (поражением, повреждением органа или ткани) и после его устранения обычно исчезает. Хроническая боль – это боль, которая продол-

жается сверх нормального периода заживления – несколько недель или месяцев (точные временные рамки пока не установлены). Это, как правило, невыраженная, тупая боль в течение не менее 6 месяцев подряд [18].

Синдром хронической урогенитальной боли: медико-социальные аспекты и последствия

В урологической и урогинекологической практике наиболее актуальным клиническим вариантом хронического болевого синдрома, сегодня очень часто оказывающимся резистентным к стандартной терапии, является синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – болевые ощущения в проекции таза длительностью не менее 3–6 месяцев подряд [19] (табл. 1).

Парадоксально, но и в XXI веке хроническая боль в области малого таза у женщин, сопровождающаяся различными нарушениями мочеиспускания – симптомами нижних мочевых путей (СНМП), традиционно ассоциируется врачами-урологами исключительно с хронической рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей (ИНМП). Независимо от результатов бактериологичес-

Таблица 1. Классификация синдрома хронической тазовой боли*

Тип	Пораженный орган, который обуславливает болевой синдром
Урологический	Синдром болезненного мочевого пузыря. Цистит
	Синдром болезненной уретры. Уретрит
	Синдром болезненной простаты. Простатит
	Синдром болезненной мошонки. Орхит/эпидидимит. Поствазэктомический болевой синдром
	Синдром болезненного полового члена. Болезнь Пейрони
Гинекологический	Тазовая боль при эндометриозе
	Синдром вагинальной боли
	Синдром вульварной боли. Вестибулярный болевой синдром. Клиторальный болевой синдром. Циклический болевой синдром. Дисменорея
Гастроинтестинальный	Раздраженный кишечник. Проктит. Анальные трещины. Геморрой
Неврологический	Синдром пудендальной боли. Поражения позвоночника. Невропатия полового нерва
Мышечный	Мышцы тазового дна. Абдоминальные мышцы. Мышцы позвоночника. Копчик
Сексологический	Диспареуния. Тазовая боль с сексуальной дисфункцией
Психологический	Любой тазовый орган

* Адаптировано по [19].



ких исследований мочи всем подряд выставляется один и тот же клинический диагноз: «Хронический рецидивирующий цистит», как следствие, подавляющее большинство женщин в России с болевыми СНМП получают по несколько курсов антибактериальной терапии разными группами препаратов без какого-либо клинического эффекта. Болевой синдром сохраняется даже при идеальных анализах мочи, и женщина из пациентки уролога переходит в разряд пациенток гинеколога. В нашей практической урологии сложилась по меньшей мере странная ситуация: при нормальных анализах мочи урологи отказываются лечить пациентку, убеждая ее в необходимости обследоваться в связи с хронической болью в тазу у гинеколога или невролога. В крайнем случае уролог выставит другой, самый «любимый», диагноз неинфекционного поражения мочевого пузыря – ГАМП (гиперактивный мочевой пузырь), пациентке будут назначены стандартные в этой ситуации М-холинолитики на неопределенный срок с таким же непредсказуемым конечным результатом, как и в случае с «хроническим циститом». Если у пациентки нет СНМП, но имеется длительная боль в области органов малого таза, такие женщины в большинстве случаев стремятся получить адекватную помощь у гинеколога. Не секрет, что иногда и гинекологи не могут разобраться в клинической ситуации. В случае когда боль связана с выявляемой при объективной диагностике патологией матки или придатков и проявляется специфическими гинекологическими симптомами (выделения из влагалища, дисменорея, объемное образование малого таза, пролапс гениталий и т.д.), причина боли будет скорее всего установлена, а значит, есть все шансы избавить пациентку от хронической боли. Но если таких гинекологических находок не выявлено, гинекологи часто пасуют перед неизвестностью патогенеза хронического болевого синдрома, рекомендуя па-

циентке посещение невролога или даже психиатра, которые *a priori* не знают анатомии и физиологии органов малого таза и не имеют представления о современных методах диагностики и лечения гинекологических заболеваний. Идет симптоматическая борьба с болью, которая при длительной персистенции приводит пациентку к мысли о наличии у нее неизлечимого заболевания, поскольку никто не может ей помочь справиться с болью. Так развивается катастрофизация боли, закономерно ведущая к тяжелой депрессии вплоть до суицидальных мыслей и попыток [20–23]. Таким образом, проблема хронической урогенитальной боли у женщин, как и у мужчин, сегодня не имеет своего окончательного патогенетического решения. Например, на практике нередко бывает, что антибиотики уже вызвали эрадикацию уропатогена из мочевого пузыря, анализы мочи стерильные, но женщина по-прежнему испытывает боль или дискомфорт в области уретры или мочевого пузыря на фоне уменьшения выраженности СНМП (как дневных в виде поллакиирии, так и ночных в виде никтурии). Урологи старой школы называли это состояние цисталгией, или гинекологическим неврозом мочевого пузыря [24]. Напомним, что этот термин предложил в 1928 г. G. Marion, а заболевание впервые описал еще в 1875 г. K. Winckel. J. Mombaerts (1949) дал следующее определение цисталгии: болезненное состояние мочевого пузыря с чистой мочой, при котором доминируют частые и повелительные позывы к мочеиспусканию [24]. Термин «цисталгия» был давно признан неверным, так как не отражает суть характерных для данной патологии патоморфологических изменений в мочевом пузыре и уретре, а также клинические симптомы заболевания. Современные исследования доказали ключевую роль дисбаланса половых стероидов в патогенезе этого своеобразного симптомокомплекса «цистита без воспаления», что послужило пово-

дом для появления нового термина «менопаузальный цистит» [25]. И это название не совсем верное, так как в большинстве случаев в мочевом пузыре нет истинного инфекционного воспаления (цистита в его классическом понимании). По нашему мнению, для обозначения неинфекционного аналога инфекционного цистита у женщин в менопаузе правильнее использовать термин «дисгормональная цистопатия», или «менопаузальный цистоз». Споры вокруг терминологии продолжаются уже довольно долго. Сегодня для обозначения длительной боли (более 3 месяцев подряд) в области тазовых органов у женщин, не связанной с инфекцией, воспалением, травмой или опухолями, используют устроивший на данный момент всех экспертов термин «синдром хронической тазовой (уретральной/мочепузырной) боли», по аналогии с таким же термином у мужчин [19]. Однако данный терминологический консенсус диктует кардинальное изменение лечебно-диагностической тактики. Поясним: если следовать стандартным рекомендациям, в настоящее время эффективных фармакотерапевтических патогенетических опций для управления этим синдромом не существует, так как неинфекционный и неопухольный синдром хронической урогенитальной боли – диагноз «исключения» [13, 19]. К сожалению, игра терминов не только не решила эту проблему в принципе, а даже существенно ее усложнила. Предлагаемый современный подход к хронической урогенитальной боли суживает клиническое мышление уролога и гинеколога до воспалительно-инфекционных и опухолевых ее причин, что никак не способствует изучению этими специалистами более широких системных причин, играющих ключевую роль в болевой рецепции и перцепции как у мужчин, так и у женщин. Речь идет о гендерной концепции современного патогенеза хронической боли (гендерной неврологии), основанной на том, что кар-

эндокринология



динальное отличие между полами состоит в характерном для каждого пола качественном и количественном наборе половых гормонов (стероидов), представленных у мужчин и женщин эстрогенами, гестагенами и андрогенами. Именно вид и уровень половых гормонов определяют гендерные аспекты восприятия и переносимости боли.

Гендерные аспекты патофизиологии хронической боли

В последние годы в неврологии сложилось новое направление, которое изучает гендерные аспекты хронической боли, – гендерная неврология, основанная на понимании роли половых гормонов в патогенезе любой боли у представителей обоих полов, включая, безусловно, и хроническую боль [26, 27]. Известно, что одни клинические формы хронических болевых синдромов характерны преимущественно для женщин, а другие встречаются в основном у мужчин (табл. 2) [28].

Такое клиническое различие во многом обусловлено физиологическими и патофизиологическими реакциями на боль у мужчин и женщин [29–31]. По сравнению с мужчинами женщины, как правило, имеют более низкий порог восприятия боли и, согласно гендерному стереотипу ожидания боли, чаще, чем мужчины, стремятся сообщить о ней врачу [32–35]. Но при этом в клинической практике нередко наблюдается парадокс: врачи, по данным ряда исследований, выписывают женщинам меньше обезболивающих средств, чем мужчинам, что связано с большей терпимостью боли женщинами [36, 37]. Женщины испытывают большую клиническую боль, переносят большее страдание, связанное с болью, и показывают более высокую чувствительность к экспериментальной боли по сравнению с мужчинами [38]. Пожилые люди, согласно одним данным, более чувствительны к экспериментальной боли, чем пациенты молодого возраста [39]. По другим же дан-

ным, болевая чувствительность с возрастом уменьшается [40]. В восприятии боли существенное значение имеют также расово-этнические характеристики пациентов [41, 42].

Как установили С.С. Palmeira и соавт. (2011), пол – важный фактор опыта болезненной модуляции, который отличается у мужчин и женщин, так же как и ответ на некоторые классы анальгетиков [43]. Экспериментальные данные доказывают, что у женщин имеется не только более низкий порог боли, чем у мужчин, но и более низкий порог перцепции к другим неболевым стимулам (высокая температура, холод, давление и электрическое возбуждение). Гендерные различия в восприятии боли могут быть связаны с гиперактивной чувствительностью к боли, свойственной женщинам, а также с гипоактивностью системы запрета боли у них. Патогенез гендерных различий болевого опыта, по мнению большинства исследователей, является многофакторным: психосоциологические факторы, катастрофизация боли, более свойственная женщинам, половые гормоны как регуляторы боли и природные анальгетики и т.д. [43]. По мнению многих исследователей, в основе гендерных различий рецепции и перцепции хронической боли, наблюдаемых у представителей разных полов, и реализации гендерной окраски болевой реакции лежит разный вид и уровень половых гормонов у мужчин и женщин, и в последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что половые стероиды у обоих полов участвуют в механизмах болевой рецепции и перцепции как на центральном, так и на периферическом уровнях [17, 19, 44].

Роль половых гормонов в физиологии и патофизиологии боли

Половые гормоны начинают оказывать регулирующее влияние на созревание и формирование всех структур центральной и пе-

Таблица 2. Гендерные особенности хронических болевых синдромов*

Хронические болевые синдромы, характерные преимущественно для женщин	Хронические болевые синдромы, характерные преимущественно для мужчин
<ul style="list-style-type: none"> ■ Мигрень ■ Головная боль напряжения ■ Невралгия V нерва ■ Хроническая пароксизмальная гемикрания ■ Фибромиалгия ■ Постпункционная боль ■ <i>Hemicrania continua</i> ■ Цервикогенная боль ■ Комплексный регионарный болевой синдром ■ Синдром верхнечелюстного сустава ■ Невралгия затылочного нерва ■ Атипичная одонтоалгия ■ Глоссодиния ■ Каротидиния ■ Синдром грушевидной мышцы ■ Синдром карпального канала ■ Болезнь Рейно ■ Синдром раздраженного кишечника ■ Добавочное ребро ■ Холецистит ■ Хроническая венозная недостаточность ■ Рефлюкс-эзофагит ■ Интерстициальный цистит ■ Ревматоидный артрит ■ Психогенные боли 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Кластерная (пучковая) головная боль ■ Височный артериит ■ Посттравматическая боль ■ Постгерпетическая невралгия ■ Синдром Редера ■ Опухоль Панкоста ■ Облитерирующий тромбангиит ■ Брахиальная плексопатия ■ Язва двенадцатиперстной кишки ■ Абдоминальная мигрень ■ Синдром кожной ветви <i>n. femoralis</i> ■ Карцинома кишечника ■ Анкилозирующий спондилит ■ Эритромелалгия

* Адаптировано по [28].



риферической нервной системы у плода еще на стадии эмбриогенеза [45]. В дальнейшем по мере созревания нервной ткани, особенно после периода пубертата, у представителей обоих полов формируются свойственные им гендерные механизмы восприятия боли и ее психоэмоциональной и психофизиологической окраски, которые во многом определяются соотношением уровня трех половых гормонов (эстрогенов, гестагенов, андрогенов) у конкретного индивидуума с учетом его половой, возрастной и иной характеристики [46, 47].

Половые стероиды у взрослых регулируют обмен мозговых нейротрансмиттеров: при этом эстрадиол и прогестерон усиливают кортико-кортикальные и субкортико-кортикальные функциональные связи, в то время как тестостерон может ослаблять субкортико-кортикальные связи, но усиливать функциональные связи между субкортикальными зонами мозга [48, 49].

Так как вариантов индивидуальной гормональной характеристики конкретного человека очень много, гормональные соотношения даже у представителей одного пола могут быть различными. Именно поэтому не все женщины имеют низкий порог болевой чувствительности, как и есть мужчины, не способные выдержать боль, которую удовлетворительно переносят большинство представителей сильного пола. Согласно имеющимся данным, не только вид половых гормонов, но и их уровень и соотношение играют важную роль в индивидуальном восприятии боли конкретным мужчиной или женщиной [46, 47, 50].

Эстрогены и хроническая боль у женщин

Рецепторы к эстрогенам типов альфа- (альфа-ЭР) и бета- (бета-ЭР) являются основными внутриклеточными механизмами реализации физиологических эффектов эстрогенов у женщин во всех органах и тканях,

Таблица 3. Локализация эстрогеновых рецепторов (ЭР) в организме человека*

Орган	альфа-ЭР	бета-ЭР
Матка	+	+(строма)
Яичники	+(текальная ткань)	+(гранулезная ткань)
Влагалище	+	+
Плацента	+	-
Сердце	+	+
Сосуды	+	+
Костная ткань	+	+
Мозг	+(аркуатные и вентромедиальные ядра гипоталамуса и др.)	+(нейроны супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса; ЦНС эмбрионов и др.)
Молочные железы	+	+
Жировая ткань	+	+
Кожа	+	+
Печень	+	-
Легкие	-	+
Мышцы	-	+
Кишечник	-	+
Мочевой пузырь	-	+
Предстательная железа	+	+
Яички	+	+

ЦНС – центральная нервная система.

* Адаптировано по [52, 53].

включая, безусловно, самые эстрогенозависимые структуры женского организма – мочеполовую и репродуктивную системы [51, 52, 53] (табл. 3).

В настоящее время из различных биологических жидкостей человека выделено более 30 эстрогенов, из них основными являются три: эстрон (Е), 17-бета-эстрадиол (Е2) и эстриол (Е3). Эстрадиол и некоторое количество эстрогена синтезируются в яичниках; в основном эстрон и эстриол образуются преимущественно в печени из эстрадиола, а также в других тканях из андрогенов (главным образом из андростендиона). В зависимости от фазы менструального цикла интенсивность образования эстрогенов в женском организме претерпевает значительные колебания. В фолликулярной (начальной) фазе они образуются в фолликулах яичников, после овуляции – в лютеиновой

(или секреторной) фазе – в меньших количествах в гранулярных клетках желтого тела [54].

Урогенитальный тракт имеет единое эмбриональное происхождение и рецепторы с высокой чувствительностью ко всем стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону, андрогенам). У женщин слизистые оболочки, мышцы и сосуды влагалища, уретры, треугольника Лието и дна мочевого пузыря наряду с прогестероновыми и андрогенными рецепторами содержат специфические рецепторы, чувствительные к эстрогенам [55, 56]. Рецепторы к эстрогенам расположены также в нижней трети мочеточников, детрузоре, сосудистых сплетениях уретры, уретелии, матке, мышцах и эпителии влагалища (базальный, парабазальный слой), сосудах, мышцах тазового дна и связочном аппарате малого таза. Установлено, что возрастные изменения у женщин



закljučаются в снижении митотической активности эпителия влагалища и уретры, эластичности детрузора и образовании трабекул, атрофии слизистых оболочек. Этим обусловлено появление расстройств мочеполювой сферы при возрастном снижении выработки женских половых гормонов [56]. Дефицит эстрогенов у женщин сопровождается нарушением кровоснабжения мочевого пузыря и уретры, а также резким снижением барьерной функции уретерия, который у женщин является эстрогено- и гестагенозависимым процессом [57]. Бактериальная обсемененность мочевого пузыря служит только предпосылкой к воспалению, реализация же его происходит при нарушении структуры и функции мочевого пузыря. Считается, что контроль эпителиальной проницаемости в мочевом пузыре происходит благодаря уникальному строению эпителия, который представляет собой ионную помпу, так как в нем имеются специальные соединения между клетками. В то же время известно, что изнутри уретерий покрыт тонким защитным слоем протеогликанов или гликозаминогликанов (ГАГ), с помощью которого может создаваться и поддерживаться барьер между стенкой мочевого пузыря и мочой, так называемый барьер «кровь – моча». Поверхностные протеогликаны или муцин выполняют в мочевом пузыре различные защитные функции, включая антиадгезивную, и регулируют трансэпителиальное движение растворов. Переходные клетки наружной поверхности ГАГ-слоя способны предотвращать адгезию бактерий, кристаллов, протеинов и ионов. В защитной системе слизистой оболочки мочевого пузыря важная роль отводится гликопротеину, который покрывает слизистую мочевого пузыря, тем самым защищая подлежащие ткани мочевого пузыря от воздействия мочи как агрессивного химического фактора, и выполняет антисептическую функцию. Гликокаликс вырабатывается переходным эпителием. Обволакивая микроор-

ганизмы, попавшие в мочевой пузырь, он элиминирует их. Образование мукополисахаридного слоя (муцина) у женщин является в основном гормонально зависимым процессом, где эстрогены влияют на его синтез, а прогестерон – на выделение его эпителиальными клетками [25, 57]. Рецепторы к эстрогенам типов альфа- (альфа-ЭР) и бета- (бета-ЭР) обширно представлены также и в ткани головного мозга [58–60]. Наличие плотной сети эстрогеновых рецепторов в церебральной коре, лимбической системе, гипоталамусе и других образованиях мозга (околоводопроводное серое вещество, моноаминергические ядра и тригеминальное ядро ствола) предопределяет регулирующее влияние эстрогенов на геномные, внутриклеточные сигнальные и другие процессы нейропластичности [61, 62]. Известны стимулирующие эффекты эстрогенов на формирование факторов роста (нейротрофинов), прежде всего мозгового нейротрофического фактора BDNF. В экспериментальных работах показано, что и прогестерон, и эстрогены могут индуцировать корковую гипервозбудимость посредством активации таких мозговых нейротрансмиттеров, как глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [61]. Эстрадиол увеличивает активность N-метил-D-аспартат (NMDA)-глутаматных рецепторов, а также снижает синтез ГАМК, вызывая эффект, обратный эффектам прогестерона. Кроме того, эстрадиол оказывает влияние на тригемино-васкулярную систему [62]. Снижение уровня эстрадиола в позднюю лютеиновую фазу цикла приводит к значительному увеличению экспрессии нейропептида Y, модулирующего как проведение болевых импульсов, так и тонус сосудов. Резкое изменение активности нейропептида Y, связанное с падением уровня эстрогена, может запустить приступ мигрени [62]. Однако высокие уровни эстрогенов коррелируют с более высокой болевой толерантностью. Так, введение эстрадиола и прогестеро-

на крысам женского пола после овариэктомии демонстрирует достоверное увеличение болевых порогов в ответ на электрическую стимуляцию [63]. Эстрадиол оказывает модулирующее влияние на нейрональную возбудимость, меняя пластические свойства терминалей аксонов и рецепторов [61]. Эстрогены обладают также способностью активировать глутаматергическую трансмиссию посредством аллостерической стимуляции NMDA-рецепторов и снижать нейроингибиторное влияние ГАМК путем подавления активности глутамат-декарбоксилазы [61]. Известны также множественные эффекты влияния эстрогена в пределах серотонинергической системы: активирующее влияние на синтез серотонина и ингибирующее – на его энзиматический метаболизм [61]. Эстрогенозаместительная терапия у женщин в менопаузе с синдромом хронической тазовой боли сопровождается позитивными общими (стабилизация настроения, купирование приливов, ликвидация вазомоторных нарушений, улучшение общего самочувствия) и локальными (улучшение трофики слизистой половых органов, ликвидация зуда и сухости влагалища, субъективное уменьшение выраженности хронической урогенитальной боли) клиническими эффектами, что соответствует многочисленным литературным данным [64, 65]. Однако полностью ликвидировать хроническую боль и улучшить симптомы нарушения мочеиспускания (прежде всего никтурию) монотерапия препаратами эстрогенов у менопаузальных женщин не может, что связано с участием в патогенезе этих нарушений не только эстрогенов, но и других половых стероидов [66, 67].

Гестагены и хроническая боль у женщин

Прогестерон обычно рассматривают как основной женский репродуктивный гормон вследствие его ключевой роли в индукции и поддержании беременности.



Менее известен факт, что прогестерон и его активный метаболит аллопрегнанолон являются одновременно и мужскими гормонами, поскольку синтезируются в надпочечниках обоих полов [68]. Кроме того, они синтезируются в нервной системе, где широко представлены рецепторы к прогестерону, а потому обладают очень высокой тропностью к нервной ткани и дополнительно к сосудам у представителей обоих полов [69]. Прогестерон и аллопрегнанолон – одни из основных мозговых нейротрансмиттеров, участвующих в центральных механизмах восприятия боли, синтез которых зависит от уровня мужских и женских половых гормонов [70]. Поэтому они получили еще одно название – нейростероиды. Термин «нейростероиды» был введен в науку Е.Е. Vaulieu в 1981 г., впервые описавшим синтез половых стероидов в ткани мозга из плазменных периферических стероидов в результате активации нейронов и других типов клеток [71]. Прогестерон как раз и является типичным нейростероидом, синтезируемым как в глии, так и в нейронах центральной нервной системы [72]. В настоящее время хорошо изучены мозговые эффекты прогестерона, которые заключаются во влиянии на метаболизм шванновских клеток и миелина, процессы запоминания, нейроустойчивости, функцию глиального аппарата головного мозга, противовоспалительный эффект, улучшение нейрогенеза, профилактический эффект в отношении болезни Альцгеймера [73].

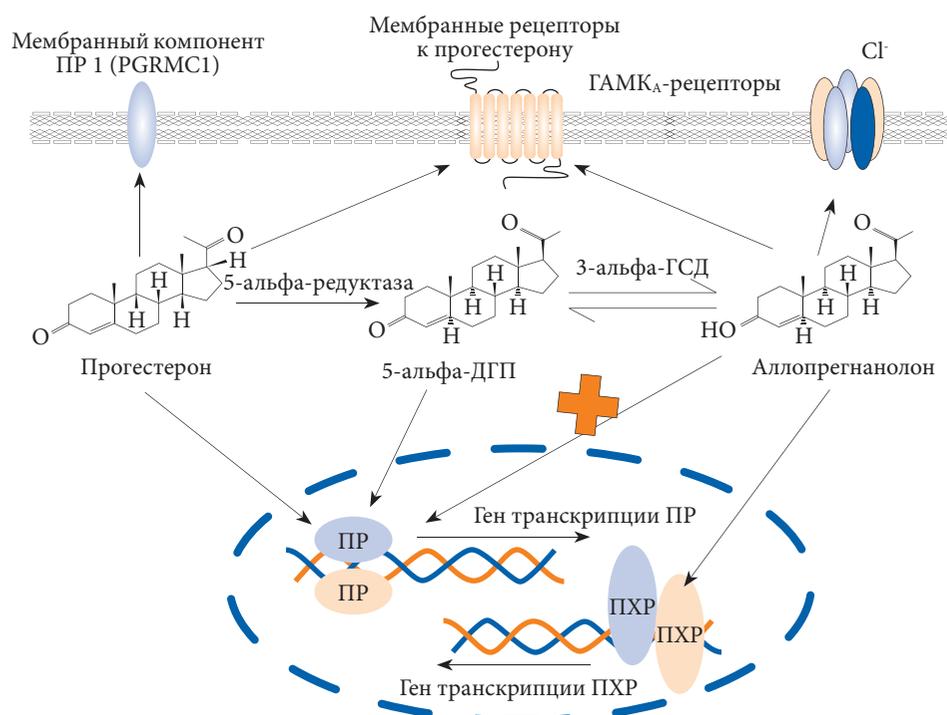
Прогестерон и аллопрегнанолон активно участвуют в процессах адаптации, обеспечивая стрессоустойчивость, а наблюдаемое увеличение синтеза прогестерона в ткани головного мозга, выявленное в экспериментальных исследованиях, рассматривается как ответная реакция нервных клеток на любое повреждение (рис. 1) [74, 75].

Назначение прогестерона способствует в эксперименте более быстрому восстановлению по-

врежденных структур мозга, а добавление к нему препаратов витамина D усиливает позитивное влияние на процессы мозговой репарации после травматического повреждения [76]. В настоящее время уже известны защитные и трофические эффекты прогестерона в нервной ткани, которые позволяют сегодня рассматривать данный гормон в качестве мощного нейропротектора и донатора-предшественника миелина нервных окончаний [68].

Назначение пероральных препаратов для заместительной гормональной терапии, содержащих эстрадиол и дидрогестерон, у большинства женщин с полирезистентным до этого синдромом хронической неинфекционной и неопухоловой уретральной боли (так называемым уретральным синдромом) уже через 3–4 недели после начала приема вызывало достоверное и существенное

снижение выраженности боли, что совпадало с одновременным уменьшением тревожности и стрессированности у них. При дальнейшем продолжении терапии комбинированными препаратами эффект от них усиливался, и большинство женщин через 3–9 месяцев лечения избавлялись от хронической тазовой боли, мучавшей их годами. При этом до назначения комбинированных эстроген-гестагенных препаратов эти пациентки безрезультатно лечились у урологов (повторные курсы антибиотиков, венотоники, антидепрессанты, местные формы эстрадиола в виде крема или свечей). Из своего клинического опыта мы сделали два важных вывода. Во-первых, эстрогенотерапия как монотерапия менопаузальных урогенитальных нарушений при всех ее известных позитивных эффектах не позволяет эффективно модулировать бо-



3-альфа-ГСД – 3-альфа-гидроксистероид-дегидрогеназа; 5-альфа-ДГП – 5-альфа-дигидропрогестерон, PR – прогестероновый рецептор, PXR – прегнан-Х-рецептор.

Рис. 1. Возможные механизмы нейропротективного и анальгезирующего эффекта прогестерона при повреждении нервной ткани*

* Адаптировано по [74, 75].



левую рецепцию у таких женщин. Этого можно достичь только при добавлении к лечению гестагена. Во-вторых, при добавлении к эстрогенам гестагена очень важно, чтобы гестаген не оказывал негативного влияния на андрогенный статус женщины (не угнетал у нее синтез тестостерона или, по крайней мере, обладал нейтральным эффектом в отношении женских андрогенов). Это крайне важно, так как андрогены – мощнейшие природные анальгетики и антидепрессанты [13, 77].

Андрогены и хроническая боль у женщин

Андрогены традиционно относятся к половым гормонам, определяющим основной гормональный фон у мужчин [78–80]. Однако у женщин андрогены не менее важные гормоны, чем эстрогены и прогестерон, и для них в организме женщины есть несколько потенциальных физиологических мишеней:

- сексуальная функция (либидо, сексуальные нарушения);
- когнитивная функция (снижение памяти, способности концентрироваться и удерживать внимание, нарушения сна, скрытая или явная депрессия, снижение самооценки);
- настроение (раздражительность, повышенная конфликтность, чувство беспокойства, страха, головные боли, головокружение);
- минеральная плотность костной ткани;
- сердечно-сосудистые нарушения;
- строение тела;
- сила и функция мышечной системы [64, 65, 81].

Имеющиеся литературные данные последних лет позволяют предположить, что эндогенный тестостерон у женщин играет важную роль в патофизиологических механизмах хронической боли, многие из которых продолжают активно изучаться (рис. 2) [82–88].

Так, современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) приводят у женщин к резкому снижению уровней эндогенного эстрадиола и прогестерона и в зависимости от состава препарата оказывают разнонаправленное влияние на андрогенный статус женщины [82]. Исследования у женщин, принимающих КОК и, соответственно, имеющих низкие уровни эстрогенов и гестагенов в крови, показали, что активность ростральной вентромедиальной зоны коры головного мозга, оцененная по функциональной магнитно-резонансной томографии и участвующая в центральных механизмах ингибирования боли, оказалась достоверно выше у тех из них, которые имели более высокий уровень эндогенного тестостерона [82]. Был сделан вывод: в условиях низкого уровня эстрогенов именно тестостерон может рассматриваться как ключевой фактор модуляции болевой чувствительности у женщин посредством нисходящего ингибирования указанной зоны мозга, что клинически проявляется большей устойчивостью женщин с более высоким тестостероном к температурным стимулам по сравнению с теми, у кого уровень тестостерона ниже [82].

По данным экспериментальных исследований, в ростральной вентромедиальной зоне коры головного мозга, которая является одной из важнейших боль-ингибирующих зон мозга, выявлена экспрессия рецепторов как к эстрогенам, так и к андрогенам, причем у животных обоих полов, что может объяснить анальгетические эффекты андрогенов у женщин, независимо от уровня женских половых гормонов у них [83]. Хроническая боль сопровождается резким повышением уровня кортизола и, соответственно, снижением уровня тестостерона, что способно приводить к модуляции болевого ответа на внешние стимулы [84]. Такая реакция на стресс характерна как для мужчин, так и для женщин. Экспрессия рецепторов к эстрогенам, андрогенам и прогестерону

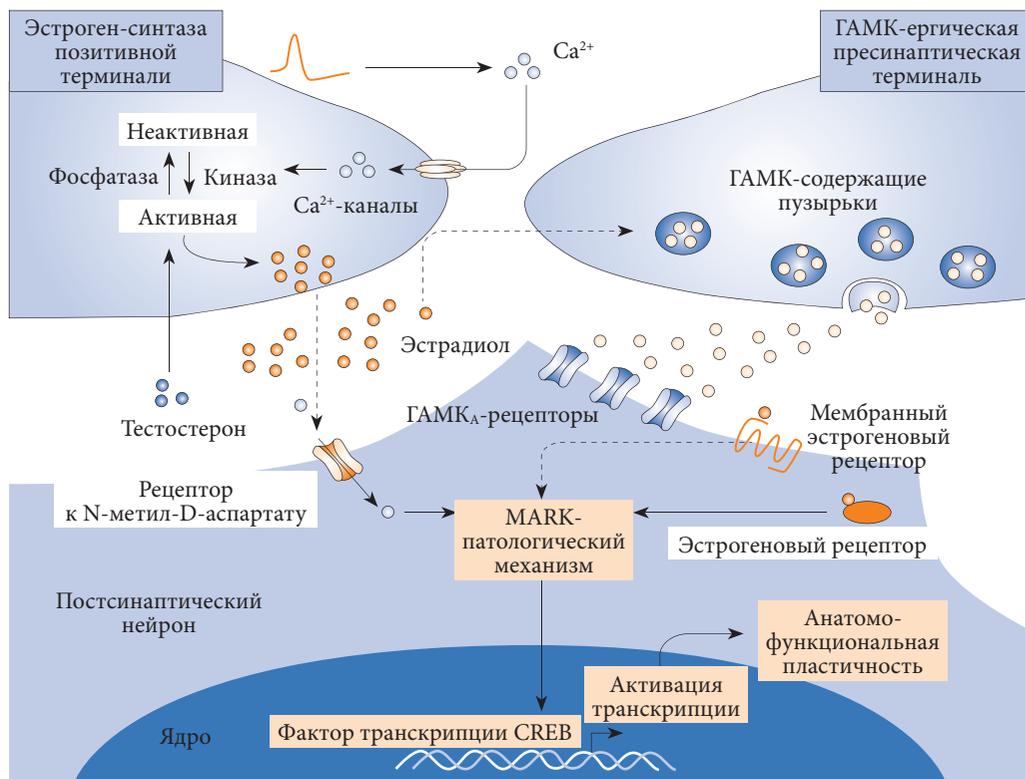


Рис. 2. Возможный механизм участия тестостерона в болевой рецепции у женщин*

* Адаптировано по [83–89].



широко представлена в женском уrogenитальном тракте [85, 86]. При этом функционирование этих периферических структур, ответственных за непосредственное восприятие различных стимулов, во многом зависит от активности половых гормонов. Известно, что в механизмах электрохимической трансформации боли в клетках и тканях принимают участие такие субстанции, как оксид азота (NO), фактор роста нервов (ФРН, или NGF), опиоиды, гамма-аминомасляная кислота и т.д., адекватный синтез которых в организме невозможен без достаточного уровня эндогенных андрогенов как у мужчин, так и у женщин [87, 88].

Несмотря на отсутствие общепризнанных всеми научными сообществами регламентирующих документов по андрогенному дефициту у женщин, Международное общество по менопаузе (International Menopause Society – IMS) в 2011 г. в своих рекомендациях указывает на возможность развития у женщины в менопаузе не только дефицита эстрогенов, но и андрогенов, описывает возможные мишени для терапии тестостероном у женщин, а последний Кокрановский систематический обзор (2010) содержит данные доказательной медицины о целесообразности и безопасности краткосрочной терапии трансдермальными андрогенами у пери- и постменопаузальных женщин [65, 81].

Собственный клинический опыт лечения женщин с хронической уrogenитальной болью и нарушениями мочеиспускания в постменопаузе позволяет автору сделать осторожный вывод о том, что в персистенции этих клинических симптомов возрастного гормонального дефицита у женщин дефицит андрогенов может играть

важную, но недооцениваемую практическими врачами роль. Клинические наблюдения подсказывают: если у женщины в менопаузе имеется плохо поддающийся стандартной полимодальной терапии синдром хронической тазовой, мочепузырной или уретральной боли, а признаки воспаления, инфекции, опухоли или эндометриоза отсутствуют, это можно рассматривать как возможный маркер дефицита андрогенов, от уровня которых во многом зависит порог восприятия болевых стимулов. Такой женщине нужно определить в крови не только уровень эстрадиола, но и прогестерона и общего тестостерона, поскольку именно эти два гормона, находясь в «функциональной связке», обеспечивают высокий уровень восприятия и терпимости боли у женщин [89]. К сожалению, на практике такие женщины осаждают кабинеты различных специалистов, которые, не находя никакого органического субстрата для уrogenитальной боли, списывают ее в разряд «психогенной боли» и готовы направить таких «надеждливых» пациенток к психиатру. Можно утверждать, что здоровая женщина не должна испытывать никакой хронической боли, если у нее нет нарушений половых гормонов, принимающих самое активное участие в механизмах болевой рецепции и перцепции.

Заключение

Таким образом, исследования, проведенные в последние годы, наглядно демонстрируют активные и разнонаправленные взаимодействия между всеми тремя видами половых гормонов (эстрогены, гестагены, андрогены) у мужчин и женщин в механизмах болевой рецепции и перцепции, что в целом предопределяет известные в настоящее

время гендерные особенности хронических болевых синдромов. Сегодня эти находки ставят перед клиницистами очень интересный практический вопрос: можно ли, управляя уровнем тех или иных половых гормонов, добиться уменьшения или полной ликвидации хронической боли, в частности у женщин? Как показывает проведенный обзор литературы и наш собственный клинический опыт, такой подход вполне возможен и патогенетически целесообразен в подавляющем большинстве случаев, так как половые гормоны активно участвуют в периферических и центральных механизмах восприятия, проведения, осознания и модуляции боли. Безусловно, нужно еще много времени для того, чтобы получить дополнительные подтверждения или опровержения тем данным, которые приведены в статье. Но жить хочется сегодня, и жить хочется качественно, причем независимо от возраста, и если личный опыт врача показывает его клиническую правоту, то почему бы не поделиться своими соображениями с пациенткой, объяснив ей подозреваемые механизмы боли и предлагаемые в этой связи фармакотерапевтические возможности. Если пациентка правильно информирована знающим врачом, которому она доверяет, можно считать, что лечение уже началось. Мы не вправе отбирать у наших пациентов право на качественную жизнь без боли и депрессии, мотивируя только тем, что не все способы помочь им досконально изучены современной наукой. Не надо забывать: личный практический опыт думающего врача, придерживающегося принципа «Не навреди!», порой творит такие чудеса, что доказательная медицина не в состоянии их объяснить. ☺

Литература

1. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А.М. Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 372 с.
2. Голубев В.Л. Боль – междисциплинарная проблема // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. Специальный выпуск «Болевой синдром». С. 3–7.
3. Данилов А.Б. Диагностика и лечение головной боли: руководство для врачей общей практики и других специальностей. М., 2011.

Эндокринология



4. Karoly P. Person variables in therapeutic change and development // Improving the long-term effects of psychotherapy / ed. by P. Karoly, J.J. Steffen. New York: Gardner Press, 1980. P. 195–261.
5. Turk D.C. Customizing treatment for chronic pain patients: who, what, and why // Clin. J. Pain. 1990. Vol. 6. № 4. P. 255–270.
6. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
7. Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // Pain. 2001. Vol. 92. № 1–2. P. 195–200.
8. Mäntyselkä P., Kumpusalo E., Ahonen R. et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care // Pain. 2001. Vol. 89. № 2–3. P. 175–180.
9. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
10. Fricher J. Pain in Europe report. 2006 // www.painineurope.com.
11. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давидов М.Л. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. 2008. № 3. С. 23–28.
12. Vlaeyen J.W., Kole-Snijders A.M., Boeren R.G., van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance // Pain. 1995. Vol. 62. № 3. P. 363–372.
13. Тюзиков И.А. Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической боли в андрологической практике // Российский журнал боли. 2012. № 3–4. С. 39–45.
14. Freidl M., Piralic-Spitzl S., Grohe N., Aigner M. Association between fear of stigma, depressive and anxiety symptoms in patients with somatoform pain disorder // Psychiatr. Prax. 2012. Vol. 39. № 6. P. 263–266.
15. Okifuji A., Turk D.C., Sherman J.J. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 212–219.
16. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle, Wash: IASP Press, 1994.
17. Bader P., De Meerleer G., Echte D. Pain management. EAU, 2013. 86 p.
18. Woolf C.J.; American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 140. № 6. P. 441–451.
19. Engeler D., Baranowsky A.P., Elneil S. et al. Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome. EAU, 2013. 132 p.
20. Козырев В.Н., Смулевич А.Б., Сергеев И.И. и др. Диагностика суицидального поведения и профилактика суицидальных попыток в общесоматической практике: методические рекомендации № 35. М., 2004. 30 с.
21. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия: пер. с англ. М.: Медицина, 1994. Т. 2. 1830 с.
22. Gilbert J.W., Wheeler G.R., Storey B.B. et al. Suicidality in chronic noncancer pain patients // Int. J. Neurosci. 2009. Vol. 119. № 10. P. 1968–1979.
23. Tang N.K., Crane C. Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links // Psychol. Med. 2006. Vol. 36. № 5. P. 575–586.
24. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986. 456 с.
25. Суфияров А.Д. Менопаузальный цистит. Цисталгия (Клинические лекции. Практические рекомендации) // Актуальные проблемы консервативной урологии / под ред. Р.Х. Галева. Казань: Меддок, 2007. 128 с.
26. Wenof M., Perry C. Chronic pelvic pain: a patient education booklet. Birmingham, Ala: International Pelvic Pain Society, 1999.
27. Defrin R., Shramm L., Eli I. Gender role expectations of pain is associated with pain tolerance limit but not with pain threshold // Pain. 2009. Vol. 145. № 1–2. P. 230–236.
28. Wandner L.D., Heft M.W., Lok B.C. et al. The impact of patients' gender, race, and age on health care professionals' pain management decisions: An online survey using virtual human technology // Int. J. Nurs. Stud. 2013. pii: S0020-7489(13)00272-1.
29. Mogil J.S. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon // Nat. Rev. Neurosci. 2012. Vol. 13. № 12. P. 859–866.
30. Jaunin-Stalder N., Mazzocato C. Are there differences between men and women with pain? // Rev. Med. Suisse. 2012. Vol. 8. № 348. P. 1470–1473.
31. Bartley E.J., Fillingim R.B. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings // Br. J. Anaesth. 2013. Vol. 111. № 1. P. 52–58.
32. Fillingim R.B., King C.D., Ribeiro-Dasilva M.C. et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings // J. Pain. 2009. Vol. 10. № 5. P. 447–485.
33. Riley J.L. 3rd, Robinson M.E., Wise E.A. et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis // Pain. 1998. Vol. 74. № 2–3. P. 181–187.
34. Robinson M.E., Dannecker E.A., George S.Z. et al. Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: a novel psychophysical study of patients with chronic low back pain // J. Pain. 2005. Vol. 6. № 7. P. 463–470.
35. Wise E.A., Price D.D., Myers C.D. et al. Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception // Pain. 2002. Vol. 96. № 3. P. 335–342.
36. Cleeland C.S., Gonin R., Hatfield A.K. et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. № 9. P. 592–596.
37. Vallerand A.H., Polomano R.C. The relationship of gender to pain // Pain Manag. Nurs. 2000. Vol. 1. № 3. Suppl. 1. Pt. 2. P. 8–15.
38. Paller C.J., Campbell C.M., Edwards R.R., Dobs A.S. Sex-based differences in pain perception and treatment // Pain Med. 2009. Vol. 10. № 2. P. 289–299.
39. Lautenbacher S., Kunz M., Strate P. et al. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain // Pain. 2005. Vol. 115. № 3. P. 410–418.



40. Rittger H., Rieber J., Breithardt O.A. et al. Influence of age on pain perception in acute myocardial ischemia: a possible cause for delayed treatment in elderly patients // *Int. J. Cardiol.* 2011. Vol. 149. № 1. P. 63–67.
41. Wandner L.D., Scipio C.D., Hirsh A.T. et al. The perception of pain in others: how gender, race, and age influence pain expectations // *J. Pain.* 2012. Vol. 13. № 3. P. 220–227.
42. Green C.R., Anderson K.O., Baker T.A. et al. The unequal burden of pain: confronting racial and ethnic disparities in pain // *Pain Med.* 2003. Vol. 4. № 3. P. 277–294.
43. Palmeira C.C., Ashmawi H.A., Posso Ide P. Sex and pain perception and analgesia // *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2011. Vol. 61. № 6. P. 814–828.
44. Silberzahn-Jandt G. Differences in pain perception of women and men. Mini skirt and muscle shirt // *Pflege Z.* 2011. Vol. 64. № 10. P. 584–586.
45. Mogil J.S., Bailey A.L. Sex and gender differences in pain and analgesia // *Prog. Brain Res.* 2010. Vol. 186. P. 141–157.
46. Rhudy J.L., Williams A.E. Gender differences in pain: do emotions play a role? // *Gend. Med.* 2005. Vol. 2. № 4. P. 208–226.
47. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception // *Gend. Med.* 2005. Vol. 2. № 3. P. 137–145.
48. Peper J.S., van den Heuvel M.P., Mandl R.C. et al. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies // *Psychoneuroendocrinology.* 2011. Vol. 36. № 8. P. 1101–1113.
49. Vincent K., Tracey I. Sex hormones and pain: the evidence from functional imaging // *Curr. Pain Headache Rep.* 2010. Vol. 14. № 5. P. 396–403.
50. Cataldo G., Bernal S.Y., Rozengurtel S. et al. Neonatal and adult gonadal hormone manipulations enhance morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in female rats // *Int. J. Neurosci.* 2010. Vol. 120. № 4. P. 265–272.
51. Гинекологические нарушения. Дифференциальная диагностика и терапия / под ред. К. Дж. Пауэрстейн. Пер. с англ. М.: Медицина, 1985. 592 с.
52. Frasier J., Barnett D.H., Danes J.M. et al. Response-specific and ligand dose-dependent modulation of estrogen receptor (ER) alpha activity by ERbeta in the uterus // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144. № 7. P. 3159–3166.
53. Weihua Z., Andersson S., Cheng G. et al. Update on estrogen signaling // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 546. № 1. P. 17–24.
54. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Киев: Здоровья, 2003. 303 с.
55. Балан В.Е. Вагинальная атрофия в климактерии // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2009. № 3. С. 44–47.
56. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2010. № 1. С. 21–35.
57. Анетов С.С., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе? // *Лечащий врач.* 2013. № 11. С. 46–50.
58. McEwen B.S., Akama K.T., Spencer-Segal J.L. et al. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms // *Behav. Neurosci.* 2012. Vol. 126. № 1. P. 4–16.
59. Li S.F., Zhou W., Xing Y. Progress on the role of estrogen receptors in pain modulation // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2010. Vol. 41. № 2. P. 121–124.
60. Li H.J., Li Z., Ma B. Estrogen receptor beta and pain // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2010. Vol. 41. № 4. P. 303–306.
61. Табеева Г.П. Менструальная мигрень // *Российский медицинский журнал.* 2008. Т. 16. № 4. С. 195–199.
62. Bereiter D.A., Okamoto K. Neurobiology of estrogen status in deep craniofacial pain // *Int. Rev. Neurobiol.* 2011. Vol. 97. P. 251–284.
63. Hughes Z.A., Liu F., Marquis K. et al. Estrogen receptor neurobiology and its potential for translation into broad spectrum therapeutics for CNS disorders // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 2. № 3. P. 215–236.
64. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М. и др. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. Ярославль: Литтера, 2009. 249 с.
65. Sturdee D.W., Pines A.; *International Menopause Society Writing Group.* Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric.* 2011. Vol. 14. № 3. P. 302–320.
66. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Анетов С.С. и др. Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 3. С. 113–122.
67. Калинин С.Ю., Анетов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // *Лечащий врач.* 2012. № 3. С. 20–24.
68. Schumacher M., Mattern C., Ghomari A. et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptors // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 113. P. 6–39.
69. Sitruk-Ware R., El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits // *Climacteric.* 2013. Vol. 16. Suppl. 1. P. 69–78.
70. Anderson G.D., Farin F.M., Bammler T.K. et al. The effect of progesterone dose on gene expression after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* 2011. Vol. 28. № 9. P. 1827–1843.
71. Baulieu E.E. Steroid hormones in the brain: several mechanisms // *Steroid hormone regulation of the brain* / Ed. by K. Fuxe, J.A. Gustafson, L. Wettenberg. Elmsford, NY: Pergamon, 1981. P. 3–14.
72. Baulieu E.E., Robel P., Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story // *Int. Rev. Neurobiol.* 2001. Vol. 46. P. 1–32.
73. Brinton R.D., Thompson R.F., Foy M.R. et al. Progesterone receptors: form and function in brain // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. № 2. P. 313–339.
74. Deutsch E.R., Espinoza T.R., Atif F. et al. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence // *Brain Res.* 2013. Vol. 1530. P. 82–105.
75. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Yang Z., Wang K.K. Therapeutic effects of progesterone and its metabolites in traumatic



- brain injury may involve non-classical signaling mechanisms // *Front. Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 108.
76. Tang H., Hua F., Wang J. et al. Progesterone and vitamin D: Improvement after traumatic brain injury in middle-aged rats // *Horm. Behav.* 2013. Vol. 64. № 3. P. 527–538.
 77. Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач.* 2010. № 8. С. 78–83.
 78. Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Выбор оптимального препарата для заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе и постменопаузе // *Гинекология.* 2010. № 4. С. 18–21.
 79. Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу) // *Consilium medicum.* 2012. Т. 14. № 6. С. 80–84.
 80. Калинченко С.Ю., Анетов С.С. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // *Лечащий врач.* 2009. № 3. С. 28–30.
 81. Somboonporn W., Davis S., Seif M.W., Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. № 4. CD004509.
 82. Vincent K., Warnaby C., Stagg C.J. et al. Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone // *Pain.* 2013. Vol. 154. № 4. P. 515–524.
 83. Loyd D.R., Murphy A.Z. Androgen and estrogen (alpha) receptor localization on periaqueductal gray neurons projecting to the rostral ventromedial medulla in the male and female rat // *J. Chem. Neuroanat.* 2008. Vol. 36. № 3–4. P. 216–226.
 84. Choi J.C., Chung M.I., Lee Y.D. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol // *Anaesthesia.* 2012. Vol. 67. № 10. P. 1146–1151.
 85. Lavranos G., Angelopoulou R., Manolakou P., Katsiki E. Sex steroids: beyond conventional dimorphism // *Coll. Antropol.* 2013. Vol. 37. № 3. P. 1027–1031.
 86. Cleve A., Fritzsche K.H., Haendler B. et al. Pharmacology and clinical use of sex steroid hormone receptor modulators // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012. № 214. P. 543–587.
 87. Anagnostopoulou V., Pediaditakis I., Alkahtani S. et al. Differential effects of dehydroepiandrosterone and testosterone in prostate and colon cancer cell apoptosis: the role of nerve growth factor (NGF) receptors // *Endocrinology.* 2013. Vol. 154. № 7. P. 2446–2456.
 88. Pieretti S., Mastriota M., Tucci P. et al. Brain nerve growth factor unbalance induced by anabolic androgenic steroids in rats // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013. Vol. 45. № 1. P. 29–35.
 89. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 4. С. 40–48.

Endocrinological aspects of pathogenesis and pharmacotherapy of chronic noninfectious urogenital pain syndrome in women

I.A. Tyuzikov

Russian Academy of Natural Sciences, Moscow

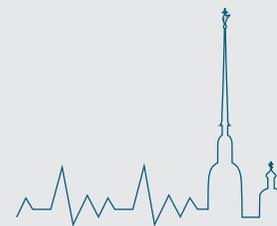
Clinic 'Garmoniya', Yaroslavl

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

A role of sexual hormones in pathophysiology of nociception and pain perception in women with different types of Chronic Noninfectious Urogenital Pain Syndrome is considered to be one of the most complicated, controversial and yet unresolved issues in clinical practice which is reviewed based on available publications as well as personal clinical experience. In this context, a traditional concept of male and female sexual hormones is no longer considered satisfactory as numerous scientific data obtained during multiple clinical and experimental studies evidence that in women all three types of sexual hormones (estrogens, gestagens and androgens) are actively involved in pain perception and its modulation. There are highlighted some clinico-pathogenetic and endocrinologic aspects of Chronic Noninfectious Urogenital Pain Syndrome in women that represents not only one of the most frequent polyetiologic syndromes in clinical practice but is considered as one of the most difficult for complex diagnostics and pharmacotherapy both for urologists and gynecologists. Analysis of the problem allows to conclude that while diagnosing causes of the Chronic Noninfectious Urogenital Pain Syndrome in women clinicians should pay attention not only to local processes undergoing in the nearest vicinity to this anatomical area but also to systemic (general) pathogenetic components that particularly can be accomplished both via turnover and action of sexual hormones (estrogens, gestagens and androgens). Chronic Noninfectious Urogenital Pain Syndrome in women is considered as an interdisciplinary problem with endocrinologic etiologic mechanisms being involved. This is why a hormonal screening must be performed while diagnosing this disease in uro-gynecological practice, and, if it is indicated, actively administer proper hormonal drugs with antidepressant, neuroprotective and analgesic effects as a part of contemporary polymodal pharmacotherapy.

Key words: gender pain, chronic pain, estrogens, gestagens, androgens

2-й Международный Образовательный Форум



Российские Дни Сердца

4–6 июня, 2014

Санкт-Петербург

Холидей Инн Санкт-Петербург Московские Ворота
Московский пр., д. 97а (ст. метро «Московские ворота»)



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Темы:

- ♥ Диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- ♥ Противодиабетические средства и сердечно-сосудистая система
- ♥ Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ♥ Ресинхронизирующая терапия
- ♥ Артериальная гипертония
- ♥ Клапанные пороки сердца
- ♥ Хроническая ИБС

Докладчики:

О. Аверков (Россия), Р. Акчурин (Россия),
А. Аметов (Россия), М. Böhm (Германия),
J. Camm (Великобритания),
N. Danchin (Франция), Е. Гринева (Россия),
М. Komajda (Франция), А. Конради (Россия),
А. Ревитшвили (Россия), L. Ryden (Швеция),
В. Ткачук (Россия), Е. Шляхто (Россия),
А. Vahanian (Франция)

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА

Michel Komajda, Франция / Евгений Шляхто, Россия

ЧЛЕНЫ НАУЧНОГО КОМИТЕТА:

Michael Böhm, Германия / John Camm, Великобритания
Альберт Галявич, Россия / Юрий Карпов, Россия
Александра Конради, Россия

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское кардиологическое общество
Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



www.scardio.ru

Тел.: +7 (495) 500-95-90
Моб. тел.: +7 (926) 300-11-77
e-mail: cardio.moscow@gmail.com
119019, Москва, Гоголевский бульвар, д.15



www.mediexpo.ru

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66
e-mail: expo@mediexpo.ru
119415 Москва, Проспект Вернадского, 37,
корп. 2, эт. 4, оф. 1–5 (внутренний тел. 8866)



ФГБУ
«Эндокринологический
научный центр»
Минздрава России

Применение Экофемина в лечении атрофических вульвовагинитов у женщин с нарушениями углеводного обмена в период пери- и постменопаузы

О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева

Адрес для переписки: Ольга Рафаэлевна Григорян, iceberg1995@mail.ru

Специфические клинические проявления со стороны урогенитального тракта у женщин с сахарным диабетом имеют корреляционную зависимость со степенью компенсации углеводного обмена, а атрофический вульвовагинит является следствием и ранним маркером декомпенсации углеводного обмена. В комплексное патогенетическое лечение как острых, так и хронических атрофических диабетических вульвитов у пациенток с нарушениями углеводного обмена в пери- и постменопаузе (помимо строгой компенсации углеводного обмена) необходимо включать препарат Экофемин® с целью нормализации индекса вагинального здоровья.

Ключевые слова: сахарный диабет, вульвовагинит, перименопауза, постменопауза, Экофемин

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одним из приоритетных направлений современной эндокринологии. Численность больных СД составляет более 220 млн че-

ловек [1, 2]. Немногим менее чем за 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. Согласно прогнозам, при сохранении таких темпов роста к 2025 г. СД будут иметь уже более 360 млн человек,

а значит, к этому времени распространенность данного заболевания в экономически развитых странах составит 7,6%, в развивающихся – 4,9% [3, 4].

В связи с тем что СД 2 типа часто не диагностируется в течение длительного времени, его фактическая распространенность, по оценкам экспертов, в 2–3 раза превышает регистрируемую. В исследовании Aus Diab (Australian diabetes, obesity and lifestyle study – Исследование сахарного диабета, ожирения и образа жизни в Австралии) показано, что на каждый диагностированный случай СД 2 типа приходится один недиагностированный. Третье национальное исследование здоровья и питания (National health and nutrition examination survey – NHANES III), проведенное в США, также выявило высокий уровень распространенности недиагностированного СД 2 типа



среди населения – в среднем 2,7%, а среди мужчин и женщин в возрасте 50–59 лет – 3,3% и 5,8% соответственно [2, 5, 6].

Одним из ранних и первых признаков нарушений углеводного обмена у женщин старшей возрастной группы являются жалобы на признаки атрофического вульвовагинита. Это связано с тем, что в пери- и постменопаузе у женщин развиваются патологические процессы, обусловленные возрастным дефицитом половых стероидов (в большей степени эстрогенов), которые в физиологических условиях вызывают увеличение синтеза гликогена в промежуточных клетках и пролиферацию влагалищного эпителия. Под влиянием эстрогенов улучшается кровоснабжение влагалищной стенки, восстанавливается трансудативная функция слизистой оболочки и ее эластические свойства. Нормальный уровень эстрогенов обеспечивает образование молочной кислоты, подавляющей рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, поддерживает кислую среду влагалищного содержимого и популяцию лактобацилл в вагинальном биотопе. Эстрогены стимулируют секрецию иммуноглобулинов (что является одним из факторов локального иммунитета), препятствующих развитию восходящей инфекции мочевыводящих путей.

Как правило, частота атрофического вульвовагинита и выраженность патологических изменений у женщин без СД зависят от длительности постменопаузы. Так, через 7–10 лет после прекращения менструаций вагинит наблюдается почти у половины женщин, а через 10 лет и позднее его частота возрастает до 73–75%. Для пациенток с нарушениями углеводного обмена характерно более раннее и тяжелое поражение слизистой оболочки влагалища [5].

Основными проявлениями атрофического вагинита являются сухость, зуд, боль во влагалище, жжение, дискомфорт, неприятные ощущения в уретре

и влагалище, связанные с актом мочеиспускания, диспареуния, появление контактных кровянистых выделений.

Обусловленные дефицитом гормонов и нарушением микробиоты влагалища атрофические изменения связаны со снижением кровотока и кровоснабжения слизистых оболочек, разрушением эластических и коллагеновых волокон. Кроме того, в эпителии влагалища, подлежащей соединительной ткани происходит изменение клеточного состава, а в клетках эпителия – уменьшение выработки и содержания гликогена, что приводит к ослаблению защитных свойств, облегчает инфицирование слизистых оболочек. Снижается колонизация влагалища лактобациллами, значительно уменьшается количество молочной кислоты и повышается рН влагалищного содержимого до 5,5–6,8. Изменение микроценоза влагалища создает условия для колонизации слизистой оболочки влагалища экзогенной и эндогенной флорой, при которой возрастает риск развития бактериального вагиноза, инфекционных заболеваний влагалища и других органов мочеполовой системы. Происходят изменения во влагалище, приводящие к уменьшению его глубины и просвета вследствие потери эластичности и слабости мышц тазового дна или их атрофии, сглаживание вагинальных складок, истончение влагалищного эпителия с последующей инфильтрацией лимфоцитами. Такие атрофические изменения приводят к развитию урогенитальных, сексуальных и трофических нарушений, а также служат фоном для длительного хронического течения воспалительных процессов нижних отделов генитального тракта.

В последние годы все больше внимания уделяется поиску оптимальных путей решения проблем, связанных с лечением атрофического вульвовагинита. Актуальность этого направления определяется тенденцией

к генерализации и хронизации воспалительных процессов, развитием серьезных патофизиологических и патоморфологических изменений в пораженных тканях и органах, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма. Вагиниты относятся к заболеваниям, которые сами по себе не представляют прямой угрозы здоровью женщины. Однако при этом в нижних отделах полового тракта накапливаются и постоянно сохраняются в чрезвычайно высоких концентрациях условно-патогенные микроорганизмы, которые могут приводить к манифестации воспалительного процесса.

Под «атрофическим диабетическим вульвовагинитом» принято понимать острое или хроническое воспаление слизистой оболочки влагалища, преддверия влагалища, вульвы, а также наружных половых органов, связанное с декомпенсацией углеводного обмена и проявляющееся на фоне атрофических изменений слизистой оболочки урогенитального тракта, связанных с длительным эстрогенодефицитом. Важно отметить, что не всегда эстрогенодефициту принадлежит главенствующая роль. Чаще всего для развития данного заболевания достаточно лишь внезапного или длительного повышения уровня сахара в крови [5].

Атрофический диабетический вульвовагинит может быть острым и хроническим; неосложненным и осложненным (эрозивный, язвенный, язвенно-некротический). Для него характерны все 5 классических признаков воспаления: гиперемия, отечность, боль, локальное повышение температуры окружающих тканей, нарушение функции (диспареуния, частое мочеиспускание и т.д.) [6, 7].

Основными методами объективной диагностики являются: общий осмотр, цитологическое исследование, определение рН влагалищного содержимого, рас-



ширенное кольпоскопическое исследование, микробиологическое исследование [10].

Диагностика атрофического вагинита включает:

- ✓ сбор жалоб больной – на сухость и зуд во влагалище; рецидивирующие выделения, часто расцениваемые как симптом рецидивирующего кольпита; контактные кровянистые выделения;
- ✓ объективные методы обследования:
 - расширенная кольпоскопия: определяется истончение слизистой оболочки влагалища, кровоточивость, петехиальные кровоизлияния, многочисленные просвечивающиеся капилляры;
 - кольпоцитологическое исследование – определение карнопикнотического индекса, который при развитии атрофических процессов во влагалище снижается до 15–20, или определение индекса созревания (ИС). ИС оценивается по сдвигу формулы: сдвиг формулы влево свидетельствует об атрофии влагалищного эпителия;
 - определение pH влагалища – pH влагалища у не получавших лечения женщин в постменопаузе составляет 5,5–7 в зависимости от возраста и сексуальной активности. У сексуально активных женщин pH несколько ниже. Чем выше pH, тем больше степень атрофии влагалищного эпителия.

В течение XX века лечение атрофического вульвовагинита претерпело значительную трансформацию от местных спринцеваний антисептиками через системное применение антибиотиков до заместительной гормональной терапии, а также местного использования различных препаратов, содержащих эстрогены. Локальный путь введения лекарственных средств позволяет снизить фармакологическую нагрузку на организм женщины, к преимуществам этого метода

относят простоту и удобство применения, отсутствие абсолютных противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости компонентов препарата), а также возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией, а именно нарушениями углеводного обмена.

В связи с этим рациональное и эффективное лечение атрофического вульвовагинита, для которого наиболее предпочтительным является местное применение препаратов, представляет непростую, но чрезвычайно актуальную задачу. Концепция защитной роли нормальной микрофлоры влагалища (в частности, лактобактерий) легла в основу терапии урогенитальных инфекций пробиотиками. Впервые эта концепция была сформулирована канадским урологом Andrew Bruce в начале 70-х гг. прошлого века. В последующем было показано, что штаммы лактобактерий могут колонизировать влагалище при применении вагинальных суппозиториях и снижать риск возникновения инфекций мочевыводящих путей, вагинитов грибковой этиологии, атрофического вульвовагинита и бактериального вагиноза.

Механизм воздействия пробиотиков на слизистую оболочку влагалища при урогенитальных инфекциях предположительно носит многофакторный характер и обусловлен продукцией молочной кислоты, бактерицидных веществ (антимикробных пептидов или бактериоцинов) и перекиси водорода, модификацией иммунного ответа (синтез иммуноглобулинов А (IgA) и противовоспалительных цитокинов), синтезом специфических молекул, способных снижать вирулентность патогенов, и рядом других факторов. Уникальным пробиотическим препаратом для интравагинального применения, содержащим пробиотик *Lactobacillus acidophilus* и питательную среду для лактобактерий лактозу, является Экофемин® капсулы вагинальные (производитель – датская компа-

ния «Фарма-Винчи А/С»), зарегистрированный в России в 2008 г.

Цель исследования

Определить зависимость уровня pH, зрелости влагалищного эпителия, индекса вагинального здоровья от длительности основного заболевания у женщин с нарушениями углеводного обмена в период пери- и постменопаузы. Оценить клиническую эффективность препарата Экофемин® (капсулы вагинальные, содержащие *Lactobacillus acidophilus* не менее 100 млн КОЕ) в лечении атрофического диабетического вульвовагинита у данной категории больных.

Материалы и методы исследования

За период 2008–2012 гг. в клинике ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (директор – академик РАН, президент РАМН И.И. Дедов) были обследованы 1352 женщины с нарушениями углеводного обмена, находящиеся в фазе пери- и постменопаузы и давшие согласие на участие в исследовании. Возраст пациенток составил от 40 до 65 лет (средний возраст – $54,3 \pm 7,8$ лет). В фазе перименопаузы находились 636 (47,1%) пациенток (средний возраст – $48,7 \pm 4,5$ лет); в фазе постменопаузы – 716 (52,9%) женщин в возрасте 55–58 лет (средний возраст – $58,2 \pm 3,7$ лет). СД 1 типа страдала 451 (33,3%) женщина. Из них 296 (66%) пациенток находились в фазе перименопаузы; а 155 (44,0%) – в постменопаузальном периоде. СД 2 типа был верифицирован у 620 (45,8%) женщин. В фазе перименопаузы находились 274 (44%) женщины; в фазе постменопаузы – 346 (66%) пациенток. Нарушенная толерантность к глюкозе была выявлена у 281 (20,8%) женщины. Из них 136 (48,3%) пациенток находились в фазе перименопаузы, а 145 (51,7%) – в постменопаузальной фазе.

У всех больных изучалась вагинальная микробиология с предварительным исключением ин-



фекций, передаваемых половым путем; проводились расширенные кольпоцитологические методы: определение зрелости вагинального эпителия, подсчет индекса вагинального здоровья, изучение вагинального микроценоза [10].

Пятнадцати женщинам в фазе постменопаузы и с диагностированным атрофическим диабетическим вульвовагинитом (без признаков наличия грибковой инфекции по результатам бактериологического и бактериоскопического исследований) помимо строгой компенсации уровня гликемии в течение суток было предложено лечение препаратом Экофемин® глубоко интравагинально 1 раз в день в течение 12 дней.

Пятнадцати женщинам группы контроля с целью лечения атрофического диабетического вульвовагинита была предложена только строгая компенсация основного заболевания и традиционные мылосодержащие средства для интимной гигиены.

Результаты исследования

При обследовании 214 пациенток с СД 1 типа в возрасте $56,3 \pm 10,7$ лет и 356 женщин

с СД 2 типа в возрасте $52,6 \pm 8,9$ лет жалобы на сухость, зуд и жжение во влагалище предъявляли 209 (97,6%) и 341 (95,7%) пациентка соответственно. На диспареунию жаловались 198 (92,5%) женщин с СД 1 типа и 314 (88,2%) пациенток с СД 2 типа; на рецидивирующие выделения из наружных половых органов (некровянистого характера) – 143 (66,8%) и 186 (52,2%) женщин соответственно. Опушение стенок влагалища 0–II степени выявлялось у 21 (9,8%) женщины с СД 1 типа и у 286 (80,3%) пациенток с СД 2 типа.

Зависимость уровня рН, зрелости влагалищного эпителия, индекса вагинального здоровья от длительности основного заболевания у женщин с СД 1 и 2 типа показана в табл. 1, 2.

Анализируя данные, представленные в табл. 1–3, мы выявили прямые корреляционные зависимости между длительностью СД и рН влагалищного содержимого ($r = 0,45$ и $r = 0,48$ соответственно, $p < 0,01$), а также обратную корреляционную зависимость между длительностью СД, значениями зрелости влагалищного эпителия и индексом

вагинального здоровья в обеих группах женщин ($r = -0,58$, $p < 0,01$; $r = -0,49$, $p < 0,01$).

Та же тенденция выявлялась и при сравнительном анализе уровня компенсации СД с вышеперечисленными показателями. Так, у женщин с уровнем $HbA_{1c} < 7,5\%$ рН составил 4,1–4,6; а при $HbA_{1c} \geq 9\%$ рН равнялся 7,8–8,9 ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ рН, зрелости влагалищного эпителия, индекса вагинального здоровья в зависимости от уровня HbA_{1c} в изученных группах женщин представлен в табл. 3.

Анализ данных микробиологической диагностики в группе женщин с клиническими проявлениями атрофического вульвовагинита показал, что из 570 женщин «условно нормоценоз» (Есефидзе Ж.Т., 2001) имели лишь 112 (19,6%) пациенток с СД (среди здоровых – 43%), бактериальный вагиноз – 62 (10,8%) пациентки (среди здоровых – 15%), а атрофический кольпит – 228 (40%) женщин (среди здоровых – 1%).

В связи с жалобами больных на зуд и жжение в области наружных половых органов в сочетании со специфическими клинически-

Таблица 1. Зависимость уровня рН, зрелости влагалищного эпителия, индекса вагинального здоровья от длительности основного заболевания у женщин с СД 1 типа

Длительность СД, лет	Количество пациенток (n = 214)	рН		Значение зрелости влагалищного эпителия		Индекс вагинального здоровья, баллы	
		пременопауза	постменопауза	пременопауза	постменопауза	пременопауза	постменопауза
I гр. – до 24,9 лет	67	5,8–6,5	6,9–7,6	50–60	40–50	3–4	2–3
II гр. – 25–39,9 лет	86	6,8–7,8	7,8–8,8	35–45	30–35	2**	1–2
III гр. – > 40 лет	61	8,0–9,0	> 9	25–30	< 25	1–2***	< 1

** – $p < 0,01$ по сравнению с группой I; *** – $p < 0,001$ по сравнению с группой I (критерий Ньюмена – Кейлса).

Таблица 2. Зависимость уровня рН, зрелости влагалищного эпителия, индекса вагинального здоровья от длительности основного заболевания у женщин с СД 2 типа

Длительность СД, лет	Количество пациенток (n = 356)	рН		Значение зрелости влагалищного эпителия		Индекс вагинального здоровья, баллы	
		пременопауза	постменопауза	пременопауза	постменопауза	пременопауза	постменопауза
I гр. – до 4,9 лет	214	3,9–4,8	3,7–4,7	60–65	45–35	4–5	2–3
II гр. – 5–9,9 лет	96	5,4–5,9*	5,8–6,1*	55–45*	35–30*	3**	1–2**
III гр. – > 10 лет	46	6,0–6,8*	7,0–7,8*	35–45*	< 25*	1–2***	< 1**

* – $p < 0,05$ по сравнению с группой I; ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой I; *** – $p < 0,001$ по сравнению с группой I (критерий Ньюмена – Кейлса).



ми проявлениями со стороны урогенитального тракта мы использовали нозологическое понятие «атрофический диабетический вульвовагинит», распространенность которого имела прямую корреляционную зависимость от уровня HbA_{1c}, как представлено в табл. 4.

Клинически атрофический диабетический вульвовагинит проявлялся зудом и жжением в области наружных половых органов (95% пациенток). При гинекологическом исследовании выявлялись: гиперемия (93%), отечность (90%), реже микроэрозии и трещины (26% и 41% соответственно). У 78% больных атрофический вульво-

вагинит приводил к временному снижению трудоспособности.

Изучение состава микрофлоры у 298 женщин, больных СД и имеющих клинические проявления атрофического диабетического вульвовагинита, выявило: во-первых – отсутствие лактобацилл в 87,6% случаев; во-вторых – обнаружение колоний условно-патогенных микроорганизмов, среди которых грамположительные кокки составили 68,7%, эпидермальный стафилококк в низком титре ($8-10^3$ КОЕ/мл) – 11%. Высокий уровень pH (7,8–8,9) определялся у 93% обследованных женщин, а низкое значение зрелости вагинального эпителия (25–30) –

в 89% случаев. Выраженный лейкоцитоз (количество лейкоцитов во влагалищном содержимом – $38,6 \pm 10$ в поле зрения) определялся у 96,7% пациенток.

Пятнадцати женщинам основной группы, с верифицированным «острым атрофическим диабетическим вульвовагинитом» (без признаков наличия грибковой инфекции по результатам бактериологического и бактериоскопического исследований), помимо строгой компенсации углеводного обмена было предложено использование препарата Экофемин®.

Как видно из табл. 5, у 11 из 15 пациенток основной группы (73%)

Таблица 3. Сравнительный анализ уровня pH, зрелости влагалищного эпителия, индекса вагинального здоровья в зависимости от уровня HbA_{1c} в группах исследования

Уровень HbA _{1c} , %	Количество пациенток (n = 548)	pH	Значение зрелости влагалищного эпителия	Индекс вагинального здоровья, баллы
I гр. – < 7,5%	214	4,1–4,6	40–50	3–4
II гр. – ≥ 7,5 < 9%	203	6,2–7,6**	30–40**	1–2**
III гр. – ≥ 9%	131	7,8–8,9*	25–30**	< 1***

* – p < 0,05 по сравнению с группой I; ** – p < 0,01 по сравнению с группой I; *** – p < 0,001 по сравнению с группой I (критерий Ньюмена – Кейлса).

Таблица 4. Зависимость клинических проявлений «атрофического диабетического вульвовагинита» от уровня HbA_{1c}

Уровень HbA _{1c} , %	Количество пациенток в группе с атрофическим вульвовагинитом (n = 570)	Количество женщин с признаками «диабетического вульвита»	
		абсолютное	%
I гр. – < 7,5%	236	2	0,8
II гр. – ≥ 7,5 < 9%	203	176*	86,6
III гр. – ≥ 9%	131	120*	91,6

* – p < 0,001 по сравнению с группой I (критерий хи-квадрат).

Таблица 5. Сравнительный анализ уровня pH, зрелости влагалищного эпителия, индекса вагинального здоровья в зависимости от уровня HbA_{1c} у пациенток в группе приема препарата Экофемин® до начала исследования и через 12 дней лечения

Уровень HbA _{1c} , %	Количество пациенток (n = 15)	pH		Значение зрелости влагалищного эпителия		Индекс вагинального здоровья (баллы)	
		исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения
I гр. – < 7,0%	3	7,8–8,9*	5,8–5,9*	25–30**	30–35**	< 1***	3***
II гр. – ≥ 7,0 < 8,5%	8	6,2–7,6**	5,2–5,6**	30–40**	35–40**	1–2**	3–4**
III гр. – ≥ 8,5%	4	4,1–4,6	4,1–4,6	40–50	40–50	3–4	3–4

* – p < 0,05 по сравнению с группой I; ** – p < 0,01 по сравнению с группой I; *** – p < 0,001 по сравнению с группой I (критерий Ньюмена – Кейлса).

Экофемин Флораваг – комплекс лактобактерий для восстановления вагинальной микрофлоры.

экофемин
ecofemin
флораваг

Содержит 3 вида лактобактерий - *L.crispatus*, *L.acidophilus*, *L.brevis*, которые являются представителями нормофлоры влагалища здоровой женщины.

Экофемин Флораваг

Состав:

Пробиотические микроорганизмы (лактобактерии)	Суточное потребление (2 капсулы)
<i>L. acidophilus</i> , <i>L.crispatus</i> , <i>L.brevis</i> , КОЕ	1x10 ⁹

Lactobacillus crispatus (60%) – продуцирует перекись водорода, соединяется с вагинальными эпителиальными клетками здоровой женщины и блокирует адгезию патогенов к вагинальным эпителиальным клеткам, восстанавливает и нормализует интимную микрофлору при рецидивирующей мочеполовой инфекции, обусловленной *Escherichia coli*

Lactobacillus brevis (20%) – соединяется с вагинальными эпителиальными клетками здоровой женщины, продуцирует высокий уровень энзимов, которые участвуют в биохимических процессах, снижая уровень pH, что способствует нормализации микробиоценоза влагалища

Lactobacillus acidophilus (20%) – продуцирует молочную кислоту, которая обеспечивает условия для основных метаболических процессов во влагалище, вытесняет патогенную микрофлору

Преимущества пероральной формы:

- комфортный и привычный способ приема
- эффективная формула (синергия всех компонентов в составе)
- содержит 3 вида лактобактерий - основных представителей нормофлоры влагалища
- не служит препятствием для полового акта (в отличие от вагинальных форм)
- безопасное применение в ювенильной гинекологии
- эффект 2 в 1, естественная нормализация вагинальной микрофлоры путем транслокации

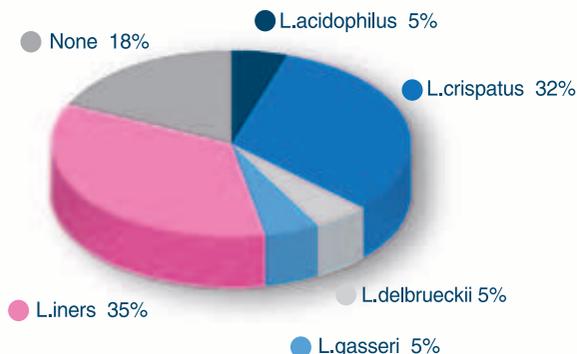
Удобные формы выпуска:

- курс – 20 капсул
- экспресс-курс – 10 капсул
- способ хранения (при комнатной температуре, не выше 25°C)

Результаты применения:

- нормализует вагинальную микрофлору у женщин
- снижает риск возникновения рецидива урогенитальной инфекции
- возможность одновременного применения с антибактериальными / противогрибковыми препаратами

Видовой состав вагинальной микрофлоры*



Реклама

*«Urogenital infections in women: can probiotics help?» Postgrad Med J 2003;79. G Reid, A W Bruce, Canadian Research and Development Centre for Probiotics, Lawson Health Research Institute, London, Ontario, Canada

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



через 12 дней использования препарата Экофемин® уровень рН снизился в среднем на 20%; значение зрелости влагалищного эпителия повысилось на 10–15%, а индекс вагинального здоровья в подгруппах женщин с декомпенсацией основного заболевания увеличился на 30%.

В контрольной группе женщин изучение состава микрофлоры до и по окончании исследования выявило отсутствие лактобацилл у 93% пациенток; высокий уровень рН (7,8–8,9) в 87,6% случаев; низкое значение зрелости вагинального эпителия (25–30) у 89% женщин; выраженный лейкоцитоз содержимого влагалища

($38,6 \pm 10$ лейкоцитов в поле зрения) у 96,6% больных. У 98,7% женщин с СД 1 типа и 93,4% пациенток с СД 2 типа выявлена прямая корреляционная зависимость между длительностью СД либо степенью компенсации углеводного обмена и рН содержимого влагалища.

Таким образом, специфические клинические проявления со стороны урогенитального тракта у женщин с СД имеют прямую корреляционную зависимость со степенью компенсации углеводного обмена; а атрофический диабетический вульвовагинит является следствием и ранним маркером декомпенсации углеводного об-

мена. Представленные результаты терапии атрофического диабетического вульвовагинита препаратом Экофемин® показали высокую эффективность, хорошую переносимость и приемлемость данного препарата при оценке непосредственно после лечения. В комплексное патогенетическое лечение как острых, так и хронических атрофических диабетических вульвовагинитов у пациенток с нарушениями углеводного обмена в пери- и постменопаузе (помимо строгой компенсации углеводного обмена) необходимо включать препарат Экофемин® с целью нормализации индекса вагинального здоровья. ☼

Литература

1. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Опыт применения препарата Меридиа в практике лечения сахарного диабета типа 2 с ожирением // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 2. С. 92–94.
2. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Эффективность и место Сиофора (метформина) в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2001. № 1. С. 41–46.
3. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 24. С. 1140–1146.
4. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.О. Контрацептивные средства: прогресс продолжается // Гинекология. 2001. Т. 3. № 5. С. 160–166.
5. Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы. Руководство для врачей. М., 2001. С. 15–16.
6. Мельниченко Г.А., Беркетова Т.Ю., Блошанская С.И. и др. Эстриол как средство профилактики и лечения урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе, страдающих сахарным диабетом // Тезисы докладов Первого российского диабетологического конгресса. М., 1998. С. 214.
7. Abaira C., Colwell J., Nuttall F. et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes // Arch. Intern. Med. 1997. Vol. 157. № 2. P. 181–188.
8. Бутрова С.А. Применение сибутрамина (Меридиа) в терапии больных сахарным диабетом типа 2 // Сахарный диабет. 2002. № 2. С. 44–46.
9. Бутрова С.А. Эффективность Глюкофажа в профилактике сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 27. С. 1494–1498.
10. Есефидзе Ж.Т. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 9. С. 370–373.

Ecofemin in the treatment of atrophic vulvovaginitis in peri- and postmenopausal women with carbohydrate metabolism disorder

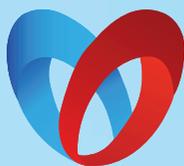
O.R. Grigoryan, Ye.N. Andreyeva

Federal State Budgetary Institution 'Endocrinology Research Center' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Olga Rafaelyevna Grigoryan, iceberg1995@mail.ru

In women with diabetes mellitus, specific urogenital symptoms are correlated with the severity of carbohydrate metabolism disorder; atrophic vulvovaginitis should be regarded as a consequence and early marker of decompensated carbohydrate metabolism. In patients with acute and chronic atrophic diabetic vulvovaginitis, Ecofemin® improves vaginal health index and should be used as pathogenetic add-on therapy to hypoglycemic drugs providing strict glycemia control.

Key words: diabetes, vulvovaginitis, perimenopause, postmenopause, Ecofemin



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**24-26 сентября 2014 г.
Казань**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 24–26 сентября 2014 года в г. Казани по адресу: ул. Ершова, д. 1 (ГТРК «Корстон»).

Тематика конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

ВНИМАНИЕ!

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 01 июня 2014 г.
Убедительная просьба – заблаговременно подавайте ваши тезисы.
Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: rsc.tezis@gmail.com. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов. При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указываются вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу или по почте, рассматриваться не будут.

ОРГКОМИТЕТ

Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество» (ООО «РКО»)
Адрес: Россия, 119019, г. Москва, Гоголевский бульвар, дом 15
Телефон: +7 (495) 500 95 90
Телефон: +7 (926) 300 11 77
E-mail: cardio.moscow@gmail.com
www.scardio.ru

ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова»
Управление внешних связей и развития
Россия, 197341 Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д.2
Телефон/факс: +7 (812) 702 37 16
Телефон: +7 (812) 702 37 17
E-mail: rsc.congress@gmail.com
www.almazovcentre.ru





ФГБУ
«Эндокринологический
научный центр»
Минздрава России

Альтернативные методы терапии в климактерии у женщин с нарушениями углеводного обмена

О.Р. Григорян

Адрес для переписки: Ольга Рафаэлевна Григорян, iceberg1995@mail.ru

Несмотря на то что показания к назначению менопаузальной заместительной терапии (МЗТ) не зависят от наличия диагноза сахарного диабета (СД), частота использования МЗТ у женщин с СД составляет 17%, а без СД – 39%. К настоящему времени в ходе рандомизированных исследований не получено убедительных данных, свидетельствующих о том, что альтернативные и различные дополнительные методы терапии купируют проявления менопаузального синдрома так же эффективно, как и гормональные препараты. Тем не менее многие женщины предпочитают альтернативную терапию, полагая, что такие средства являются «натуральными» и более безопасными. Кроме того, существует когорта женщин, у которых использование МЗТ абсолютно противопоказано. Лечение препаратом экстракт цимицифуги BNO 1055 (Климадинон®, «Бионорика СЕ», Германия) при СД относится к альтернативной по отношению к МЗТ и при этом весьма успешной терапии приливов, не оказывающей негативного воздействия на углеводный обмен.

Ключевые слова: менопауза, сахарный диабет, менопаузальная заместительная терапия, альтернативные методы терапии, цимицифуга

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более миллиарда человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение, что подтверждается статистическими данными. Так, в Российской Федерации избыточный вес выявляется у 54% населения. В странах Западной Европы ожирением страдают как минимум 20–25% женщин [1]. Особенностью ожирения является то, что оно часто сочетается с тяжелыми заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни пациентов: с сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертонией, дислипидемией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, синдромом апноэ во сне, стеатозом печени, некоторыми видами злокачественных новообразований, нарушениями репродуктивной функции, заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Но наиболее важным



аспектом проблемы ожирения является его взаимосвязь с СД 2 типа [2–6].

Риск развития СД 2 типа значительно возрастает прямо пропорционально индексу массы тела и выраженности дислипидемии. В настоящее время численность больных СД составляет более 200 млн человек, из них 90% – пациенты с СД 2 типа. Практически за 20 последних лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз, а к 2020 г. возрастет до 380 млн человек. Поскольку в течение длительного времени СД 2 типа может быть не диагностирован, предполагается, что его фактическая распространенность в 2–3 раза больше регистрируемой. В этой связи отметим: женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [7–10].

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что наступление менопаузы коррелирует с повышением частоты СД в женской популяции [8, 9]. У женщин старше 45 лет риск развития СД, сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в несколько раз. В европейском и российском консенсусах кардиологов и гинекологов (2007, 2008) на основании данных Фремингемского исследования и крупного наблюдательного исследования здоровья медсестер (Nurses Health Study) констатируется, что у женщин с СД риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в период пери- и постменопаузы возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [11, 12].

Показания к назначению менопаузальной заместительной терапии (МЗТ) у женщин с СД и в общей популяции не различаются, чего не скажешь о частоте использования МЗТ у женщин с СД и без этого заболевания: 17% и 39% соответственно [13, 14].

К настоящему времени в ходе рандомизированных исследований не получено убедительных данных, свидетельствующих о том, что альтернативные и различные дополнительные методы терапии

купируют проявления менопаузального синдрома так же эффективно, как и гормональные препараты. Тем не менее многие женщины предпочитают альтернативную терапию, полагая, что эти препараты являются более безопасными и «натуральными». Более того, существует когорта женщин, которым использование МЗТ абсолютно противопоказано [13, 14].

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений – это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний: не увеличивающие пролиферативную активность тканей миометрия и эндометрия, молочной железы и не повышающие тромбогенный потенциал крови. К альтернативным методам лечения относят:

- 1) селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ; ралоксифен, тамоксифен);
 - 2) натуральные продукты:
 - фитоэстрогены;
 - фитогормоны;
 - 3) бисфосфонаты;
 - 4) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
 - 5) тканевую инженерию [5, 15, 16].
- Все виды альтернативной терапии климактерических нарушений должны тем или иным способом воздействовать на органы-мишени и связываться с эстрогеновыми рецепторами (ЭР) типа альфа и бета. Стероидные рецепторы играют ключевую роль в действии как эстрогенов, так и антиэстрогенов и являются основными факторами транскрипции. Взаимодействие молекулы стероида с рецепторами находится под контролем ко-репрессоров и коактиваторов. Если лиганд является агонистом ЭР, происходит взаимодействие комплекса «лиганд – рецептор» со специфическим коактиватором. Если лиганд является антагонистом ЭР, то взаимодействия с коактиватором не происходит.

В активации транскрипции принимают участие особые структуры рецепторов, названные функциональными активаторами транскрипции (transcriptional activation function – AF). Наиболее изучены AF1 и AF2. Эстрадиол является агонистом AF1 и AF2, что способствует запуску транскрипции, в основном под воздействием AF2. Антиэстрогены (тамоксифен) полностью блокируют AF2, не затрагивая AF1. При этом транскрипция ядерной ДНК не происходит, а проявляются антиэстрогенные действия (кроме эндометрия, в котором AF1 достаточно для запуска транскрипции), и тамоксифен демонстрирует эстрогенные эффекты.

Функциональные различия AF1 и AF2 объясняют тканевую специфичность действия антиэстрогенов. Эти особенности влияния эстрогенов и антиэстрогенов на органы-мишени явились основой для создания современных селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Способность проявлять эстрогенную активность в центральной нервной системе (ЦНС), костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе и антиэстрогенное действие в молочной железе и эндометрии – необходимое требование к альтернативной терапии климактерических расстройств [5, 15, 16]. Лекарственные вещества (неэстрогены), связывающиеся с ЭР избирательно, обладают характеристиками, позволяющими использовать их в качестве альтернатив заместительной гормональной терапии. Такие вещества выделили в группу СЭРМ [17].

СЭРМ – новый класс фармакологических средств, которые в отличие от чистых агонистов и антагонистов эстрогенов характеризуются смешанным и селективным действием, зависящим от пораженной ткани. Фармакологическая задача СЭРМ заключается в проявлении свойств агонистов эстрогенов в ЦНС, костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой



системе, печени, а также в проявлении свойств антагонистов эстрогенов в молочной железе и эндометрии. Классические примеры – препараты, оказывающие антиэстрогенное действие на молочную железу: тамоксифен (I поколение трифенилэтиленов), ралоксифен (II поколение тензотиадинов).

«Идеальный» СЭРМ должен:

- положительно влиять на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, урогенитальный тракт, костную ткань;
- не оказывать эстрогенного эффекта на молочную железу и эндометрий.

Однако создание «идеального» СЭРМ – задача будущего [17].

Биологически активные добавки (БАД) должны с осторожностью применяться у женщин, которым противопоказаны эстрогены, поскольку некоторые из них, например женьшень, обладают эстрогеноподобными свойствами. Следствием потенцирующего влияния БАД на действие лекарственных препаратов могут явиться кровотечения в случае комбинированного использования варфарина и гинкго билоба или донг квай; слабые проявления серотонинового синдрома могут возникнуть у пациенток, получающих наряду с ингибиторами обратного захвата серотонина экстракт зверобоя. Следует особо подчеркнуть, что качество БАД может не контролироваться надлежащим образом; не всегда точно известно, что действительно содержится в том или ином препарате. В последнее время получены данные о тяжелых побочных реакциях на применение БАД, включающих печеночную или почечную недостаточность и развитие рака. Некоторые из этих препаратов содержат высокие дозы тяжелых металлов, таких как мышьяк, ртуть и свинец.

Женьшень – весьма популярное средство среди женщин в постменопаузе. Недавно было проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое

плацебоконтролируемое исследование с использованием экстракта женьшеня в параллельных группах пациенток. Выявлена тенденция к улучшению общего психологического самочувствия ($p < 0,1$) при приеме экстракта женьшеня по сравнению с плацебо. Кроме того, углубленный анализ данных позволил обнаружить статистически значимое улучшение по нескольким шкалам, отражающим общее состояние здоровья и наличие депрессии ($p < 0,05$). Однако статистически значимого улучшения вазомоторных проявлений выявлено не было.

Такие витамины, как E и C, а также минерал селен содержатся во многих добавках. Данные о том, что они обладают положительными свойствами у женщин в постменопаузе, не слишком убедительны.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) – стероид, который образуется в коре надпочечников. Секретция ДГЭА и его сульфата – дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) – значительно снижается с возрастом, так же как и их уровень в крови. Это позволило выдвинуть гипотезу о том, что старость представляет собой синдром дефицита ДГЭА и заместительная терапия этим стероидом, возможно, будет противодействовать процессу старения. В связи с этим в США этот препарат стал широко использоваться с целью противостоять старению, но без должного медицинского контроля – по примеру пищевых добавок. В ряде исследований было выявлено его положительное влияние на скелет, когнитивную функцию, общее самочувствие и трофику влагалища. На свечи с ДГЭА возлагаются большие надежды в плане профилактики пролапса гениталий в климактерии. Однако на современном этапе развития науки краткосрочные благоприятные эффекты ДГЭА остаются противоречивыми, а потенциальное отрицательное влияние при длительном применении требует дальнейшего изучения.

Фитогормоны – компоненты лекарственных растений (рапонтицин, мельбросия), не обладающие эстрогенным действием, но оказывающие положительное влияние на симптомы климактерического синдрома.

Фитоэстрогены – вещества растительного происхождения, функционально близкие 17-бета-эстрадиолу или вызывающие эстрогенные эффекты, что позволяет им связываться с ЭР, но в 100–1000 раз слабее [16]. Особое место в терапии проявлений климактерического синдрома занимает негормональный лекарственный препарат на основе *Cimicifuga racemosa*, обладающий эстрогеноподобными эффектами. Известно, что в определенной концентрации экстракт цимицифуги селективно связывается с рецепторами яичников, костей, головного мозга, аорты и печени, не воздействуя при этом на матку и не стимулируя рост эндометрия, то есть является растительным экстрактом с селективной эстроген-рецепторной модулирующей активностью, или иначе может быть назван «фито-СЭРМ» – селективный эстроген-рецепторный модулятор.

Из-за повышенного риска развития рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда или инсульт, – факторов, перевешивающих доказанную эффективность МЗТ в отношении проявлений климактерического синдрома, ее положительное влияние на метаболизм в костной ткани и состояние слизистой оболочки влагалища, пациентки все реже соглашаются на этот вид лечения. Именно поэтому и врачи, и пациенты стараются найти альтернативные эстрогенам препараты, прием которых позволил бы купировать симптомы менопаузы и поддерживать прочность костной ткани. Такой альтернативой может послужить селективный модулятор рецепторов эстрогенов, который подавляет вазомоторные и эмоционально-психические проявления у жен-



щин старшей возрастной группы, оказывая положительное влияние на костную ткань, но при этом лишен неблагоприятных эффектов в отношении ткани молочной железы и матки, характерных для эстрогенов [18].

Одним из таких растительных препаратов является вытяжка из корневищ цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*, CR; известная также как клопогон кистевидный), представленная в негормональном лекарственном препарате Климадинон® («Бионорика SE», Германия).

Доклинические исследования, проведенные за последние 10 лет, позволили больше узнать об эффектах экстракта цимицифуги. В опытах *in vitro* по связыванию экстракта цимицифуги с рекомбинантными рецепторами эстрогенов (ЭР-альфа и ЭР-бета) было установлено, что он не связывает ни один из двух эстрогеновых рецепторов. Согласно результатам экспериментов на грызунах, экстракт цимицифуги не имеет утеротропного действия. На основании этих данных был сделан вывод о том, что экстракты цимицифуги не содержат эстрогеноподобных компонентов, хотя экстракт цимицифуги BNO 1055 замещает радиоактивно меченый 17-бета-эстрадиол (E2) в цитозольных препаратах матки свиньи и эндометрия человека. Следовательно, можно предполагать, что пока неизвестные составляющие экстракта цимицифуги BNO 1055 способны взаимодействовать с еще не выявленным эстрогенсвязывающим белком [18].

У крыс экстракт цимицифуги BNO 1055 оказывает благоприятное воздействие на гипоталамус, подавляя пульсирующее высвобождение лютеинизирующего гормона, а возможно – и приливы. Экстракты цимицифуги содержат компоненты, связывающие серотониновые рецепторы, и не исключено, что это и есть механизм, благодаря которому приливы ослабевают. Однако E2 и экстракт цимицифуги BNO 1055

одинаковым образом модулируют экспрессию в костной ткани двух генов, регулируемых эстрогенами. Эффекты экстракта цимицифуги BNO 1055 и E2 наблюдали в костной ткани у крыс после удаления яичников, недостаточность которых восполняли обоими препаратами на протяжении 12 недель. Оба препарата тормозили экспрессию генов IGF1 и TRAP. Все это указывает на то, что на фоне такого лечения активность остеобластов и остеокластов, повышенная вследствие овариэктомии, восстанавливается до нормальных значений, как у интактных животных. У грызунов, которым вводили E2 и экстракт цимицифуги BNO 1055, E2 практически полностью предотвращал более чем 50%-ную потерю минеральной плотности костной ткани метафиза большеберцовой кости, в то время как у крыс, получавших экстракт цимицифуги BNO 1055, этот эффект оказался частичным, но все же значимым при сравнении с контрольной группой.

Было также показано положительное влияние экстракта цимицифуги на уровень маркеров метаболизма костной ткани и минеральную плотность бедренной кости [18]. Опубликованные данные показывают, что специальный экстракт цимицифуги BNO 1055 – надежное и эффективное средство, применяемое в климактерическом периоде. При этом важно знать, что *Cimicifuga racemosa* не содержит эстрогенов. Корневища цимицифуги содержат, в частности, три-терпеногликозиды, фитостерин, флавоноиды, салициловую кислоту и горечи. До конца не установлено, каким образом данные группы соединений определяют сложные фармакологические свойства экстракта цимицифуги, но предполагается, что они взаимно дополняют эффекты друг друга [19].

Ранее утверждалось, что *Cimicifuga racemosa* содержит растительные эстрогены – так называемые фитоэстрогены. С помощью

применения метода связывания «лиганд – ЭР» было установлено, что компоненты специального экстракта цимицифуги BNO 1055 (который используется в производстве Климадинона) не соединяются ни с альфа-, ни с бета-рецепторами эстрогена. В представленных исследованиях рекомбинантные белковые ЭР-альфа и ЭР-бета инкубировали с радио меченным эстрадиолом. В отсутствие других соединений, способных связываться с ЭР-альфа или ЭР-бета, проявляется максимально возможная связывающая способность радио меченного эстрадиола. Повышенные количества немеченного эстрадиола вытесняют радио меченный эстрадиол из соединения. Если бы экстракт цимицифуги BNO 1055 содержал эстрогены, последние вытеснили бы радио меченный



Преимущества негормонального лекарственного препарата Климадинон®

- ✓ Оказывает положительное влияние на психосоматический синдром в климактерическом периоде: купирует такие проявления, как приливы, повышенное потоотделение, расстройства сна, повышенная возбудимость, перепады настроения, апатия и т.п.
- ✓ Поддерживает прочность костной ткани, препятствуя развитию остеопороза.
- ✓ Проявляет эстрогеноподобный эффект на слизистую оболочку влагалища, то есть предупреждает атрофию слизистой оболочки и не допускает патологической сухости влагалища.
- ✓ Не влияет на эндометрий матки и молочные железы, поскольку не способен связываться с эстрогеновыми рецепторами.
- ✓ Не обладает гепатотоксичностью, не вызывает существенных побочных эффектов.
- ✓ Хорошо переносится.



эстрадиол из обоих рецепторов. Как показано, ни один из компонентов экстракта BNO 1055 «не соревнуется» ни за подтип ЭР-альфа, ни за подтип ЭР-бета [19].

При изучении генного воздействия экстрактов цимицифуги возникает вопрос о принципе их действия. Исследователи склонны позитивно объяснять действие экстрактов цимицифуги на психосоматический синдром в климактерическом периоде дофаминергическими или серотонинергическими эффектами, что подтверждается исследованиями в культурах клеток и в экспериментах на животных. Цитостатический и остеопротективный эффекты требуют более детального рассмотрения. Специальный экстракт цимицифуги BNO 1055 оказывает *in vitro* антипролиферативное действие на раковые клетки молочной железы, первоначально связываемое исследователями с антиэстрогенным эффектом. Однако в последующих исследованиях не удалось доказать взаимодействие компонентов экстракта BNO 1055 с известными подтипами рецепторов эстрогена. Предполагается, что противоопухолевый эффект реализуется посредством обнаруженной активации арилуглеводородных рецепторов (aryl hydrocarbon receptor – AhR). На этом основании исследовалось антипролиферативное воздействие специального экстракта цимицифуги на раковые клетки простаты. Показано, что экстракт цимицифуги BNO 1055 дозозависимо подавляет рост указанных клеток [19].

В современных исследованиях *in vitro* показано, что гликозид-циклоартантритерпен и его агликаны из экстракта корня цимицифуги могут индуцировать антипролиферативные и проапоптотические гены. Кроме того, в исследованиях на мышцах тритерпеногликозиды оказывали ингибирующее воздействие на остеокластические клетки, что еще раз подтверждает благоприятные

эффекты цимицифуги при остеопорозе.

Все исследования европейских препаратов цимицифуги, проведенные до настоящего времени, показывают, что экстракты цимицифуги обладают следующими свойствами:

- проявления климактерического синдрома ослабляются на 50%; приливы жара – даже на 80%;
- эффект развивается в течение первых 10–12 недель и, достигнув максимума, сохраняется на постоянном уровне;
- специальный экстракт цимицифуги хорошо переносится и не дает существенных побочных эффектов;
- при длительном применении не наблюдается изменений тканей эндометрия или молочной железы;
- исследуемый экстракт цимицифуги благоприятно воздействует на обмен веществ в костной ткани.

Таким образом, экстракт цимицифуги BNO 1055 может препятствовать развитию остеопороза, о чем свидетельствуют значения суррогатных сывороточных маркеров метаболизма костной ткани. Кроме того, для этого растительного препарата характерно эстрогеноподобное влияние на слизистую оболочку влагалища. Стабильная концентрация печеночных ферментов и содержание факторов свертывающей системы крови указывают на отсутствие у экстракта цимицифуги BNO 1055 гепатотоксического действия [18].

Ежедневно пациенткам с менопаузальными симптомами рекомендуется прием 40 мг специального экстракта цимицифуги BNO 1055 (Климадинон®, 1 таблетка 2 раза в день). В опубликованных на данный момент работах описан эффективный период применения препарата свыше 24 месяцев без побочных эффектов [19]. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр», у 66 женщин с СД 1 типа в фазе декомпенсации основного за-

болевания и у 80 женщин с СД 2 типа и индексом массы тела более 40 кг/м² использование Климадинона с целью купирования острых вазомоторных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома в 30% и 40% случаев соответственно нивелировало приливы жара и потливость уже к концу первого месяца использования, а у 50% и 60% женщин – к третьему месяцу проводимой терапии соответственно. Климадинон® назначался непрерывно, по 1 таблетке 2 раза в день. Через 6 месяцев лечения 50% и 60% женщин соответственно ощущали улучшение субъективной симптоматики, оцененное по индексу Куппермана. Жалобы на возникновение побочных эффектов на фоне применения Климадинона не предъявляла ни одна пациентка. 26 женщин с СД 1 типа и 32 женщины с СД 2 типа в фазе перименопаузы отказались от использования традиционной МЗТ и продолжили использование Климадинона в течение 12 месяцев с улучшением субъективной симптоматики и полным исчезновением ранних проявлений климактерического синдрома. Климадинон не оказывал влияния на углеводный обмен, систему гемостаза/фибринолиза, а также липидный спектр крови.

Таким образом, прием Климадинона при климактерическом синдроме у женщин с нарушениями углеводного обмена либо при противопоказаниях к проведению МЗТ или нежелании самой пациентки получать менопаузальные половые стероиды может приводить к существенному повышению качества жизни и оказывать положительное влияние на здоровье. При этом стоит отметить, что экстракт цимицифуги рацемозы, входящий в препарат Климадинон®, хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов, не обладает гепатотоксичностью, не влияет на эндометрий матки и молочные железы. ☼



Bionorica®

Растительный лекарственный препарат

Климадинон® /Уно

Негормональное лечение
климактерических расстройств



Рег. уд. П № 014246/01; ЛС-001972

- Уменьшает проявление симптомов климактерического синдрома: приливов, потливости, приступов сердцебиения, плаксивости, раздражительности, бессонницы
- Положительно влияет на состояние кожи и костной ткани
- Хорошо переносится

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

www.mastopatiaforum.ru



Цимицифуга кистевидная

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



Литература

1. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) // *Diabetes*. 1992. Vol. 41. № 6. P. 715–722.
2. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек // *Consilium medicum*. 2001. Т. 1. № 10. С. 2, 4, 6–7.
3. Программа здоровья для женщин старше 35 лет. Практическое руководство. М., 2007. С. 215–220.
4. Руководство по климактерию / под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М.: МИА, 2001. С. 39–57.
5. Сметник В.П. Обоснование и принципы заместительной гормонотерапии в климактерии // *Проблемы репродукции*. 1996. № 3. С. 32–37.
6. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 9. С. 543–546.
7. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Frölich M. et al. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM // *Diabetologia*. 1997. Vol. 40. № 7. P. 843–849.
8. Eaker E.D., Chesebro J.H., Sacks F.M. et al. Cardiovascular disease in women // *Circulation*. 1993. Vol. 88. № 4. Pt. 1. P. 1999–2009.
9. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications*. 1997. Vol. 11. № 2. P. 137–141.
10. Yasuda M., Kurabayashi T., Yamamoto Y. et al. Effect of hormone replacement therapy on bone and lipid metabolism in women oophorectomized for the treatment of gynecologic malignancies // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 1994. Vol. 47. № 2. P. 151–156.
11. Abraira C., Colwell J., Nuttall F. et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes // *Arch. Intern. Med*. 1997. Vol. 157. № 2. P. 181–188.
12. Barrett-Connor E., Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels // *Arteriosclerosis*. 1990. Vol. 10. № 4. P. 531–534.
13. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes // *Clin. Diabetes*. 1996. Vol. 142. P. 146–151.
14. Kafonek S.D. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. A review // *Drugs*. 1994. Vol. 47. Suppl. 2. P. 16–24.
15. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии // *Медицина климактерия*. М.: Литера, 2006. С. 166–186.
16. Сметник В.П., Карелина С.Н. Альтернативные пути коррекции климактерических расстройств // *Климактерий*. 2004. № 4. С. 3–6.
17. Сметник В.П. Селективные эстроген-рецепторные модуляторы – альтернатива заместительной гормонотерапии // *Руководство по остеопорозу* / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином, 2003. С. 236–244.
18. Вуттке В., Горков К., Сейдлова-Вуттке Д. Влияние клопогона кистевидного на метаболизм в костной ткани, состояние слизистой оболочки влагалища и различные параметры анализа крови у женщин в постменопаузе: двойное слепое плацебоконтролируемое и контролируемое конъюгированными эстрогенами исследование // *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16. № 20. С. 1363–1370.
19. Зайдлова-Вуттке Д., Вуттке В. Краткий обзор применения цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) в гинекологии // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. № 3. С. 47–52.

Alternative methods of management of climacteric symptoms in women with carbohydrate metabolism disorder

O.R. Grigoryan

Federal State Budgetary Institution 'Endocrinology Research Center' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Olga Rafaelyevna Grigoryan, iceberg1995@mail.ru

Menopausal hormone replacement therapy is prescribed regardless of the presence of diabetes; however, frequency of hormone replacement therapy in diabetic menopausal women is much lower than in women without diabetes (17% and 39%, respectively). According to the results of recent randomized studied, alternative and additive treatment methods have not demonstrated positive effects on menopausal syndrome as opposed to hormonal therapy. Yet many women prefer using of alternative therapies presumably due to their 'naturalness' and better safety. Besides, hormone replacement therapy is absolutely contraindicated in certain patient groups. In menopausal women with diabetes, cimicifuga racemosa extract BNO 1055 (Klimadynon®. Bionorica, AG, Germany) may be regarded as an effective non-estrogen alternative for the treatment of hot flushes lacking negative effects on carbohydrate metabolism.

Key words: menopause, diabetes mellitus, menopausal hormone replacement therapy, non-estrogen alternative, cimicifuga

23-25 ИЮНЯ

В ПЕРИОД БЕЛЫХ НОЧЕЙ



Уважаемые коллеги!

В июне 2013 года в Санкт-Петербурге состоялся ежегодный Всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум», который собрал более 1000 представителей здравоохранения России.

От имени Организационного комитета приглашаю вас принять участие в работе Конгресса «Балтийский медицинский форум» в июне 2014 года.

Целью Конгресса является обсуждение стандартов оказания медицинской помощи, инноваций высокотехнологичных методов лечения, последних новостей доказательной медицины, исследований в области внутренних болезней, клинической фармакологии, радиологии. В первую очередь Конгресс будет полезен представителям различных терапевтических специальностей, фармакологам, радиологам, работающим в стационарах и поликлиниках всех регионов России.

Для организаторов здравоохранения будет полезным семинар, посвященный вопросам организации закупок, правоприменительной практике перехода в 2014 году на

федеральную контрактную систему, который проведут профессиональные юридические консультанты, сотрудники ФАС (Федеральной антимонопольной службы).

Мы приглашаем к участию в Конгрессе в качестве докладчиков ученых, представителей практической медицины всех регионов России.

Организационный комитет Конгресса принимает тезисы к публикации. По завершении работы Конгресса официальным зарегистрированным участникам будут выдаваться дипломы за подписью президента Конгресса для предоставления на аккредитацию в рамках накопительной системы.

Уверен, что ваше участие в Балтийском медицинском форуме даст возможность получить новые знания, поделиться своим практическим опытом и что приобретенные знания послужат во благо наших пациентов.

Президент Всероссийского межрегионального конгресса «Балтийский медицинский форум»

д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, проректор по клинической работе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный терапевт Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

Мазуров Вадим Иванович

Место проведения:

конгресс-центр «Московский» гостиницы «Holiday Inn»

г. Санкт-Петербург, Московский проспект, 97А

Контакты: тел. +7 (812) 313 92 90, email: admin@baltmedforum.ru





Бесплодный брак

Р.А. Манушарова

Адрес для переписки: Роза Анастасьевна Манушарова, diogenis@rambler.ru

Брак считается бесплодным, если беременность не наступает после 12 месяцев регулярной половой жизни без применения контрацепции. Частота мужского и женского факторов бесплодия примерно одинакова и составляет 40%. В 15% случаев бесплодие обусловлено изменениями в организме обоих партнеров, в 10% причина бесплодия остается неустановленной. В статье-лекции рассматриваются основные причины бесплодия, современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин и мужчин, акцент делается на эндокринных нарушениях.

Ключевые слова: бесплодный брак, ановуляторное бесплодие, гипогонадизм

Женское бесплодие

Различают первичное и вторичное женское бесплодие. О первичном бесплодии говорят, если у женщины не было ни одной беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года в отсутствие контрацепции, о вторичном – при наличии беременности ранее, то есть при невозможности зачать ребенка после аборта, внематочной беременности, выкидыша, рождения ребенка. Добровольным бесплодием могут назвать ситуацию, если беременность нежелательна и женщина предохраняется, используя контрацептивные средства. Выделяют также абсолютное бесплодие, когда зачатие невозможно вследствие врожденной патологии или необратимых изменений в организме женщины, и относительное бесплодие, когда способность к оплодотворению не нарушена; в таких случаях уместно говорить о сниженной фертильности. Неспособность зрелого организма женщины к зачатию обусловлена следующими причинами:

- эндокринные нарушения (ановуляция) – 40%;
- тубо-перитонеальный фактор – 30%;

- гинекологические заболевания – 15–25%;
- иммунологический фактор – 3%;
- неустановленные факторы – 2–3%.

Основной причиной яичникового бесплодия является ановуляция – нарушение менструального цикла, в результате которого не происходит созревание и выход яйцеклетки из фолликула. Эндокринное (ановуляторное) бесплодие может иметь разное происхождение: гипоталамическое, гипоталамо-гипофизарное, яичниковое, заболевания щитовидной железы и надпочечников, хромосомные аномалии, нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки, нарушение функции маточных труб и др.

Этиологические факторы ановуляторного бесплодия

Гипоталамические причины. Гипоталамический дефицит гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормон – ГнРГ) приводит к нарушению регуляции гонадотропной функции гипофиза и, соответственно, функции яичников; клинически проявляется ановуляцией. Нарушение секреции ГнРГ может наступать при эмоциональном перенапряже-

нии, снижении массы тела, под воздействием лекарственных средств. **Гипофизарные причины.** К патологической гиперпролактинемии могут приводить микро- и макроаденомы передней доли гипофиза, пролактиномы. Во всех случаях при подозрении на аденому гипофиза необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ). Незначительное повышение уровня пролактина, чаще всего временное, может возникать при эмоциональном перенапряжении.

Яичниковые причины. Различают первичную и вторичную яичниковую недостаточность. Причина первичной яичниковой недостаточности – патология яичников, вторичной – снижение секреции ГнРГ в гипоталамусе или гонадотропных гормонов в аденогипофизе. Преждевременная яичниковая недостаточность может иметь генетически обусловленное, аутоиммунное, идиопатическое, функциональное (снижение массы тела, физическая нагрузка, лекарственные препараты) происхождение. Наиболее частой причиной ановуляции яичникового генеза является синдром поликистозных яичников. Нередко выявляется синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула. Это состояние могут вызвать некоторые лекарственные средства (ингибиторы простагландинсинтетазы), часто оно наблюдается при эндометриозе, стрессе, гиперандрогении, гиперпролактинемии, воспалительных процессах в яичниках. Диагноз устанавливается на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) или лапароскопии.

Щитовидная железа и надпочечники. Гипотиреоз или гипертиреоз сопровождаются нарушени-



ем функции гипофиза, яичников, что приводит к ановуляции. При болезни Иценко – Кушинга и других случаях гиперкортизолемии повышенные уровни тестостерона и кортизола вызывают подавление гонадотропной функции гипофиза, а также нарушение функции яичников, при этом может развиваться вторичный поликистоз яичников. *Хромосомные аномалии* приводят к аменорее и также сопровождаются бесплодием.

Нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки происходит в результате снижения уровня прогестерона; может быть вызвано деформацией полости матки при подслизистой миоме матки.

Нарушение функции маточных труб может быть следствием воспалительных процессов придатков матки, которые приводят к нарушению захвата ооцита в результате образования перитубарных спаек и повреждений фимбрий, а также повреждения эпителия труб. Функция маточных труб может быть нарушена при эндометриозе, деструктивном аппендиците, нагноении после хирургического вмешательства на органах малого таза или брюшной полости.

Снижение фертильности могут способствовать курение, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков, психологические факторы, неблагоприятное воздействие окружающей среды.

Диагностика

Для установления причины женского бесплодия необходимо изучить гормональный статус, провести УЗИ органов малого таза, надпочечников, проанализировать физическое, психическое и социальное здоровье пациента и сопоставить с течением заболевания, а также с результатами проведенного лечения. Исследование качества жизни позволяет оптимизировать тактику и стратегию при лечении женщин с различными заболеваниями репродуктивной системы. Проводят следующие диагностические исследования:

- определение функциональных изменений в яичниках и матке;

- выявление инфекции мочеполовых путей;
- оценка состояния полости матки и проходимости маточных труб;
- выявление иммунологического конфликта между супругами.

Наиболее информативными исследованиями гормональной функции яичников являются ультразвуковой и гормональный мониторинг, дополненный измерением базальной температуры. При бесплодии обследованию больных необходимо начинать с определения уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в крови. В раннюю фолликулярную фазу цикла уровень ФСГ должен быть ниже 3–5 МЕ/л. Превышение нормативных величин указывает на то, что биологический возраст яичников старше хронологического возраста женщины. Исследование содержания ФСГ должно проводиться вместе с определением уровня эстрадиола, так как при концентрации эстрадиола выше 250 пмоль/л снижается уровень ФСГ (по механизму отрицательной обратной связи). Для исключения синдрома поликистозных яичников дополнительно вычисляется коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ.

Чтобы оценить состояние углеводного обмена, следует измерить уровень глюкозы и инсулина крови натощак. При необходимости проводится глюкозотолерантный тест. В середине лютеиновой фазы цикла определяют уровень прогестерона (через 5–7 дней после подъема базальной температуры). Исследуется функция щитовидной железы и уровень пролактина в крови.

В последнее время обследование больных с бесплодием рекомендуется начинать с исследования содержания пролактина в крови, поскольку повышенный уровень пролактина диагностируется у 20–25% пациенток с бесплодием и различными нарушениями менструального цикла, а у 40–45% из них причиной гиперпролактинемии являются макро- и микроопухоль гипофиза.

УЗИ органов малого таза проводится на начальных этапах обследова-

ния больных с бесплодием, а гистеросальпингография – в фолликулярную фазу цикла.

Лечение гормонального бесплодия

При лечении ановуляторного бесплодия для восстановления фертильности назначают кломифена цитрат или препараты гонадотропных гормонов, приготовленные из мочи беременных или постменопаузальных женщин, а в последние годы – полученные путем генной инженерии.

Кломифена цитрат – антиэстрогенный препарат, обладающий способностью связывать рецепторы эстрадиола во всех органах-мишенях, в том числе в гипоталамусе, в месте синтеза ГнРГ, который вызывает увеличение секреции гонадотропинов и особенно ФСГ. Повышение уровня ФСГ стимулирует процесс созревания фолликулов в яичниках и приводит к увеличению концентрации эстрадиола. Подавляя регулирующее влияние эндогенных эстрогенов, кломифена цитрат блокирует нормальный механизм обратной связи, что вызывает усиление частоты циклической секреции ГнРГ. Препарат назначается со 2-го дня менструального цикла по 25–50 мг или 100 мг в течение 5 дней, а в случае аменореи – со 2-го дня индуцированного менструалоподобного цикла. У больных с синдромом поликистозных яичников имеется повышенная чувствительность к препаратам, стимулирующим овуляцию, поэтому таким больным кломифена цитрат назначают в дозе не более 25–50 мг. Эффективность лечения оценивают с помощью УЗИ. С 9–10-го дня менструального цикла следует контролировать диаметр доминантного фолликула, а на 13–14-й день – преовуляторный фолликул, который должен иметь размеры 16–26 мм. Если при УЗИ зафиксировано исчезновение или постепенное уменьшение доминантного фолликула, произошла овуляция. При обнаружении по данным УЗИ трех и более фолликулов размером 18–22 мм следует избегать полового контакта. Уровень прогестерона сыворотки крови, превышающий 20 нмоль/л

Эндокринология



на 21-й день менструального цикла, свидетельствует об овуляции.

В настоящее время стимуляцию овуляции рекомендуется проводить не дольше 6 месяцев, что связано с повышением риска развития рака яичников при приеме кломифена цитрата в течение более 12 месяцев. В реальной практике по причине частой коррекции дозы препарат нередко используется более длительное время.

Из побочных эффектов кломифена цитрата чаще всего отмечают приливы, которые возникают в 10% случаев и исчезают после прекращения приема препарата. Иногда на фоне терапии кломифена цитратом может происходить увеличение размера яичников. Редко больные отмечают такие нежелательные явления, как тошнота, рвота, депрессия, нервозность, утомляемость, бессонница, головная боль, увеличение массы тела, боли в молочных железах. При назначении высоких доз препарата больным с синдромом поликистозных яичников частота побочных эффектов увеличивается. В отсутствие эффекта от применения кломифена цитрата у таких пациенток необходимо проведение лапароскопической диатермокоагуляции яичников или назначение гонадотропинов.

При синдроме лютеинизации неовулировавшего фолликула происходит снижение синтеза и секреции прогестерона, поэтому таким больным назначают препараты прогестерона перорально или интравагинально с 16-го по 26-й день цикла (например, Утрожестан по 100 мг в сутки или Дюфастон 10 мг 2 раза в сутки), затем проводят стимуляцию овуляции.

В табл. 1 приведен алгоритм лечения бесплодия в зависимости от его генеза.

Мужское бесплодие

Созревание сперматозоидов в яичках происходит под влиянием гонадотропинов, секретируемых гипофизом, и мужских половых гормонов (андрогенов). В отличие от женского организма, в регуляции репродуктивной системы мужчины нет цикличности.

Диагностика и лечение

Половая потенция мужчины не является показателем его фертильности, так как способность к оплодотворению определяется качеством сперматозоидов. У мужчин, кроме определения уровня мужских половых гормонов и их суточного ритма, необходимо исследовать спермограмму до, на фоне проведения и после окончания лечения. Мужская фертильность определяется следующими ключевыми факторами: сперматогенез, транспорт сперматозоидов, способность сперматозоида проникнуть в яйцеклетку, чтобы внести в нее генетический материал. Для выявления причин бесплодия важно знать следующие особенности транспорта сперматозоидов. Семенная жидкость почти сразу после эякуляции образует гель, но через 20–30 минут разжижается под влиянием ферментов, поступающих из предстательной железы. В некоторых случаях семенная жидкость остается вязкой, удерживает в себе сперматозоиды и препятствует их продвижению в матку. В норме кислотность семенной жидкости выше 6 рН, что защищает сперматозоиды от вредного воздействия кислого рН влагалища.

На пути от влагалища до трубочек число сперматозоидов значительно уменьшается. В среднем из 200–300 млн сперматозоидов, попавших во влагалище, яйцеклетки достигают менее 200. Некоторая часть сперматозоидов разрушается под влиянием влагалищных ферментов, а также в результате «выдавливания» семенной жидкости из входа во влагалище. Наибольшее число сперматозоидов гибнет во время прохождения через маточные трубы. Фагоцитоз сперматозоидов происходит на всем протяжении репродуктивного тракта. Обследование и лечение больных для установления причины бесплодия проводится андрологом или урологом.

Обследование мужчины при бесплодии начинается с анализа спермограммы, что позволяет определить объем спермы, общее количество сперматозоидов, коли-

чество активноподвижных и нормальных по строению сперматозоидов. Кроме того, подсчитывается количество лейкоцитов, определяется вязкость спермы, время разжижения. Отсутствие разжижения семенной жидкости является одной из причин мужского бесплодия.

Еще одним фактором, приводящим к мужскому бесплодию, может быть агглютинация сперматозоидов. Временами это происходит у большинства мужчин. Однако обнаружение агглютинации сперматозоидов в повторных пробах указывает на аутоиммунную реакцию или инфекцию. При выявлении большого количества патологических по строению сперматозоидов показано дополнительное исследование – морфологический анализ спермы. На основании проведенных исследований устанавливается характер патологии сперматозоидов и определяется метод лечения бесплодия. Созревание сперматозоидов во многом зависит от воздействия внутренних и внешних неблагоприятных факторов. Алкоголь, никотин, профессиональные вредности, стрессы, нервное и общее переутомление, острые и хронические заболевания ухудшают качество спермы.

Состав сперматозоидов возобновляется в течение трех месяцев. Это необходимо учитывать при сдаче спермы на анализ. Чем дольше удастся соблюдать здоровый образ жизни, тем лучше результат. Перед сдачей спермы на анализ необходимо воздерживаться от полового контакта в течение 3–5 дней. Соблюдение этого условия позволяет получить наилучший состав и качество сперматозоидов. Ежедневные или более частые эякуляции могут привести к снижению качества сперматозоидов, но и воздержание в течение 5–7 дней и дольше тоже нежелательно, поскольку увеличение числа сперматозоидов не способствует «сохранению спермы» (как полагают некоторые пациенты), а сопровождается снижением их подвижности в результате возрастания доли старых клеток. Наиболее частыми причинами мужского бесплодия являются:



- воспалительные заболевания (простатиты, уретриты и др.);
 - непроходимость (обтурация) семявыносящих канальцев;
 - расширение вен семенного канатика (варикоцеле);
 - гормональные и сексуальные нарушения.
- Не всегда удается выявить все возможные причины бесплодия. Мужской фактор бесплодия встречается в 40% случаев; неустановленные причины – в 10%. При осмотре могут быть выявлены физические нарушения, например, резко выраженная гипоспадия, при которой сперма не попадает во влагалище. Крайне редко при сахарном диабете, неврологических нарушениях, после простатэктомии может происходить ретроградная эякуляция спермы в мочевого пузырь. В отдельных случаях для выяснения причины бесплодия помимо

Таблица 1. Алгоритм лечения различных форм бесплодия*

Нозологическая форма	Объем лечебной помощи/другие мероприятия	Сроки лечения
<i>Бесплодие, связанное с нарушением овуляции</i>		
Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (ЛГ ≤ 5 МЕ/л, ФСГ ≤ 3 МЕ/л, эстрадиол ≤ 100 МЕ/л)	Первый этап – подготовительный, заместительная, циклическая терапия эстрогенами и гестагенами	3–6 мес.
	Второй этап – индукция овуляции с использованием прямых стимуляторов яичников (Хумегон, Пергонал, Метродин ВЧ, Пурегон, Гонал-ф, Профази, Прегнил)	3–6 мес., в зависимости от возраста женщины
	В отсутствие эффекта от моноовуляции – ЭКО с ПЭ на фоне индукции суперовуляции	До 6 мес.
Гипоталамо-гипофизарная дисфункция: ■ яичниковая форма ■ надпочечниковая форма	Подготовительная терапия синтетическими прогестинами	3–6 мес.
	Подготовительная терапия глюкокортикостероидами (дексаметазон и др.) в зависимости от уровня андрогенов	3–6 мес.
	При нормализации уровня андрогенов – стимуляция овуляции с помощью кломифена цитрата (Клостилбегит) под контролем УЗИ и уровня эстрадиола в крови. При наличии фолликула 18–20 мм в диаметре – Профази (Прегнил) 10 тыс. ЕД однократно	3–6 мес.
	В отсутствие эффекта от использования кломифена цитрата – стимуляция овуляции ЧМГ (Хумегон, Пергонал, Метродин ВЧ). Если гормонотерапия неэффективна – оперативная лапароскопия. В отсутствие эффекта в течение 3–6 мес. – ЭКО с ПЭ	3–6 мес.
Гиперпролактинемия	При отсутствии показаний к нейрохирургической операции – дофаминомиметики в зависимости от уровня пролактина под контролем базальной температуры и УЗИ	6–24 мес.
Яичниковая недостаточность, связанная с гипофункцией аденогипофиза (гипернадотропный гипогонадизм) (ЛГ > 30 МЕ/л, ФСГ > 20 МЕ/л)	ЭКО с донацией ооцитов. Усыновление	До 6 мес.
<i>Бесплодие трубного генеза</i>	Оперативная лапароскопия для восстановления проходимости маточных труб. При отсутствии беременности в течение 6–12 мес. показано ЭКО с ПЭ. При отсутствии маточных труб или невозможности восстановления их проходимости – ЭКО с ПЭ	До 6 менструальных циклов
<i>Бесплодие маточного генеза</i>		
Отсутствие матки	Суррогатное материнство или усыновление	
Аномалии развития матки	Если возможно, оперативное реконструктивное лечение	
Синехии в полости матки	Рассечение синехий при гистероскопии с последующей терапией эстрогенами и гестагенами в циклическом режиме	2–3 мес.
Полипоз эндометрия	Удаление полипов эндометрия с последующей терапией гестагенами	3 мес.
Гипоплазия, аплазия эндометрия	Суррогатное материнство или усыновление	
<i>Бесплодие шеечного генеза</i>	Инсеминация спермой мужа или донора в физиологическом или индуцированном цикле. При отсутствии эффекта – ЭКО с ПЭ	До 6 мес.
<i>Другие формы бесплодия</i>		
Урогенитальная инфекция	Антибактериальная терапия с учетом возбудителя у мужа и жены	
Эндометриоз	Оперативная лапароскопия. Гормонотерапия в послеоперационном периоде (Данол, Дановал, Диферелин, Золадекс)	До 6 мес.
Миома матки, сопровождающаяся бесплодием	В зависимости от размеров и расположения узлов – оперативное лечение (консервативная миомэктомия) или консервативная терапия с применением агонистов ГнРГ. Далее – индукция овуляции в зависимости от гормонального фона	3–6 мес.

ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, ПЭ – перенос эмбриона, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЧМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин.

* Адаптировано по: Лихачев В.К. Практическая гинекология. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 664 с.



спермограммы следует провести биопсию яичек. Азооспермия (отсутствие сперматозоидов в спермальной жидкости) при наличии сперматогенеза указывает на непроходимость протоков. Если при биопсии выявляют полную гиалинизацию и фиброз семенных канальцев, возможность фертильности почти исключается.

Наиболее частой причиной мужского бесплодия являются воспалительные процессы непосредственно в тестикулах (орхиты, орхидипидимиты) и в семявыносящих путях (эпидидимит, дифферентит, везикулит). Примерно у 15–20% мужчин, перенесших эпидемический паротит, возникает орхит, который в половине случаев заканчивается гипоплазией тестикулов различной степени. При обнаружении инфекции мочеполовых путей следует назначить антибактериальную терапию и, возможно, массаж предстательной железы.

У 25% бесплодных мужчин имеется вариколез левой внутренней семенной вены, перевязка которой в 50% случаев обуславливает возможность оплодотворения. При

клинически выраженном варикоцеле обычно уменьшены размеры левого яичка. Следует отметить, что варикоцеле выявляют у 10–15% мужчин в общей популяции, и примерно у половины из них имеются нарушения спермограммы. Даже слабо выраженное варикоцеле может влиять на качество спермы, что связано с повышением температуры яичек. Мужчины с нормальной спермограммой, но у которых диагностировали варикоцеле, нуждаются в периодическом обследовании, поскольку со временем показатели спермограммы у них могут ухудшиться.

Эндокринные нарушения нечасто служат причиной мужского бесплодия. Тем не менее необходимо исследовать содержание ФСГ, ЛГ, тестостерона и пролактина. При обнаружении повышенного уровня пролактина проводится дальнейшее диагностическое обследование с целью выявления/исключения опухоли гипофиза.

Встречаются случаи бесплодного брака, когда оба половых партнера здоровы, а беременность не наступает. Часто это бывает связано

с их иммунологической несовместимостью, когда в организме женщины вырабатываются антитела к сперматозоидам. Эти белки подавляют подвижность сперматозоидов и их способность к оплодотворению яйцеклетки.

Существуют специальные методы диагностики иммунологической несовместимости. Наиболее простой из них – посткоитальный тест – позволяет получить сведения о поглощающей способности шеечной слизи, равно как и о способности сперматозоидов достигать ее и выживать в ней. Тест планируют на ожидаемый день овуляции, который определяют по предшествующим картам базальной температуры, длительности предыдущих циклов и степени влажности влагалища. Забор цервикальной слизи производится не позднее чем через 12 часов после коитуса при предшествующем 48-часовом воздержании; шеечную слизь берут пинцетом. Растяжимость слизи должна быть не менее 8–10 см. Слизь, полученная во время овуляции, содержит 90–95% воды; она должна быть водянистой, жидкой, прозрачной и обильной, а также не должна содержать клеток. При высушивании на предметном стекле слизь напоминает лист папоротника. Слизь до овуляции и начиная с 24–48 часов после нее имеет густую и вязкую консистенцию, высыхает в виде аморфных глыбок. Слизь оптимального состава для выживания сперматозоидов обычно сохраняется в течение 2–3 дней, но у разных женщин он неодинаков и колеблется от 1 до 5 дней и даже дольше. Нормальным числом, обнаруживаемым при посткоитальном тесте, считают от 1 до 20 сперматозоидов в поле зрения. Если при повторных тестах сперматозоиды не обнаруживают или находят лишь неподвижные клетки, прогноз менее благоприятный, чем при обнаружении живых сперматозоидов. Лечение становится безуспешным особенно в тех случаях, когда при повторных посткоитальных тестах не находят сперматозоиды или находят только мертвые формы, несмотря на хорошую слизь и спермограмму.

Таблица 2. Классификация гипогонадизма у мужчин*

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм		Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм	
врожденный	приобретенный	врожденный	приобретенный
<ul style="list-style-type: none"> ■ Анорхизм ■ Крипторхизм ■ Генетические аномалии: <ul style="list-style-type: none"> ✓ синдром Клайнфельтера (47,XXY) и сходные с ним синдромы; ✓ синдром Тернера у мужчин и синдром Нунан; ✓ синдром XX-male у мужчин (46,XX); ✓ синдром Рейфенштейна; ✓ синдром ХУУ ■ Сертоли-клеточный синдром 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Инфекционно-воспалительные заболевания яичек ■ Опухоли яичек ■ Травмы яичек ■ Воздействия неблагоприятных факторов внешней среды 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Синдром Каллмана ■ Синдром Паскуалини (синдром «фертильных евнухов») ■ Синдром Мэддока ■ Синдром Прадера – Вилли ■ Краниофарингиома 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Деструктивные поражения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли гипофиза, синдром пустого турецкого седла, травмы гипоталамо-гипофизарной области, хирургические повреждения гипоталамо-гипофизарной области) ■ Гиперпролактинемический гипогонадизм ■ Гипогонадизм при других эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Иценко – Кушинга, гипофизарный нанизм, акромегалия) ■ Гипогонадизм при тяжелых соматических заболеваниях (цирроз печени, почечная недостаточность, нервная анорексия)

* Классификация Г.И. Козлова в модификации И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко и В.В. Фадеева.

Адаптировано по: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 422 с.



Гипогонадизм как основная причина бесплодия у мужчин

Гипогонадизм – патологическое состояние, обусловленное снижением внутрисекреторной и репродуктивной функции яичек и характеризующееся недоразвитием половых органов, вторичных половых признаков и обычно бесплодием.

Гипогонадизм может быть первичным и вторичным (табл. 2). Первичный гипогонадизм – синдром, обусловленный непосредственным воздействием патологического процесса на половые железы, может быть врожденным и приобретенным. К причинам врожденных нарушений функций яичек относятся дисгенезия семенных канальцев (синдром Клайнфелтера), дисгенезия или аплазия яичек, аплазия зародышевой ткани. Приобретенные нарушения функции яичек возникают вследствие их травмы, хирургической кастрации, туберкулеза, осложнений после орхита на почве острых инфекций (эпидемический паротит и др.), сифилиса, гонореи, действия ионизирующей радиации и т.д. Сертоли-клеточный синдром может развиваться после облучения яичек с лечебной целью, после химиотерапевтического лечения опухолей, при тяжелых заболеваниях нервной системы (рассеянный склероз). Вторичный гипогонадизм – синдром, возникающий главным образом вследствие гипоталамо-гипофизарной недостаточности, приводящей к уменьшению продукции гонадотропных гормо-

нов с последующим понижением функции яичек, также может быть врожденным и приобретенным. Вторичный врожденный гипогонадизм возникает при синдромах Каллманна, Паскуалини, Мэддока, Прадера – Вилли и др. Причинами вторичного приобретенного гипогонадизма могут быть травматические или хирургические повреждения гипоталамо-гипофизарной области, опухоли задней, синдром пустого турецкого седла. У детей причиной вторичного врожденного гипогонадизма может быть краниофарингиома, разрушающая ткань гипоталамуса и гипофиза, вследствие чего нарушается секреция гонадотропных гормонов. Он может возникнуть при синдроме Кушинга, гипофизарном нанизме, акромегалии, гипотиреозе, тиреотоксикозе, синдроме гиперпролактинемии, сахарном диабете и других тяжелых соматических заболеваниях (нервная анорексия, почечная недостаточность, цирроз печени). Гипогонадизм может быть гипергонадотропным, гипогонадотропным и нормогонадотропным. Гипергонадотропный гипогонадизм наблюдается при первичном гипогонадизме, а гипогонадотропный – при вторичном. Нормогонадотропный гипогонадизм встречается реже. Он характеризуется низкой продукцией андрогенов (по причине скрытой недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы) при нормальном уровне гонадотропных гормонов.

Выделяют эмбриональные, допубертатные и постпубертатные формы гипогонадизма. На ранних стадиях половой дифференцировки (9–14-й неделе беременности) вследствие гипогонадизма происходит интерсексуальное развитие (мужской псевдогермафродитизм). На более поздних стадиях внутриутробного периода жизни дефицит тестостерона может привести к развитию дистопии яичек и резкому недоразвитию полового члена. Допубертатные формы гипогонадизма характеризуются слабой выраженностью или отсутствием вторичных половых признаков и формирующимся евнухоидным синдромом. При постпубертатных формах гипогонадизма у нормально сформированных (половозрелых) пациентов происходит исчезновение вторичных половых признаков, что проявляется в гипоплазии яичек, эректильной дисфункции, уменьшении оволосения лица и тела и др.

При первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин применяют препараты тестостерона, например, эфир природного андрогена тестостерона ундеканат (препарат Небидо), который вводится 1 раз в 10–14 недель в дозе 1 г (1 ампула содержит 250 мг тестостерона ундеканата).

Некоторые авторы рекомендуют не подвергать мужчину неспецифической гормональной терапии, а прибегнуть к работе с эякулятом, включающей в себя искусственное осеменение спермой мужа или донора. ❁

Эндокринология

Infertile couple

R.A. Manusharova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education', Moscow

Contact person: Roza Anastasyevna Manusharova, diogenis@rambler.ru

Infertile couple is a couple with unwanted non-conception after 12 months of regular sexual intercourse. Prevalence of male and female infertility is much the same and amounts to 40%. In 15% of infertile couples, both male and female factors are involved. In 10% of cases, cause of infertility stays unidentified. The article deals with most common causes of infertility, current methods of diagnosis and management of male and female infertility emphasizing the role of endocrine disorders.

Key words: infertile couple, anovulatory infertility, hypogonadism



¹ Общая медицинская практика, Берлин, Германия

² «ИнКьюФарм Юроп Лтд.», Отдел исследований и разработки, Лондон, Великобритания

³ Институт клинической фармакологии и токсикологии, Университетский медицинский комплекс «Шарите», Берлин, Германия

Комплекс из натуральных волокон снижает вес при избыточной массе тела и ожирении: двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование*

Б. Грубе¹, П.В. Чонг², К.Ц. Лау², Х.Д. Орцеховски³

Адрес для переписки: Пи-Вин Чонг, pwchong@inqpharm.com

В доклинических исследованиях и в исследованиях с участием людей было показано, что патентованный комплекс из натуральных волокон (литрамин IQP G-002AS), полученный из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*) и стандартизованный в отношении липофильной активности, уменьшает всасывание жира, содержащегося в пище, посредством связывания жиров в желудочно-кишечном тракте. В настоящей работе мы изучали эффективность и безопасность применения IQP G-002AS для уменьшения массы тела. В исследовании участвовали 125 взрослых пациентов с избыточным весом и ожирением. Участники исследования получили рекомендации по физической нагрузке и диетотерапии, включая планы гипокалорийной диеты (30% калорий из жиров и дефицит в 500 ккал/день). По окончании двухнедельной вводной фазы приема плацебо участники исследования были случайным образом распределены по группам лечения и получали IQP G-002AS (далее IQ) или плацебо по 3 г/день. Первичным ожидаемым результатом было изменение массы тела по сравнению с исходным значением; вторичные ожидаемые результаты включали дополнительные показатели ожирения и параметры безопасности. Фазу лечения продолжительностью 12 недель завершили 123 участника (популяция «все пациенты, начавшие получать лечение» (ITT): 30 мужчин и 93 женщины; средний индекс массы тела (ИМТ) – $29,6 \pm 2,8$ кг/м², средний возраст – $45,4 \pm 11,3$ лет). Среднее изменение массы тела относительно исходного значения составило $3,8 \pm 1,8$ кг в группе пациентов, принимавших IQ, в сравнении с $1,4 \pm 2,6$ кг в группе плацебо-контроля ($p < 0,001$). На фоне приема IQ большее количество пациентов достигло 5%-ного уменьшения массы тела относительно исходных показателей по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p = 0,027$). Кроме того, в сравнении с группой плацебо в группе приема IQ наблюдалось значимо более выраженное уменьшение ИМТ, содержания жира в организме и окружности талии. Комплекс IQ хорошо переносился, его прием не сопровождался нежелательными побочными реакциями. Полученные результаты позволяют заключить, что комплекс из натуральных волокон литрамин IQP G-002AS эффективно стимулирует снижение массы тела.

Ключевые слова: ожирение, уменьшение массы тела, содержание жира в организме, литрамин IQP G-002AS

* Перевод. Статья впервые опубликована в журнале "Obesity": Grube B., Chong P.W., Lau K.Z., Orzechowski H.D. A natural fiber complex reduces body weight in the overweight and obese: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Obesity (Silver Spring). 2013. Vol. 21. № 1. P. 58–64.



Введение

Ожирение – это избыточное накопление жира, связанное с хроническими заболеваниями и уменьшающее ожидаемую продолжительность жизни. Ожирение занимает пятое место в мире среди рисков смерти [1]. Заболевание развивается вследствие избыточного уровня потребления калорий, превышающего расход энергии. Ожирение и избыточный вес отмечаются у 44% больных сахарным диабетом, у 23% пациентов с ишемической болезнью сердца и у 7–41% пациентов со злокачественными новообразованиями, такими как рак толстой кишки и рак молочной железы [1]. Ожирение признано глобальной проблемой здравоохранения, приобретшей масштаб эпидемии. Это заболевание не зависит от пола, этнической принадлежности и возраста и поражает одного из десяти взрослых во всем мире [2].

В настоящее время в США насчитывается 100 млн человек (взрослых) с избыточным весом или ожирением, а по оценкам, произведенным в рамках проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease – Международный мониторинг в области сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития), в странах Европы ожирением страдают по меньшей мере 15% мужчин и 22% женщин. Аналогичные данные получены во многих развивающихся странах (включая Китай, Малайзию и часть Северной Америки). В отличие от развитых стран, где ожирение ассоциируется с низким социальным статусом, в развивающихся странах оно считается показателем благосостояния и рост частоты этого заболевания положительно коррелирует с улучшением социально-экономической ситуации в целом [3].

Широкое распространение и увеличение частоты случаев ожирения, наблюдаемые в последние два десятилетия, отрицательно влияют на экономику многих стран мира [4]. Установлена прямая

связь между ожирением и депрессией [5–7], причиной которой может быть низкая оценка своего внешнего вида и отрицательная эмоциональная реакция на соблюдение диеты [8]. В Соединенных Штатах Америки общие прямые и косвенные годовые затраты, связанные с ожирением, составили не менее 215 млрд долларов США (по данным на 2010 г.) [9], а в 15 странах Европейского Союза – около 32,8 млрд евро (по данным на 2002 г.) [10].

Вместе с тем уменьшение общего потребления калорий может предотвратить появление избыточного веса и развитие ожирения. Ранее проведенные исследования показали, что высокое содержание в рационе питания жиров, как и углеводов (при недостаточной физической активности), играет большую роль в развитии ожирения [11]. Таким образом, использование средств, уменьшающих усвоение в кишечнике содержащихся в пище жиров, является эффективным подходом к регулированию массы тела.

Тем не менее выбор эффективных и безопасных средств для уменьшения всасывания жиров, содержащихся в пище, весьма ограничен. Ингибиторы липазы, как правило, регистрируются органами здравоохранения как средства, способствующие снижению веса, уменьшая всасывание жиров, содержащихся в пище, путем ингибирования панкреатической липазы [12–15]. Однако при этом виде фармакотерапии отмечаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как недержание кала, метеоризм, сопровождающийся диареей, маслянистые выделения из прямой кишки [13, 16, 17], а также поражение печени [18]. Между тем интерес к нефармакологическим средствам, включая прием пищевых волокон, продолжает расти, несмотря на то что ненадлежащее определение характеристик продуктов и недостаток данных клинических исследований ставят под вопрос эффективность пищевых продуктов для уменьшения массы тела.

Литрамин IQP G-002AS представляет собой комплекс из натуральных волокон, полученный из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*), обогащенный растворимыми волокнами акации (*Acacia spp.*) Установлено, что комплекс IQP G-002AS, стандартизованный по параметру липофильной активности, понижает всасывание жира, содержащегося в пище, посредством связывания жиров в ЖКТ. Липофильный комплекс IQP G-002AS связывается с жирами пищи, образуя комплексы «жир – волокно», которые не всасываются в кишечнике и поэтому выводятся из организма [19].

Ранее в экспериментальных работах на *in vitro* моделях ЖКТ, в исследованиях с участием животных и людей была показана эффективность IQP G-002AS в отношении связывания с жирами, при этом уменьшение всасывания жиров, содержащихся в пище, после приема IQP G-002AS составляло до 27% [19].

В настоящей работе мы изучали эффективность и безопасность IQP G-002AS в рамках рандомизированного контролируемого исследования, проведенного с целью проверки гипотезы, согласно которой прием IQP G-002AS способствует более выраженному снижению массы тела в сравнении с плацебо у людей с избыточной массой тела и умеренным ожирением.

Материалы и методы

Участники исследования

Участников исследования набирали через объявления в местной прессе. К числу подходящих участников относились мужчины и женщины с ожирением и избыточным весом ($25 \leq \text{ИМТ} \leq 35$) в возрасте от 18 до 60 лет. Женщин детородного возраста включали в исследование только после согласия использовать одобренные методы контрацепции на протяжении всего исследования. Участники с известной чувствительностью к ингредиентам исследуемых средств были исключены из исследования. Другими крите-

эндокринология



риями исключения являлись наличие любого заболевания ЖКТ, расстройство питания в анамнезе, прием препаратов против ожирения, применение препаратов, оказывающих влияние на функцию ЖКТ, злоупотребление алкоголем, отказ от курения в течение предыдущих 6 месяцев, заболевания сердца в анамнезе, заболевания почек в анамнезе, участие в аналогичных исследованиях или программах снижения веса в течение 6 месяцев до начала настоящего исследования, а также беременность и грудное вскармливание. Все участники добровольно подписали форму информированного согласия. Клиническое исследование было одобрено комитетом по этике Университетского медицинского комплекса «Шарите» в Берлине и проводилось в соответствии с европейской нормой Международной организации по стандартизации (ИСО) EN ISO 14155, Хельсинкской декларацией (Сомерсет, 1996) Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association – WMA) и Руководством по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95).

Дизайн исследования

Данное двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое клиническое исследование проводилось в двух исследовательских центрах Германии с августа по декабрь 2010 г. Германия является одной из европейских стран, значительная часть населения которой имеет избыточный вес или страдает ожирением: ИМТ ≥ 25 кг/м² отмечен у 61,7% мужчин и 45,2% женщин [20]. Исследование включало вводную фазу приема плацебо продолжительностью 2 недели и фазу лечения продолжительностью 12 недель. Предполагалось, что вводная фаза поможет оценить уровень соблюдения участником исследования режима приема препарата (на основании совокупного приема таблеток плацебо) и режима питания. По завершении двух-

недельной вводной фазы участники, соблюдавшие инструкции по меньшей мере на 80% и достигшие уменьшения массы тела на фоне диетотерапии, а также участники, суточный прием калорий у которых отклонялся менее чем на 20% от предписанного, были случайным образом в соотношении 1:1 распределены по группам приема IQP G-002AS (IQ) или плацебо. Рандомизация производилась независимым биостатистиком с использованием блоков (размер блока – 4 участника) в соответствии со схемой BIAS для Windows, версия 9.2 (<http://www.bias-online.de>).

Во время двенадцатинедельного периода лечения участники получали две таблетки IQ по 500 мг или такие же таблетки плацебо три раза в день (во время завтрака, обеда и ужина). Таблетка плацебо, внешне идентичная таблетке IQ, содержала 500 мг микрокристаллической целлюлозы вместо активных ингредиентов. Таблетки были упакованы во флаконы и промаркированы независимым фармацевтом для каждого участника в соответствии со схемой рандомизации. Все участники и занятый в исследовании персонал не были информированы относительно распределения по группам.

Участников просили соблюдать сбалансированную и умеренную гипокалорийную диету на протяжении двухнедельной вводной фазы и двенадцатинедельной фазы лечения. В соответствии с планом умеренной гипокалорийной диеты, разработанным Германским институтом сердца в Берлине, 30% калорий поступали с жирами, 55% – с углеводами и 15% – с белками. Суточная норма калорий (для каждого участника) рассчитывалась при помощи уравнения Института медицины (Institute of Medicine – ИОМ) Национальной академии наук США с учетом возраста, пола, массы тела и интенсивности физической нагрузки [21]. Количество калорий, содержащихся в умеренной гипокалорийной диете, равнялось оцененной суточной потребности минус

500 ккал. Участникам также рекомендовали постепенно повышать физическую нагрузку (30 минут физической нагрузки умеренной интенсивности, такой как ходьба или поездки на велосипеде). Перед началом исследования всем участникам были розданы планы диеты, которые корректировались каждые 4 недели в течение двенадцатинедельного периода лечения. Перед началом исследования, а также по истечении 4 и 8 недель исследования участники получали дневники самоконтроля, которые оценивались во время каждого визита (за исключением нулевого).

Скрининг

На скрининговом визите осуществлялся сбор анамнеза, проводилось общее физикальное обследование и измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, массы тела, роста, окружности талии и содержания жира в организме. Производился забор крови для биохимического анализа, общего анализа крови, определения липидного профиля и теста на беременность. Анализ образцов крови производился централизованно (Институт медицинской диагностики в Берлине, Германия).

Параметры эффективности

Первичным параметром эффективности являлось изменение массы тела (кг) через 12 недель в сравнении с исходным значением. Масса тела измерялась перед началом фазы лечения и каждые 4 недели в течение двенадцатинедельного периода с использованием калиброванных весов (Tanita BC-420 SMA; «Танита», Токио, Япония), при этом участники исследования были в нижнем белье и без обуви.

К вторичным параметрам эффективности относили долю участников, достигших не менее 5 и 10%-ного снижения исходного уровня массы тела; уменьшение средней окружности талии (измеряли на уровне середины расстояния между боковой нижней границей ребер



и гребнем подвздошной кости); изменение содержания жира в организме (в кг и %) (содержание жира оценивали методом анализа биоэлектрического сопротивления с применением валидизированных электронных весов Tanita BC-420 SMA). Указанные параметры определяли исходно и каждые 4 недели в течение двенадцатинедельного периода лечения.

Параметры безопасности

Оценку безопасности производили на основании показателей жизненно важных функций (частота сердечных сокращений и артериальное давление в состоянии покоя) и показателей крови – биохимических (электролиты, содержание жирорастворимых витаминов, функция печени и почек и пуриновый метаболизм), гематологических и липидных (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности). Частоту сердечных сокращений и артериальное давление в состоянии покоя измеряли во время каждого визита с помощью стандартных средств. Параметры крови оценивали два раза – во время скринингового обследования и по завершении двенадцатинедельного исследования. В конце исследования участники оценивали переносимость исследуемого препарата. Регистрировались все нежелательные явления вне зависимости от их причинно-следственной связи с лечением.

Статистический анализ

Оценка эффективности комплекса IQ производилась с использованием нулевой гипотезы, согласно которой различия между IQ и плацебо в отношении среднего уменьшения массы тела отсутствуют. Объем выборки рассчитывался на основании первичного ожидаемого результата – изменения массы тела в сравнении с исходным значением. Минимальный объем выборки, который составил 125 участников (с учетом поправки на 30%-ное выбывание), обеспечивает 80%-ную мощность исследования, позволяющую вы-

являть различия между группами по уменьшению массы тела в 1,78 кг при уровне статистической значимости 0,045. Поскольку пилотное исследование с применением комплекса IQ не проводилось, оценка объема выборки производилась на основании ограниченных данных, опубликованных в литературных источниках [22, 23]. В связи с этим была признана необходимость проведения промежуточного анализа без раскрытия рандомизационного кода. С помощью метода Виттес – Бриттан уровень значимости был скорректирован до 4,5% (двусторонний критерий), что удовлетворяло критерию номинального уровня значимости О’Брайена-Флеминга. Промежуточный анализ (проведенный после того, как половина пациентов завершили участие в двенадцатинедельном исследовании) показал, что коррекции объема выборки не требуется.

В начале исследования демографические характеристики и исходные параметры эффективности и безопасности оценивали методами описательной статистики. Все первичные и вторичные параметры эффективности, а также показатели безопасности, полученные в ходе исследования, оценивали как относительные изменения в каждой группе исследования. Для определения различий между группами использовался параметрический анализ (независимый критерий (t-критерий) Стьюдента). Дисперсионный анализ повторных измерений ANOVA проводился для оценки всех показателей эффективности в рамках модели повторных измерений. Разница между группами в категориальных переменных была проанализирована методом χ^2 . Дополнительно были выделены две подгруппы – с избыточным весом (ИМТ < 30 кг/м²) и с ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м²) – и определена эффективность комплекса IQ только у пациентов с ожирением и только у пациентов с избыточным весом.

Для целей анализа статистическая значимость (двусторонний критерий) была установлена на уровне

$p < 0,05$. Все значения, если не указано иное, представлены в виде: среднее \pm стандартное отклонение (СО). Показатели эффективности и безопасности анализировались для популяции пациентов, начавших получать лечение (intention-to-treat – ИТТ), которые определялись как участники, в отношении которых была произведена по меньшей мере одна оценка эффективности. Все данные обрабатывали с использованием программного обеспечения SPSS, версия 19.0 (SPSS, Чикаго, штат Иллинойс).

Результаты

В скрининговом обследовании приняли участие 139 пациентов, из них в исследование было включено 125. Все 125 пациентов в течение вводной фазы исследования надлежащим образом соблюдали режим приема препарата и рекомендации по диетотерапии и были случайным образом распределены по группам лечения. Группа пациентов, начавших получать лечение, состояла из 123 человек: 62 участника входили в группу приема IQ и 61 участник составлял группу плацебо-контроля. Один участник выбыл из исследования после приема антихолинэргического препарата, еще один участник был исключен по причине несоответствия критериям – его ИМТ составил 35,4 кг/м². Демографические характеристики группы пациентов, начавших получать лечение, приводятся в табл. 1. Исходные характеристики пациентов в группах приема IQ и плаце-

Таблица 1. Исходные характеристики всех пациентов, начавших получать лечение (n = 123)

Параметр	Группа приема IQP G-002AS (n = 62)	Группа плацебо-контроля (n = 61)
Пол, чел. (%)		
■ мужчины	16 (25,8%)	14 (23%)
■ женщины	46 (74,2%)	47 (77%)
Возраст, годы	46,0 \pm 11,1	44,8 \pm 11,6
Масса тела, кг	86,6 \pm 12,0	83,3 \pm 11,2
Рост, см	170,2 \pm 7,8	168,1 \pm 8,1
ИМТ, кг/м ²	29,8 \pm 2,9	29,4 \pm 2,6

Все данные представлены в виде: среднее \pm СО. Значимые различия для всех переменных между группами отсутствуют.



бо были одинаковыми; значимые различия между группами в отношении пола, возраста, роста, веса и ИМТ отсутствовали. В процессе анализа, проведенного в соответствии с протоколом, были исключены еще 5 участников (причины указаны на рис. 1), таким образом, в группах приема IQ и плацебо осталось по 59 человек.

Эффективность

Вес тела. За 2 недели вводной фазы среднее уменьшение массы тела по сравнению с исходным значе-

нием составило 1,6%. В конце исследования (12-я неделя) в группе приема IQ было достигнуто значительно большее уменьшение массы тела, чем в группе плацебо-контроля (4,5% (3,8 кг) и 1,8% (1,4 кг) соответственно; разница составила 2,4 кг ($p < 0,001$)) (табл. 2). Статистически достоверная разница в изменении массы тела в группах приема IQ и плацебо наблюдалась уже на 4-й неделе ($p < 0,001$) (рис. 2).

Всего 75,8% пациентов в группе приема IQ потеряли по меньшей

мере 3% от своей исходной массы тела в сравнении с 27,9% пациентов в группе плацебо. Указанное различие между двумя группами было статистически значимым ($p < 0,001$). Кроме того, статистически значимо различались доли пациентов, достигших как минимум 5%-ного уменьшения массы тела (35,4% на фоне приема IQ и 16,4% на фоне приема плацебо; $p = 0,027$) (рис. 3).

Проведенный в соответствии с протоколом анализ показал, что в среднем потеря веса составила $3,9 \pm 1,8$ кг в группе участников, получавших комплекс IQ, и $1,4 \pm 2,6$ кг в группе участников, получавших плацебо. Данное различие между исследуемыми группами (2,5 кг) не было достоверным ($p < 0,001$) (табл. 2).

Был произведен подгрупповой анализ данных по уменьшению массы тела у 81 участника с избыточным весом и у 42 участников с ожирением. У пациентов с избыточным весом прием комплекса IQ привел к уменьшению массы тела, более чем в три раза превышающему таковое у пациентов, принимавших плацебо ($3,6 \pm 1,8$ кг и $0,9 \pm 2,3$ кг соответственно; разница составила 2,7 кг ($p < 0,001$)). У пациентов с ожирением среднее уменьшение массы тела в группе приема IQ примерно в 1,8 раза превышало тот же параметр в группе плацебо ($4,3 \pm 1,9$ кг и $2,4 \pm 2,9$ кг соответственно; разница составила 1,9 кг ($p = 0,007$)).

ИМТ. В конце исследования в группе приема IQ отмечено уменьшение среднего ИМТ, значимо превышающее уменьшение среднего ИМТ в группе плацебо-контроля (1,3 кг/м² в сравнении с 0,5 кг/м² ($p < 0,001$)) (табл. 3).

Окружность талии. В конце исследования в группе приема IQ окружность талии уменьшилась значимо более выражено, чем в группе плацебо (разница составила 1,7 см; $p < 0,001$) (табл. 3).

Содержание жира в организме. Среднее уменьшение содержания жира в организме оказалось более выраженным в группе приема IQ в сравнении с плацебо-контро-

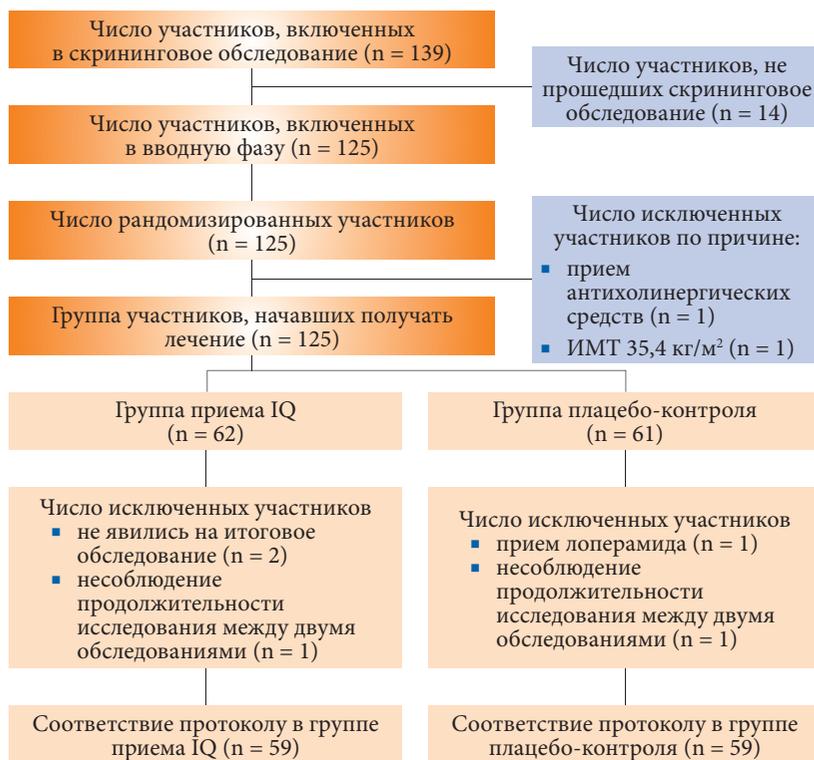


Рис. 1. План исследования и распределение участников. Все пациенты, начавшие получать лечение (ITT)

Таблица 2. Среднее (\pm CO) уменьшение массы тела на 12-й неделе по сравнению с исходным значением

Группа анализа	Группа приема IQP G-002AS	Группа плацебо-контроля	Значение p
Пациенты, начавшие получать лечение (n = 123)	$3,8 \pm 1,8$ (3,4–4,3)	$1,4 \pm 2,6$ (0,8–2,1)	$< 0,001$
Пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом (n = 118)	$3,9 \pm 1,8$ (3,4–4,4)	$1,4 \pm 2,6$ (0,8–2,1)	$< 0,001$

Данные представлены в виде: среднее \pm CO, в скобках – доверительный интервал.

Значения p получены с помощью параметрического независимого критерия Стьюдента (t-критерий).

Положительные значения означают понижение, а отрицательные – повышение.



лем. По окончании 12 недель исследования различие в массе жира в группах получения IQ и плацебо составило 1,4 кг ($p < 0,001$) или 0,8% ($p = 0,005$) (табл. 3).

Безопасность и переносимость

Значимых изменений средних показателей частоты сердечных сокращений и артериального давления, измеренных исходно и через 12 недель, не отмечено. Кроме того, в обеих группах лечения не наблюдалось клинически значимых изменений параметров крови (табл. 4).

В конце исследования 98,4% пациентов из группы приема IQ оценивали переносимость комплекса IQP G-002AS как «хорошую» или «очень хорошую», что совпадало с соответствующими оценками плацебо.

За время исследования было зарегистрировано 26 нежелательных явлений (НЯ) у 24 участников. К числу НЯ относились инфекции верхних дыхательных путей и другие типичные симптомы простуды. Ни одно из зарегистрированных НЯ не было тяжелым и не было связано с приемом исследуемого продукта.

Обсуждение

Влияние IQP G-002AS на уменьшение массы тела (первичная цель)

Первичной целью исследования являлась демонстрация способности IQP G-002AS эффективно уменьшать массу тела в течение 12 недель у пациентов с избыточным весом и ожирением. В настоящем исследовании у пациентов, принимавших комплекс IQ, наблюдалось значимо большее снижение веса, чем у пациентов, принимавших плацебо; при этом среднее различие между группами составило 2,4 кг; у 35,4% пациентов, принимавших комплекс IQ, уменьшение массы тела составляло по меньшей мере 5% от исходного значения. Данный эффект может быть клинически значимым [24, 25], поскольку 5%-ное или более снижение исходного веса уменьшает риск развития метаболического синдрома (в соответствии

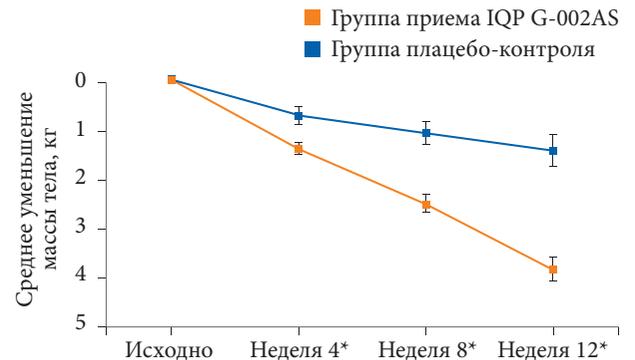
с критериями третьей Национальной образовательной программы по холестерину США, для лечения взрослых (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III)) на 59% [26].

Сравнение комплекса IQ и других снижающих вес средств, таких как хитозан (пищевые волокна с похожим механизмом действия) и орлистат (медикаментозное средство для лечения ожирения), по причине методологических трудностей, обусловленных отсутствием соответствующих прямых сравнительных исследований, затруднено. А.В. Jull и соавт. сообщали, что применение хитозана приводит лишь к ограниченному уменьшению веса (0,9 кг) [27]. Лекарственный препарат орлистат в дозировке 60 мг на один прием пищи (три раза в день) и 120 мг на один прием пищи (три раза в день) приводил к среднему снижению веса на 1,86 и 2,55 кг соответственно после 24 недель приема [28].

ИМТ, содержание жира в организме и окружность талии

Другой результат нашего исследования состоит в том, что прием IQP G-002AS в течение 12 недель приводил к значимому уменьшению ИМТ, содержания жира в организме и окружности талии. ИМТ используется ВОЗ в качестве стандарта для диагностики ожирения, однако точность этого метода ограничена, поскольку не учитываются индивидуальные особенности физической конституции, особенно мышечная и костная масса [29]. Более того, значимое уменьшение окружности талии

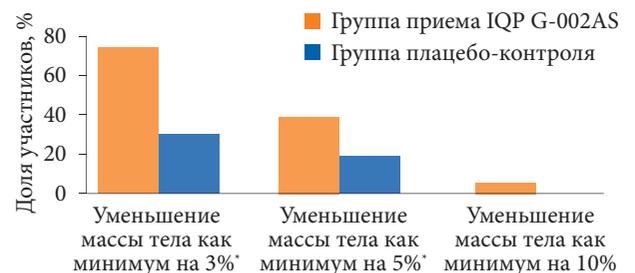
у пациентов, принимавших IQ, указывает на уменьшение именно центрального ожирения, что понижает риск развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Полученный результат очень



Данные представлены в виде: среднее \pm стандартная ошибка среднего.

* – межгрупповые различия по параметру массы тела достигли уровня статистической значимости ($p < 0,001$) (данные дисперсионного анализа (ANOVA)).

Рис. 2. Динамика массы тела в группах приема IQP G-002AS и плацебо-контроля



* – различия между группами приема IQP G-002AS и плацебо статистически достоверны (данные получены методом χ^2).

Рис. 3. Доля участников, достигших по меньшей мере 3, 5 и 10%-ного уменьшения массы тела по сравнению с исходным значением

Таблица 3. Статистический анализ вторичных параметров эффективности

Вторичные параметры	Группа приема IQP G-002AS (n = 62)	Группа плацебо-контроля (n = 61)
ИМТ, кг/м ²	1,3 \pm 0,6 (1,2–1,5)*	0,5 \pm 0,9 (0,3–0,7)
Окружность талии, см	3,9 \pm 2,7 (3,2–4,6)*	2,2 \pm 2,9 (1,4–3,0)
Содержание жира в организме, кг	1,9 \pm 1,8 (1,5–2,4)*	0,5 \pm 2,7 (от -0,2 до 1,2)
Содержание жира в организме, %	0,7 \pm 1,7 (0,3–1,1)**	-0,1 \pm 2,5 (от -0,8 до 0,5)

Данные представлены в виде: среднее \pm CO, в скобках – доверительный интервал.

* – $p < 0,001$. ** – $p = 0,031$.

Значения p получены с помощью параметрического независимого критерия Стьюдента (t-критерий). Положительные значения означают понижение, а отрицательные – повышение.



важен, поскольку окружность талии признается более точным показателем содержания абдоминального жира, чем отношение «окружность талии / окружность бедер» [25].

Ограничения исследования

Последующего наблюдения после завершения настоящего клинического исследования не проводилось. В более продолжительном исследовании можно ожидать повторного набора массы тела, как это было зарегистрировано в других ранее проведенных исследованиях [12, 13]. Таким образом, целью дальнейших клинических иссле-

дований может стать изучение устойчивого продолжительного эффекта снижения веса после приема IQP G-002AS.

Еще одним ограничением настоящего исследования является измерение содержания жира в организме методом анализа биоэлектрического сопротивления. Содержание воды в организме может повлиять на точность анализа биоэлектрического сопротивления. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия является более точным методом, но при этом сопряжена с повышенным риском облучения участников исследования. Таким образом,

метод анализа биоэлектрического сопротивления использовался как разумный компромисс между точностью и безопасностью.

Эффекты литрамина IQP G-002AS, связанные с уменьшением факторов риска развития заболеваний, связанных с ожирением, в настоящем исследовании не оценивались, поскольку протокол исследования и критерии включения в него разрабатывались исключительно для определения эффекта IQP G-002AS в отношении уменьшения массы тела. Кроме того, продолжительность исследования в 3 месяца является сравнительно короткой для точного определе-

Таблица 4. Статистический анализ параметров безопасности

Параметры безопасности	Группа приема IQP G-002AS	Группа плацебо-контроля	Значение p
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	0,5 ± 7,5	0,6 ± 6,3	NS
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	-0,2 ± 3,4	0,5 ± 4,3	NS
Частота сердечных сокращений, уд/мин	-0,2 ± 3,2	0,1 ± 5,0	NS
Гемоглобин, г/дл	-0,3 ± 0,8	-0,1 ± 0,7	NS
Гематокрит, %	-0,1 ± 2,6	0,5 ± 2,5	NS
Эритроциты, 10 ¹² /л	-0,0 ± 0,2	-0,0 ± 0,2	NS
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	-14,6 ± 31,4	-12,7 ± 27,3	NS
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,0 ± 1,6	-0,3 ± 1,3	NS
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	0,7 ± 11,8	2,3 ± 13,7	NS
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	3,1 ± 11,6	3,4 ± 6,9	NS
Щелочная фосфатаза, Ед/л	2,9 ± 12,9	-0,9 ± 11,9	NS
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	2,8 ± 10,1	1,5 ± 14,1	NS
Билирубин, мг/дл	-0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,4	NS
Креатинин, мг/дл	-0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	NS
Мочевина, мг/дл	-0,0 ± 1,1	0,1 ± 0,8	NS
Общий холестерин, мг/дл	-3,0 ± 30,1	-1,2 ± 30,2	NS
Триглицериды, мг/дл	5,4 ± 63,2	15,9 ± 66,2	NS
Липопротеины низкой плотности, мг/дл	-7,2 ± 31,0	-7,5 ± 27,5	NS
Липопротеины высокой плотности, мг/дл	0,3 ± 8,1	0,2 ± 10,2	NS
Витамин А, мг/л	0,0 ± 0,2	0,1 ± 0,3	NS
Витамин D, нг/л	2,2 ± 8,0	5,1 ± 8,4	0,007
Витамин Е, мг/л	-0,9 ± 4,4	1,4 ± 4,3	0,008
Кальций, ммоль/л	-0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	NS
Натрий, ммоль/л	0,33 ± 2,30	0,40 ± 2,74	NS
Калий, ммоль/л	-0,44 ± 0,55	-0,32 ± 0,56	NS
Магний, ммоль/л	0,02 ± 0,09	0,04 ± 0,10	NS

Данные представлены в виде изменения (среднее ± CO) параметров: значения, полученные до исследования, минус значения, полученные после исследования.

NS = статистически незначимо. Положительные значения означают понижение, а отрицательные – повышение. Значение p < 0,05 указывает на статистическую значимость межгрупповых различий.

ЭТО ПРОРЫВ!

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ
И УДЕРЖАНИЮ ВЕСА



НОВИНКА

XL'S MEDICAL

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ И УДЕРЖАНИЯ ВЕСА

ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ЛИШНИЙ ВЕС

XL'S Medical в 3 раза повышает эффективность диеты** благодаря запатентованной формуле

Litramine с уникальным тройным действием:

- 1 Блокирует усвоение жира
- 2 Снижает чувство голода
- 3 Улучшает пищеварение

УДЕРЖИВАЕТ ВЕС НА НУЖНОМ УРОВНЕ

После достижения желаемого уровня массы тела можно продолжать принимать XL'S Medical во время каждого приема пищи. Средство препятствует образованию лишнего веса и помогает удерживать его на комфортном уровне.

- Научно доказанная эффективность
- На основе активных растительных экстрактов

* Исследования проводились в течение 6 недель. Средство XL'S Medical снижает вес на 20%, 20%, 20% по сравнению с контрольной группой.

** Исследования проводились в течение 6 недель. Средство XL'S Medical снижает вес на 20%, 20%, 20% по сравнению с контрольной группой.

Биологически активная добавка

ССТР №177.24.11.009.4 (Россия) № 11.41.00.0017



www.xl-s.ru

РЕКЛАМА

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



ния возможного положительного влияния на факторы риска развития таких заболеваний на фоне приема IQP G-002AS. Тем не менее представляется целесообразным провести исследование, чтобы оценить, как продолжительное употребление IQP G-002AS в сочетании с умеренным снижением веса изменяет связанный с ожирением профиль риска развития сопутствующего заболевания.

Прекращение участия в исследовании / соблюдение инструкций по приему исследуемого препарата и безопасность пациентов
Применение средств против ожирения часто сопровождается неприятными ощущениями в области живота и связано с нарушением функции печени и психиатрическими побочными эффектами [16–18]. В большинстве клинических исследований препаратов против ожирения это повышало уровень выбывания из исследования и понижало степень соблюдения инструкций по приему препарата (примерно 75%). В нашей работе исследование завершили 95,2% пациентов, получавших комплекс IQ, что подтверждает безопасность и хорошую переносимость

IQP G-002AS. Кроме того, побочных эффектов со стороны ЖКТ, таких как маслянистые выделения из прямой кишки, боль в животе, метеоризм и запор, у участников, получавших IQP G-002AS, не отмечено. Это может быть обусловлено составом IQP G-002AS (комплекс из натуральных волокон, полученных из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*), обогащенный растворимыми волокнами акации (*Acacia* spp.)), который связывается с жирами, поступающими вместе с пищей. Образование комплексов «натуральные волокна IQP G-002AS – жир» уменьшает выраженность симптомов, связанных с нарушением всасывания жира. Эффективность пищевых волокон в отношении уменьшения числа и понижения степени тяжести побочных реакций со стороны ЖКТ была продемонстрирована в исследовании ингибиторов панкреатической липазы. На основании этого исследования был сделан вывод о том, что слизистое вещество пищевых волокон предупреждает развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ, вероятнее всего, путем всасывания свободного жира (масла) [30].

Эффективность применения IQP G-002AS в условиях реальной жизни
В настоящей работе благодаря очень низкой частоте выбывания участников из исследования результаты, полученные для популяции пациентов, начавших получать лечение, и популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, совпадали. Высокий уровень соблюдения инструкций в соответствии с протоколом позволяет утверждать, что применявшаяся нами схема (IQP G-002AS в сочетании с гипокалорийной диетой и умеренной физической нагрузкой) может эффективно применяться в условиях реальной жизни.

Таким образом, представленные результаты подтверждают, что комплекс натуральных волокон литрамин IQP G-002AS для приема внутрь является эффективным нефармакологическим средством уменьшения массы тела. В настоящее время проводится дополнительное исследование, направленное на изучение поддержания достигнутого на фоне приема IQ снижения веса. Следует отметить, что благоприятное действие комплекса IQ достигалось без каких-либо побочных эффектов. Ⓚ

Авторы выражают благодарность Норману Биттерлиху и Регине Буш за помощь в проведении исследования. Настоящее исследование зарегистрировано под номером: NCT01233349. Исследование финансировалось «ИнКьюФарм Юроп Лтд.».

Литература

1. Stevens G., Mascarenhas M., Mathers C. Global health risks: progress and challenges // Bull. World Health Organ. 2009. Vol. 87. № 9. P. 646.
2. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9765. P. 557–567.
3. Uwaifo A.G.I., Editor C., Griffing G.T. Obesity. Medscape Reference. 2011 // www.emedicine.medscape.com/article/123702-overview.
4. Wellman N.S., Friedberg B. Causes and consequences of adult obesity: health, social and economic impacts in the United States // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 11. Suppl. 8. P. S705–S709.
5. De Wit L., Luppino F., van Straten A. et al. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies // Psychiatry Res. 2010. Vol. 178. № 2. P. 230–235.
6. Simon G.E., Ludman E.J., Linde J.A. et al. Association between obesity and depression in middle-aged women // Gen. Hosp. Psychiatry. 2008. Vol. 30. № 1. P. 32–39.
7. Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population // Arch. Gen. Psychiatry. 2006. Vol. 63. № 7. P. 824–830.
8. Wadden T.A., Stunkard A.J. Social and psychological consequences of obesity // Ann. Intern. Med. 1985. Vol. 103. № 6. Pt 2. P. 1062–1067.
9. Hammond R.A., Levine R. The economic impact of obesity in the United States // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2010. Vol. 3. P. 285–295.
10. Fry J., Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU // Proc. Nutr. Soc. 2005. Vol. 64. № 3. P. 359–362.
11. Bray G.A., Paeratakul S., Popkin B.M. Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies // Physiol. Behav. 2004. Vol. 83. № 4. P. 549–555.
12. Sjöström L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9123. P. 167–172.

эндокринология



13. Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M. et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // JAMA. 1999. Vol. 281. № 3. P. 235–242.
14. Rössner S., Sjöström L., Noack R. et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group // *Obes. Res.* 2000. Vol. 8. № 1. P. 49–61.
15. Hauptman J., Lucas C., Boldrin M.N. et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings // *Arch. Fam. Med.* 2000. Vol. 9. № 2. P. 160–167.
16. Collazo-Clavell M.L. Safe and effective management of the obese patient // *Mayo Clin. Proc.* 1999. Vol. 74. № 12. P. 1255–1259.
17. Johansson K., Neovius K., DeSantis S.M. et al. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis // *Obes. Rev.* 2009. Vol. 10. № 5. P. 564–575.
18. US Food and Drug Administration. Safety orlistat (marketed as Alli and Xenical): early communication about an ongoing safety review. 2009. 180057–180057.
19. Bachmann C. Ein Fasernkomplex zur Gewichts – reduktion und kontrolle // *Ars. Medici. Thema. Phytotherapie.* 2010. P. 25–27.
20. International Association for the Study of Obesity. Overweight and Obesity in the EU27. International Association for the Study of Obesity: London, 2008.
21. Trumbo P., Schlicker S., Yates A.A. et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids // *J. Am. Diet. Assoc.* 2002. Vol. 102. № 11. P. 1621–1630.
22. Drent M.L., van der Veen E.A. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1993. Vol. 17. № 4. P. 241–244.
23. Drent M.L., Larsson I., William-Olsson T. et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995. Vol. 19. № 4. P. 221–226.
24. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: developing products for weight management. 2007.
25. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), North American Association for the Study of Obesity (NAASO). The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. 2000.
26. Phelan S., Wadden T.A., Berkowitz R.I. et al. Impact of weight loss on the metabolic syndrome // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2007. Vol. 31. № 9. P. 1442–1448.
27. Jull A.B., Rodgers A., Walker N. Honey as a topical treatment for wounds // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. № 4. CD005083.
28. Van Gaal L.F., Broom J.I., Enzi G., Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 54. № 2. P. 125–132.
29. Romero-Corral A., Somers V.K., Sierra-Johnson J. et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2008. Vol. 32. № 6. P. 959–966.
30. Cavaliere H., Floriano I., Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid) // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. Vol. 25. № 7. P. 1095–1099.

A natural fiber complex reduces body weight in the overweight and obese: a double-blind, randomized, placebo-controlled study

B. Grube¹, P.W. Chong², K.Zh. Lau², H.D. Orzechowski³

¹ Practice for General Medicine, Berlin, Germany

² Research and Development Department, InQpharm Europe Ltd., London, UK

³ Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Charité Universitaetsmedizin, Berlin, Germany

Contact person: Pee-Win Chong, pwchong@inqpharm.com

A proprietary natural fiber complex (Litramine IQP G-002AS) derived from *Opuntia ficus-indica*, and standardized on lipophilic activity, was previously shown in preclinical and human studies to reduce dietary fat absorption through gastrointestinal (GI) fat binding. Here, we investigated the efficacy and safety of IQP G-002AS in body weight reduction. One hundred twenty-five overweight and obese adults participated in the study. Subjects were advised on physical activity, and received nutritional counseling, including hypocaloric diet plans (30% energy from fat and 500 kcal deficit/day). After a 2-week placebo run-in phase, subjects were randomized to receive either 3 g/day of IQP G-002AS (IQ) or a placebo. The primary endpoint was change in body weight from baseline; secondary endpoints included additional obesity measures and safety parameters. One hundred twenty-three subjects completed the 12-week treatment phase (intention-to-treat (ITT) population: 30 male and 93 female; mean BMI: 29.6 ± 2.8 kg/m² and age: 45.4 ± 11.3 years). The mean body weight change from baseline was 3.8 ± 1.8 kg in IQ vs. 1.4 ± 2.6 kg in placebo ($p < 0.001$). More IQ subjects lost at least 5% of their initial body weight compared to placebo ($p = 0.027$). Compared with placebo, IQ also showed significantly greater reduction in BMI, body fat composition, and waist circumference. IQ was well tolerated with no adverse reactions reported. These results suggest that the natural fiber complex Litramine IQP G-002AS is effective in promoting weight loss.

Key words: obesity, weight loss, body fat composition, Litramine IQP G-002AS

Эндокринология



Современная комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа, или Борьба с «неподдающимся пациентом»

Е.В. Доскина

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Доскина, elena-doskina@rambler.ru

Монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами не всегда обеспечивает достижение или поддержание контроля гликемии у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Автор представляет клинический случай пациентки с СД 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением, не достигшей целевого уровня гликемии на фоне монотерапии метформин. Обоснован выбор фиксированной комбинации метформина и глибенкламида (препарат Глибомет®) и показаны ее преимущества не только для эффективного достижения и поддержания нормогликемии у таких больных, но и в отношении фармакоэкономических параметров лечения и предупреждения развития макрососудистых осложнений заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, комбинированная терапия, метформин, глибенкламид, фиксированная комбинация

На протяжении длительного времени сахарный диабет (СД) вследствие своей широкой и стремительно растущей распространенности по всему миру остается одной из важнейших проблем современного здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований, с 2010 по 2012 г. СД заболели около 86 млн человек [1]. Как подчеркивают эксперты Всемирной организации здравоохранения, это заболевание поражает людей всех возрастов и национальностей [2]. Согласно Государственному регистру больных сахарным диабетом, в Российской Федерации также отмечается неуклонный рост количества пациентов с СД. Так, если в 2009 г. было зарегист-

рировано 3,121 млн больных СД, то к 2012 г. эта цифра возросла до 3,779 млн человек, из которых на долю пациентов с СД 2 типа приходится более 90% (табл. 1) [3]. Важно отметить, что представленные в табл. 1 статистические данные не отражают истинную эпидемиологическую картину. По сведениям разных авторов, реальное количество больных СД в России может превышать 12 млн человек.

В настоящее время СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. СД в состоянии декомпенсации способствует прогрессированию макро- и микрососудистых ос-

ложнений, которые в свою очередь приводят к инвалидизации и смерти пациентов. При этом накоплено огромное количество данных, свидетельствующих о том, что эффективный контроль СД может свести до минимума или даже предотвратить многие осложнения заболевания. Например, анализ результатов крупномасштабного исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – Исследование по контролю диабета и его осложнений) наглядно продемонстрировал, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% уменьшает риск развития микрососудистых осложнений – ретинопатии и нефропатии – на 35%. Напомним, исследование DCCT проводилось с 1982 по 1993 г. и было посвящено изучению влияния различных режимов лечения СД на частоту и степень тяжести поздних осложнений. В ходе данного исследования активный контроль гликемии в сочетании с нормализацией артериального давления способствовал значительному снижению риска развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, а также периферических ангиопатий у пациентов с СД 2 типа [4]. Влияние гипергликемии, особенно длительной, на увеличение сердечно-сосудистой смертности может быть обусловлено несколькими механизмами [5, 6]:



- изменением реологических свойств крови (вязкость крови увеличивается вследствие повышения коагуляции за счет активизации фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда, а также увеличения количества эритроцитов);
- повышением концентрации эндотелина и С-реактивного белка;
- активизацией симпатoadrenalовой системы (на фоне увеличения частоты сердечных сокращений и артериального давления развивается катехоламин-индуцированная гипокалиемия, которая провоцирует развитие аритмии);
- усиленной вазоконстрикцией и уменьшением вазодилатации, что способствует развитию нарушения кровоснабжения миокарда и гипоксии, а также повышению риска развития нарушений ритма.

Наряду с повреждающим влиянием гипергликемии на сердечно-сосудистую систему больных СД, важно также отметить роль гипогликемии, опасной следующими последствиями:

- перенесенная гипогликемия снижает адаптивные возможности организма в отношении преодоления стрессовых ситуаций;
- в условиях недостаточного поступления глюкозы происходит снижение продукции аденозинтрифосфата (АТФ), усиливающее энергетический голод и гипоксию миокарда. Как следствие, происходит удлинение интервала QT, снижение вариабельности сердечного ритма, что может лежать в основе развития жизнеугрожающих аритмий.

Таким образом, компенсация нарушений углеводного обмена является основной целью лечения пациента с СД 2 типа. Только применение комплексной и патогенетически обоснованной терапии, учитывающей хроническое течение заболевания, гетерогенность метаболических нарушений, прогрессирующее уменьшение массы бета-клеток, возраст больных и опасность развития гипоглике-

мических состояний, а также необходимость восстановления нарушенной секреции инсулина, при условии достижения эффективно-долгосрочного гликемического контроля позволит достичь поставленной цели – нормогликемии. Основываясь на результатах международных исследований ACCORD, VADT, UKPDS и ADVANCE и исходя из необходимости соблюдения баланса эффективности и безопасности сахароснижающей терапии, Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (в состав входят авторитетнейшие отечественные ученые-клиницисты И.И. Дедов, А.С. Аметов, М.В. Шестакова и др.) предлагает установить терапевтические цели, индивидуализированные в отношении уровня HbA_{1c} в зависимости от возраста и анамнестических данных (наличие/отсутствие эпизодов гипогликемии и тяжелых осложнений СД или соматических заболеваний) (рис. 1). При этом важно помнить о том, что в группе риска развития тяжелой гипогликемии находятся пациенты:

- пожилого возраста;
- с длительным стажем СД;
- с нарушенным распознаванием гипогликемии;
- со сниженной функцией почек и печени;
- получающие бета-адреноблокаторы (особенно неселективные или слабоселективные).

По мнению экспертов Американской диабетической ассоциации

(American Diabetes Association – ADA), при выборе сахароснижающей терапии следует учитывать следующие факторы:

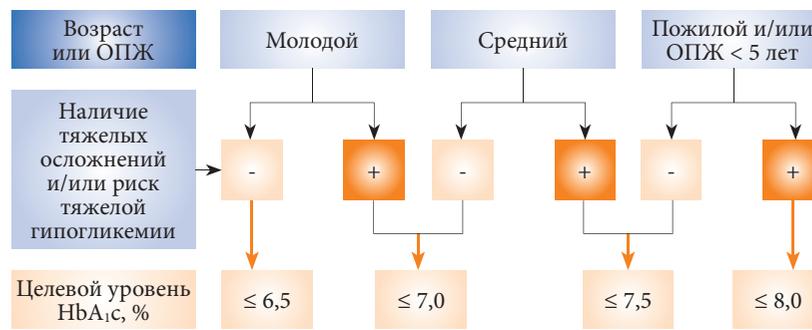
- длительность СД;
- возраст и ожидаемая продолжительность жизни;
- сопутствующие заболевания;
- наличие значимых сердечно-сосудистых заболеваний и микрососудистых осложнений СД;
- нечувствительность к развитию гипогликемии (англ. hypoglycemia unawareness);
- индивидуальные особенности пациента [7].

Несмотря на наличие широкого арсенала современных сахароснижающих препаратов и постоянное совершенствование алгоритмов ведения пациентов с СД 2 типа, в реальной клинической практике у большого числа больных не удается достичь компенсации заболевания. Это связано с такими аспектами, как опасения врача и пациента в отношении риска развития гипогликемических

Таблица 1. Численность больных СД в России*

Контингент	Сахарный диабет, чел.	
	1 типа	2 типа
Дети	19 548	394
Подростки	9942	332
Взрослые	296 253	3 452 954
Всего	325 743	3 453 680

* Данные Государственного регистра больных сахарным диабетом на 1 января 2013 г. (по обращаемости). Адаптировано по [3].



ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Рис. 1. Индивидуализированный выбор целевого уровня HbA_{1c} у больных СД 2 типа

Эндокринология



состояний при интенсивной терапии, неадекватная оценка возможностей терапии и неверный выбор первоначальной тактики, несоблюдение пациентом рекомендаций и назначений врача и др. Для преодоления этих проблем в последнее время все чаще используются комбинации сахароснижающих препаратов, среди которых наиболее рациональными считаются:

- метформин + препарат сульфонилмочевины (ПСМ);
- метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4);
- метформин + аналог глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1).

Все три комбинации одновременно уменьшают инсулинорезистентность и стимулируют секре-

цию инсулина. На рис. 2 отражены все возможные комбинации сахароснижающих препаратов. Комбинация аГПП-1 с базальным инсулином проходит стадию клинических испытаний и пока еще не зарегистрирована.

Необходимо помнить о нерациональных комбинациях препаратов, сочетание которых противопоказано (например, комбинация тиазолидиниона (ТЗД) и инсулина) или не приносит дополнительного эффекта (например, «иДПП-4 + аГПП-1»). К нерациональным и/или не рекомендуемым к применению комбинациям относятся следующие:

- ПСМ + глинид;
- аГПП-1 + иДПП-4;
- ПСМ + ПСМ;
- ТЗД + инсулин;
- иДПП-4 или аГПП-1 + глинид;
- инсулин короткого действия + иДПП-4 или аГПП-1, или глинид, или ПСМ.

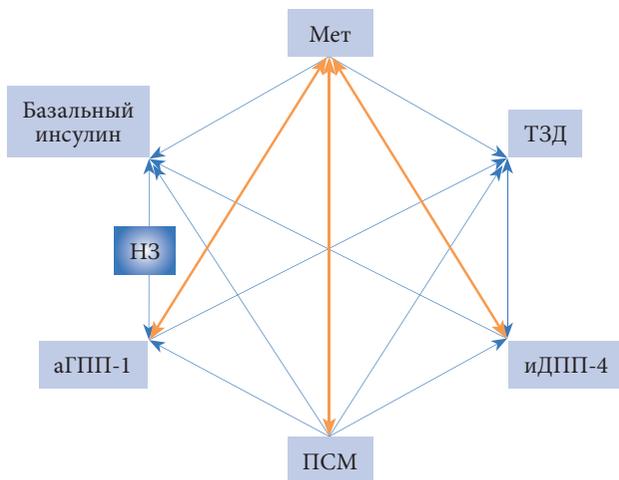
Наиболее распространенным вариантом комбинированной сахароснижающей терапии является сочетание ПСМ и метформина. Производные сульфонилмочевины, в частности глибенкламид, стимулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, а метформин снижает резистентность тканей за счет подавления глюконеогенеза в печени, повышения утилизации глюкозы периферическими тканями, повышения утилизации глюкозы периферическими тканями, что способствует нормализации показателей не только углеводного, но и липидного обмена. Эффективность комбинированной пероральной терапии глибенкламидом и метформином доказана в ряде исследований. В частности, Т.Н. Allavoine и соавт. оценили эффективность фиксированной

комбинации 500 мг метформина и 2,5 мг глибенкламида в ходе двойного слепого исследования длительностью 16 недель у больных СД 2 типа. Уровень HbA_{1c} оказался почти на 1% ниже при применении комбинированного препарата метформина и глибенкламида по сравнению с монотерапией отдельными компонентами комбинации. При этом часть больных (менее 10% от рандомизированных в исследовании) исходно уже получали комбинированную терапию [8].

При назначении нескольких препаратов важно помнить о том, что увеличение их количества прямо коррелирует с ухудшением такого параметра, как соблюдение пациентом режима лечения. В исследовании DARTS (Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland – Аудит и исследование диабета в Тайсайде, Шотландия) индекс следования лечению (процент количества принятых таблеток от количества рекомендованных; считался приемлемым при значении более 90%) равнялся 31% при монотерапии ПСМ, 34% при монотерапии метформином и всего лишь 13% при назначении их комбинации. В связи с этим большой интерес представляет использование комбинации ПСМ и метформина в одной таблетированной лекарственной форме.

Проиллюстрируем вышесказанное на примере истории болезни пациентки Н.

Больная Н., 1965 года рождения, обратилась с жалобами на слабость, повышенную жажду. Данные анамнеза суммированы на рис. 3. Важно отметить, что с 24–25 лет у пациентки наблюдалась прогрессирующая



Мет – метформин, ТЗД – тиазолидинион, иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4, ПСМ – производное сульфонилмочевины, аГПП-1 – аналог глюкагоноподобного пептида-1, Н3 – незарегистрированная комбинация.

Рис. 2. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов у больных СД 2 типа



Рис. 3. Анамнестические данные пациентки Н.



Таблица 2. Динамика показателей углеводного и липидного обмена у пациентки Н. на фоне терапии препаратом Глибомет®

Показатель	На момент обращения*	Через 3 месяца терапии	Через 6 месяцев терапии	Норма
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,2	6,9	6,1	4,6–6,4
Инсулин, мкЕд/мл	18,3	10,4	8,6	2,7–10,4
HbA _{1c} , %	9	7,1	5,9	4–6
Холестерин, ммоль/л	6,9	6,6	6,4	3,94–6,86
Триглицериды, ммоль/л	3,1	2,5	2,1	0,52–2,42
ЛПНП, ммоль/л	5,1	4,5	4,12	2,05–4,42
ЛПВП, ммоль/л	0,8	1,1	1,3	0,88–2,25
Индекс НОМА	2,96	3,18	2,3	До 2,7

* Пациентка получала метформин в дозе 2500 мг в сутки.

ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину.

Таблица 3. Дневник пациентки Н. от 10 марта 2013 г.

Время	Уровень глюкозы, ммоль/л	Уровень АД, мм рт. ст.	Рацион	Принятые препараты
7.10	5,3	158/90	7.35 – завтрак. Омлет из 1 яйца и ½ стакана 1%-ного молока, бутерброд с маслом. Кофе с молоком и 2 чайные ложки меда	Метформин 1000 мг, карведилол 6,25
9.35	8,9	145/84	–	–
16.45	6,2	148/86	Суп лапша с курицей, салат из овощей. Компот из сухофруктов	Амлодипин 5 мг, метформин 500 мг
18.00	7,9	–	–	–
20.05	7,6	156/90	Винегрет и рыбная котлета. Чай	Метформин 1000 мг, карведилол 6,25
22.10	10,1	159/89	–	–
23.30	–	–	Чай с мятой и 1 чайная ложка меда	–

АД – артериальное давление.

прибавка массы тела – с 58 кг до 72 кг. К моменту обращения в возрасте 46,5 лет масса тела составляла 99 кг при росте 172 см. Во время второй беременности отмечено повышение гликемии. Диагностирован гестационный диабет. Но в последующем пациентка не наблюдалась у эндокринолога. В постоперационном периоде после холецистэктомии был зафиксирован эпизод гипергликемии. Однако пациентка не соблюдала диету, не получала сахароснижающую терапию, не проводила самоконтроль гликемии. Только через 2 года после перенесенной холецистэктомии при обследовании, во время которого была выявлена гипергликемия 10,1 ммоль/л, пациентке был

поставлен диагноз СД 2 типа. Она прошла обучение в специализированной школе для больных СД, был начат подбор сахароснижающей терапии.

На момент обращения выявлены гипергликемия, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, а также повышенное артериальное давление (табл. 2) на фоне сахароснижающей (пациентка получала метформин в дозе 2500 мг в сутки) и гипотензивной терапии. На первом этапе работы пациентке рекомендовано ведение дневника питания и самоконтроль гликемии. В табл. 3 представлен пример дневниковой записи.

При анализе данных самоконтроля выявлены:

- диетологические погрешности, проявляющиеся в употреблении

продуктов с высоким гликемическим индексом, отсутствие перекусов и несбалансированное питание;

- нерациональная сахароснижающая терапия;
- недостаточная гипотензивная терапия;
- отсутствие гиполипидемической терапии.

Принимая во внимание анамнестические и лабораторно-инструментальные данные, принято решение о переводе пациентки на комбинированную сахароснижающую терапию препаратом Глибомет® (глибенкламид 2,5 мг и метформин 400 мг) 4 таблетки в сутки (2 таблетки утром во время завтрака и 2 вечером во время ужина). Предпочтение было отда-

эндокринология



Таблица 4. Эффективность разных схем комбинированной терапии СД 2 типа

Схема лечения	Уровень гликемии натощак, ммоль/л	Уровень HbA _{1c} , %
ПСМ + метформин	~3,6	-1,7
ПСМ + глитазон	~3,0	-0,7–1,8
ПСМ + акарбоза	~2,2	-1,3

но не свободной, а фиксированной комбинации двух сахароснижающих препаратов, так как данная лекарственная форма позволяет упростить режим приема лекарственных средств (сократить кратность приема, не увеличивая количество разных препаратов). Подчеркнем, что такие фиксированные комбинации уже используются для лечения других заболеваний, например артериальной гипертензии, но до сих пор редко применяются в диабетологии. При выборе сочетания глибенкламида и метформина в первую очередь учитывалось то, что компоненты комбинации должны потенцировать действие друг друга, но не вызывать выраженной гипогликемии. Для сравнения в табл. 4 представлены суммированные данные об эффективности различных комбинаций сахароснижающих препаратов.

Важно, чтобы составляющие комбинации обладали не только взаимодополняющим механизмом действия, но и сочетались по фармакокинетическому профилю. Глибенкламид связывается с рецепторами, расположенными на мембранах бета-клеток, изменяя активность К-АТФ-азы и способствуя закрытию калиевых каналов. С одной стороны, это приводит к повышению соотношения АТФ/АДФ в цитоплазме и деполяризации мембраны бета-клеток. С другой стороны, это способствует открытию потенциалзависимых Ca²⁺-каналов, повышению уровня кальция в цитоплазме и стимуляции Ca²⁺-зависимого экзоцитоза секреторных гранул в межклеточную жидкость и кровь. Внепанкреатическое действие препарата обусловлено увеличением числа

инсулиновых рецепторов и возрастанием активности рецепторной тирозинкиназы в инсулинзависимых тканях (жировой и мышечной). Увеличение активности гликогенсинтазы повышает утилизацию глюкозы печенью и мышцами. Малое содержание глибенкламида в составе комбинированного препарата снижает вероятность развития гипогликемических эпизодов.

Уже через 7 дней терапии препаратом Глибомет® пациентка отметила отсутствие ранее беспокоивших ее жалоб, а уже через 2 недели лечения по данным самоконтроля глюкозы наблюдалась положительная динамика – снижение гликемии натощак с 8,5 до 7,9 ммоль/л и постпрандиально с 10,1 до 8,5 ммоль/л. А через 12 недель пациентка достигла целевых значений гликемии натощак – менее 7,0 ммоль/л.

Эти данные коррелируют с результатами, полученными М.Б. Анциферовым и соавт. в ходе открытого многоцентрового исследования [9]. Критериями включения в данное исследование были длительность СД 2 типа 1 год и более, возраст старше 35 лет и индекс массы тела < 35 кг/м². С учетом ранее проводимой терапии стартовая доза препарата Глибомет® равнялась 2–4 таблеткам в сутки. При необходимости суточная доза корректировалась в сторону увеличения или уменьшения на 0,5–1 таблетку под контролем гликемии натощак до достижения целевого уровня. Коррекция дозы препарата осуществлялась еженедельно. Максимальная суточная доза Глибомета составляла пять таблеток. Исходно препарат назначался 2 раза в день: утром и вечером. При необходимос-

ти кратность приема препарата увеличивалась до 3 раз в день. Длительность наблюдения составила 12 недель. Во время исследования отмечалось достоверное снижение среднего уровня гликемии натощак с 9,3 ± 2,4 до 8,4 ± 2,3 ммоль/л (p < 0,05). Анализ динамики гликемии натощак в период исследования показал, что ее уровень через 2 недели терапии снизился до 8 ммоль/л, а к 8-й неделе достиг 7,6 ммоль/л. К 12-й неделе отмечалось значительное увеличение доли больных, имевших удовлетворительный уровень гликемии натощак, то есть ниже 7,8 ммоль/л. В процессе терапии наблюдалось достоверное снижение среднего уровня HbA_{1c} с 7,9 ± 1,2 до 7,3 ± 0,8% (p < 0,001); возросла доля пациентов, имевших к 12-й неделе удовлетворительный уровень HbA_{1c} (< 7,5%). Важно отметить, что достоверное снижение уровня HbA_{1c} наблюдалось во всех возрастных группах, в том числе у больных старше 60 лет (7,8 ± 1,1% исходно и 7,0 ± 0,9% в конце исследования, p < 0,001). Достоверных отличий в динамике снижения HbA_{1c} в зависимости от длительности заболевания выявлено не было. Анализ конечных результатов по гликемическому контролю у больных с различным исходным уровнем HbA_{1c} показал, что в группе больных, имевших исходно удовлетворительный уровень HbA_{1c} (< 7,5%), не произошло его увеличения. В то же время более чем у половины пациентов (53%) из группы первоначально неудовлетворительного контроля (HbA_{1c} 7,5–9%) произошло его улучшение. А в группе больных, обладавших перед началом исследования крайне неудовлетворительным гликемическим статусом (HbA_{1c} > 9%), 20% пациентов смогли добиться удовлетворительного контроля на фоне терапии Глибометом. Средняя доза препарата Глибомет® к концу исследования составила 2,5 таблетки в сутки. При этом 43% больных получали не более 5 мг глибенкламида в сутки.



Данные самоконтроля пациентки Н. показали наличие сохраняющейся незначительной гиперинсулинемии (на верхней границе референсных значений инсулина) и повышенный уровень HbA_{1c} через 3 месяца приема препарата Глибомет®. При этом анализ дневника питания выявил погрешности в рационе и режиме питания. Пациентка повторно прошла обучение в специализированной школе для больных СД, как следствие, через 3 месяца отмечена положительная динамика – нормализация показателей углеводного обмена на фоне снижения массы тела на 7,6 кг. Зафиксирована нормализация показателей липидограммы. По субъективным ощущениям пациентки, усиленный «вечерний голод», наблюдавшийся ранее, уменьшился.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, у пациентки имела место инсулинорезистентность. В основе развития СД 2 типа лежит сочетание двух патологических дефектов:

генетически детерминированная дисфункция бета-клеток островков поджелудочной железы и инсулинорезистентность периферических тканей. Эти дефекты образуют некий «порочный круг»: чем сильнее выражена инсулинорезистентность, тем больше инсулина вырабатывается бета-клетками для ее преодоления, а чем выше концентрация инсулина в крови, тем ниже становится чувствительность к нему периферических тканей. Известно, что снижение чувствительности тканей к инсулину связано с абдоминальным ожирением, развивающимся на фоне низкой физической активности и избыточного питания. Можно сказать, что на фоне применения препарата Глибомет® и диетотерапии отмечено не только снижение уровня инсулина и гликемии, но и своего рода прерывание «порочного круга», что позволяет не только контролировать заболевание, но и замедлить его прогрессирование.

При анализе показателей артериального давления выявлена тенденция к его снижению на фоне увеличения доз базовой антигипертензивной терапии, а также при стабилизации показателей углеводного обмена и снижения массы тела.

Через 6 месяцев наблюдения принято решение уменьшить дозу препарата Глибомет® (глибенкламид 2,5 мг и метформин 400 мг) до 2 таблеток утром и 1 таблетки вечером. В табл. 5 представлена динамика показателей углеводного обмена (включая данные самоконтроля) на фоне терапии сниженной дозой препарата Глибомет®.

Через 9 месяцев от начала наблюдения, соответственно через 3 месяца после снижения дозы Глибомета, отмечено уменьшение массы тела еще на 3 кг и стабилизация показателей углеводного обмена. При опросе пациентка выделила следующие положительные аспекты применения комбинированной терапии препаратом Глибомет®:

Таблица 5. Динамика показателей углеводного обмена пациентки Н. на фоне снижения дозы препарата Глибомет®

Показатель	Через 6 месяцев терапии стартовой дозой Глибомета	Через 9 месяцев терапии (3 месяца терапии сниженной дозой Глибомета)
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,1	5,9
Инсулин, мкЕд/мл	8,6	8,4
HbA _{1c} , %	5,9	5,7
Глюкоза через 2 часа после завтрака, ммоль/л	7,2	6,8
Глюкоза через 2 часа после обеда, ммоль/л	7,8	7,5

Таблица 6. Затраты на лечение СД 2 типа пациентки Н.

Препарат	Средняя цена в аптечной сети в г. Москве, январь 2014 г.	Стоимость 1 дня терапии	Примечания	Затраты на лечение исходя из среднемесячной заработной платы пациентки Н.
Метформин	157,5 руб. – 60 таб. по 500 мг (от 86 руб. до 229 руб.)	3 таб. в сутки – 7,87 руб/сут	Пациентке необходимы оба препарата. При их приеме в виде свободной комбинации стоимость суточной дозы (6 таблеток в сутки) составила 12,14 руб.**	0,06%
Глибенкламид	71 руб. – 50 таб.* (от 62 руб. до 80 руб.)	3 таб. в сутки – 4,26 руб/сут		
Глибомет®	259,65 руб. – 40 таб. (от 186,30 руб. до 333 руб.)	3 таб. в сутки – 19 руб/сут	–	0,09%

* Расчет лечения глибенкламидом производился исходя из цены отечественных производителей. При пересчете на импортные препараты затраты увеличиваются в 2 раза.

** Применение большого количества препаратов (6 таблеток) может привести к снижению комплаентности, увеличивает вероятность пропусков в приеме, что значительно снизит эффективность лечения (достижение нормогликемии).



- ✓ Удобство в применении 3 таблеток вместо 6, а также возможность при стабильном течении заболевания снизить дозу до 1–2 таблеток Глибомета в сутки.
- ✓ Хорошая переносимость.
- ✓ Снижение уровня сахара натощак и после еды.
- ✓ Сохранение положительного сахароснижающего эффекта после уменьшения дозы препарата.
- ✓ «Дополнительные эффекты» – снижение массы тела, нормализация показателей липидограммы и артериального давления.
- ✓ «При снижении массы тела минимизированы неблагоприятные последствия диеты – отсутствие чувства голода» (записано со слов пациентки).
- ✓ Доступность (наличие в аптечной сети и приемлемая цена при

покупке за свой счет); пациентка произвела расчет стоимости своего лечения (табл. 6).

Все вышеизложенные факты способствовали повышению комплаентности пациентки при лечении.

В заключение отметим: у многих больных СД 2 типа монотерапия пероральными сахароснижающими средствами не способна поддерживать стабильный удовлетворительный контроль гликемии, что обуславливает необходимость применения комбинированной терапии. Одной из рациональных комбинаций считается метформин в сочетании с глибенкламидом (препарат Глибомет®), поскольку препараты воздействуют на оба патогенетических механизма заболевания: регулируют секрецию инсулина

и повышают чувствительность периферических тканей к нему. Метформин и глибенкламид обладают сходными фармакокинетическими показателями, что позволяет назначать препарат 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Благодаря этому, а также удобству применения фиксированной комбинации в виде одной таблетки уменьшается вероятность пропуска приема лекарств и повышается эффективность лечения. Препарат Глибомет® способствует не только эффективному достижению нормогликемии у больных СД 2 типа, но и, что очень важно, улучшает контроль гликемии, при этом обладает благоприятным профилем безопасности и предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений заболевания. ☼

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 5th edition. 2012. <http://www.diabetes-atlas.org/>
2. <http://www.who.int/en/index.html>
3. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет. 2013. № 3. С. 3–10.
4. Drucker D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 10. P. 2929–2940.
5. Szabó T., Gellér L., Merkely B. et al. Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect? // Life Sci. 2000. Vol. 66. № 26. P. 2527–2541.
6. Аметов А.С., Парнес Е.А., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 17–26.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. Suppl. 1. P. S11–S66.
8. Allavoine T.H., Marre M. Efficacy of fixed combination metformine/glibenclamide in metformin failure type 2 diabetes patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000. Vol. 50. Suppl. I. P. PI368.
9. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Дорофеева Л.Г. Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата Глибомет (глибенкламид + метформин) в практике лечения сахарного диабета типа 2 // Фарматека. 2006. № 3. С. 68–72.

Modern combination therapy of diabetes, or Control of non-compliant patient

Ye.V. Doskina

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education', Moscow

Contact person: Yelena Valeryevna Doskina, elena-doskina@rambler.ru

In type 2 diabetes patients, use of single oral hypoglycemic agent may be associated with suboptimal glycemia control or loss of control. Presented is a clinical case of obese type 2 diabetes patient with concomitant arterial hypertension whose blood glucose was inadequately controlled by metformin. In such cases, metformin/glibenclamide fixed combination (Glibomet®) may be recommended basing on its efficacy in achieving and maintaining normoglycemia, preventing macrovascular diabetes complications and good pharmacoeconomical parameters.

Key words: type 2 diabetes mellitus, combination therapy, metformin, glibenclamide, fixed combination

Глибомет®

глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг



Влияет на основные звенья
патогенеза СД 2 типа

БЛЕСТЯЩАЯ КОМБИНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА

Торговое патентованное название препарата: Глибомет®. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой, 400 мг + 2,5 мг. **Действующие вещества:** метформина гидрохлорид 400 мг + глибенкламид 2,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения (производное сульфонилмочевины II поколения + бигуанид). **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа (при неэффективности диетотерапии и предшествующей терапии производными сульфонилмочевины или бигуанидами, а также другими пероральными гипогликемическими средствами). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом прежде всего в соответствии с состоянием углеводного обмена больного, в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови. Как правило, начальная доза составляет 1-3 таблетки в день с основным приемом пищи при постепенном подборе дозы до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза – 6 таблеток препарата Глибомет®. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к другим компонентам препарата; сахарный диабет 1 типа; гестационный диабет; состояния, сопровождающиеся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактацидоз (в т.ч. в анамнезе); нарушение функции печени; острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек; почечная недостаточность или нарушение функции почек; гипоксические состояния; инфекционные заболевания, гангрена, большие хирургические вмешательства, травмы, острая массивная кровопотеря, обширные ожоги и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; порфирия; применение в течение не менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; период в течение 48 часов до начала и 48 часов после проведения хирургического вмешательства; лейкопения; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дистрофические заболевания (миотоническая дистрофия, липодистрофия; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут)). Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактацидоза. С осторожностью применять при: лихорадочном синдроме; заболеваниях щитовидной железы (с нарушением функции); гипофункции передней доли гипофиза или коры надпочечников; тяжелой физической работе. **Побочное действие.** Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, потеря аппетита, боль в животе, диарея, «металлический» привкус во рту, повышение активности «печеночных ферментов». Нарушения со стороны системы кровообращения: лейкопения, тромбоцитопения, эритропения, агранулоцитоз, гемолитическая или мегалобластная анемия, панцитопения. Нарушения со стороны центральной нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны кожных покровов: крапивница, эритема, кожный зуд, фотосенсибилизация. Нарушения со стороны обмена веществ: гипогликемия, лактацидоз. Прочие: дисульфирамоподобная реакция при приеме алкоголя.

Условия отпуска из аптеки: по рецепту.
Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 16.09.2011).
Информация для специалистов здравоохранения.

Реклама



М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

000 «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123317 Москва, Пресненская набережная 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>



Межгосударственное взаимодействие врачей – единое медицинское пространство

В рамках Всемирного дня диабета в Москве 16–17 декабря 2013 г. прошла I Международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире», организованная Главным медицинским управлением Управления делами Президента РФ и Медицинского государственного медикостоматологического университета им. А.И. Евдокимова при поддержке Эндокринологического научного центра и Комитета Государственной Думы по делам Содружества Независимых Государств и связям с соотечественниками. В форуме приняли участие более 450 эндокринологов и диабетологов из России, Украины, Беларуси, Казахстана, Узбекистана, Азербайджана, Армении, Молдовы, Кыргызстана, Таджикистана. На конференции обсуждались вопросы организации эндокринологической службы в странах Содружества, эпидемиологии, диагностики и лечения эндокринных заболеваний у взрослых и детей.

Открывая конференцию, первый заместитель начальника Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ Сергей Борисович ШЕВЧЕНКО отметил, что вопросы, запланированные к обсуждению на форуме, охватывают практически весь спектр проблем, связанных с обеспечением пациентов эндокринологической помощью. Он также выразил надежду на то, что конференция станет знаковым событием для эндокринологической службы и для практического здравоохранения не только России, но и других стран СНГ.

Проректор ГБОУ ВПО «Медицинский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Игорь Вениаминович МАЕВ в своем приветственном слове особо подчеркнул, что Первая Международная конференция Содружества Независимых Государств, посвященная одной из таких наиболее динамично развивающихся научных областей, как эндокринология, станет векторным событием, которое определит направление движения в сторону интеграции в областях образова-

ния и науки на достаточно длительный исторический период.

Современные терапевтические стратегии в лечении эндокринных заболеваний

Научная программа конференции отличалась насыщенностью, разнообразием тематики и акцентом на междисциплинарных аспектах. Выступление директора Научно-исследовательского института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академика РАМН, профессора Галины Афанасьевны МЕЛЬНИЧЕНКО было



I Международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Эндокринология в современном мире»

посвящено диагностике и лечению гиперкортицизма. С лекцией на тему «Инкретины в терапии сахарного диабета 2 типа» выступил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ. Доклад «Расширяя возможности инсулинотерапии» представил начальник кафедры военно-полевой терапии ФГК ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, профессор Юрий Шавкатович ХАЛИМОВ. Большой интерес у участников конференции вызвало выступление заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы Института диабета «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, д.м.н., профессора Гагика Радиковича ГАЛСТЯНА, посвященное стандартам лечения синдрома диабетической стопы, как и доклад руководителя Центра помповой инсулинотерапии Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, д.м.н. Александра Юрьевича МАЙОРОВА «Гликемический контроль: цели и реальность». Тему «Сахарный диабет 2 типа и ожирение» осветила заведующая кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор Нина Александровна ПЕТУНИНА.

Одной из наиболее актуальных междисциплинарных проблем – ведение пациентов с СД и хронической сердечной недостаточностью – был посвящен доклад заведующего кафедрой внутрен-

них болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессора Григория Павловича АРУТЮНОВА. Доклад «Сахарный диабет и артериальная гипертензия» представила слушателям заведующая кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобробразования и науки России, д.м.н., профессор Жанна Давидовна КОБАЛАВА. Вопросы выбора междисциплинарной тактики ведения пациента с нарушениями углеводного и липидного обмена, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями обсудили в рамках интерактивной дискуссии «По правилам врачебного искусства» профессор Ж.Д. Кобалава и заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Медицинский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач России Ашот Мусаелович МКРТУМЯН. Еще одна интерактивная дискуссия, которую провели профессор А.М. Мкртумян и заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Медицинский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, профессор Аркадий Львович ВЁРТКИН, была посвящена практическим аспектам диагностики сахарного диабета и ведения пациентов с данным диагнозом в амбулаторной практике. Вопросы эффективности и безопасности современной сахароснижающей терапии разобрали в рамках интерактивной дискуссии «Управление сахар-

ным диабетом 2 типа. От вершин науки до реальной клинической практики» профессор А.С. Аметов и профессор Ю.Ш. Халимов. На форуме также обсуждались такие проблемы, как синдром тиреотоксикоза, моногенные формы диабета у детей, редкие формы надпочечниковой недостаточности в детском возрасте, ожирение и репродуктивное здоровье женщины, йододефицитные и опухолевые заболевания щитовидной железы и многие другие.

Эндокринологическая служба стран СНГ – проблемы и пути решения

Одним из ключевых пунктов научной программы конференции стало обсуждение организации эндокринологической службы в странах Содружества. Этот раздел научной программы открыло выступление президента Ассоциации эндокринологов Украины, директора ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», академика НАН и НАМН Украины, д.м.н., профессора Николая Дмитриевича ТРОНЬКО. На сегодняшний день в структуре эндокринных заболеваний в Украине первые три места занимают заболевания щитовидной железы (46,67%), сахарный диабет (31,88%) и ожирение (13,69%). Доля остальных эндокринных заболеваний (гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз, акромегалия, гипопитарный нанизм и пр.) составляет около 8%.

К приоритетным для национальной системы здравоохранения докладчик отнес проблему сахарного диабета (СД). Это обусловлено не только значительным увеличением распространенности СД (за период с 2000 по 2012 г. заболеваемость СД среди населения Украины выросла более чем в 1,5 раза), но и необычайно высоким риском развития острых и хронических осложнений заболевания. На сегодняшний день в стране официально зарегистри-

Эндокринология



ровано 1 млн 300 тысяч больных СД, в 95% случаев это больные СД 2 типа. Однако согласно данным широкомасштабных клинико-эпидемиологических исследований фактическая частота СД в 2–2,5 раза выше. Таким образом, по оценкам экспертов, в Украине более 3 млн человек больны СД. Наблюдается выраженная тенденция к увеличению заболеваемости СД среди детей и подростков, причем, по словам докладчика, отчетливо прослеживается связь с ростом частоты ожирения в этой возрастной группе.

Академик Н.Д. Тронько представил опыт Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко, где создан уникальный реестр 500 практически здоровых детей с отягощенной наследственностью по СД 1 типа. В рамках скрининговой программы у таких детей ежегодно проводится обследование с определением уровня диабет-ассоциированных аутоантител и другие клинико-иммунологические исследования. Уже у 48% детей с отягощенной наследственностью, с наличием аутоантител к островкам Лангерганса, наблюдается клиническая манифестация СД 1 типа.

С целью увеличить выявляемость СД и его осложнений в Украине подготовлена пролонгированная целевая программа «Сахарный диабет» на 2014–2018 гг., в которой прописан алгоритм наблюдения и обследования пациентов с СД и осложнениями СД. Еще одной задачей программы является оптимизация действующего регистра больных СД таким образом, чтобы с его помощью можно было бы регулярно определять потребность пациентов в обеспечении препаратами инсулина, пероральными сахароснижающими препаратами, средствами самоконтроля, а также проводить мониторинг профилактики, диагностики и лечения больных СД. Значимым достижением государственной программы «Са-

харный диабет», по мнению академика Н.Д. Тронько, можно считать создание 35 кабинетов «Диабетическая стопа», что привело к значительному снижению количества случаев гангрены и ампутаций нижних конечностей. Сейчас Министерством здравоохранения Украины предпринимаются меры по внедрению ретикулярной системы обеспечения препаратами инсулина больных СД. Положительные результаты пилотного проекта в Полтавской, Днепропетровской и Черниговской областях позволяют экстраполировать полученный опыт на остальные регионы страны.

Академик Н.Д. Тронько остановился на такой серьезной медико-социальной проблеме, как рост заболеваемости раком щитовидной железы вследствие аварии на Чернобыльской АС. Данные показывают, что рост заболеваемости раком щитовидной железы произошел преимущественно за счет детей, причем в основном тех, кому на момент Чернобыльской аварии было от 0 до 4 лет. В ближайшее время украинские ученые совместно с американскими и японскими коллегами проведут уникальное исследование с целью создания геномной характеристики радиоиндуцированного рака щитовидной железы.

На сегодняшний день в Украине создан реестр, в который включено более 200 тысяч лиц с заболеваниями щитовидной железы. Ежегодно на органах эндокринной системы выполняются свыше 10 тысяч хирургических вмешательств, 90% из которых осуществляются в специализированных отделениях эндокринной хирургии.

В заключение академик Н.Б. Тронько отметил, что в настоящее время в Украине проводится реформа здравоохранения, в рамках которой планируется передать ряд функций, в частности диспансерный учет больных СД 2 типа, врачам первичного звена, что в конечном итоге позволит существенно

улучшить эндокринологическую помощь пациентам.

Директор Научно-исследовательского института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Марина Владимировна ШЕСТАКОВА осветила в своем выступлении вопросы организации помощи больным СД в России. Согласно данным Госрегистра на январь 2013 г., в России зарегистрировано 3,7 млн больных СД, из них 95% – это больные СД 2 типа. Для оценки истинной распространенности СД в России был разработан и внедрен в эксплуатацию Мобильный диабетологический центр (Диамобиль), с помощью которого под эгидой ЭНЦ были осуществлены экспедиции в 24 региона России для обследования населения на наличие СД, а больных СД – на раннее выявление сосудистых осложнений. Было установлено, что фактическая распространенность СД в стране превышает официально зарегистрированные показатели в 3–4 раза, а сосудистых осложнений СД – в 2–3 раза. «По нашим прогнозам, численность больных СД в России составляет 10–12 млн человек. Это совпадает с последними данными Международной диабетической федерации (IDF), согласно которым Россия входит в первую десятку стран мира с наибольшей численностью больных СД и занимает пятое место, уступая Китаю, Индии, США и Бразилии», – уточнила профессор М.В. Шестакова.

На сегодняшний день в России действует четкая структура оказания помощи больным СД. Головным учреждением является Институт диабета ЭНЦ, объединяющий 71 региональный центр диабета, 84 региональных центра регистра СД, более 200 кабинетов «Диабетическая стопа», 120 кабинетов «Диабетическая ретинопатия», 53 кабинета «Диабет и беременность», 1120 школ обучения больных СД.



I Международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Эндокринология в современном мире»

Сегодня в России зарегистрированы и применяются все современные сахароснижающие препараты, включая инновационные из группы инкретинов, а также аналоги инсулина, которые получают 80% больных СД 1 типа, в том числе все дети, и 15–50% больных СД 2 типа. Растет число пользователей помповой инсулинотерапии, которых насчитывается 12 тысяч человек. Все это позволило за последние 12 лет существенно улучшить показатели компенсации больных СД по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}): в настоящее время 36% больных СД имеют уровень HbA_{1c} < 7%, 25% пациентов – от 7 до 8% и 38% больных – > 8%. Докладчик особо отметила рост средней продолжительности жизни больных СД за последние 7 лет: в 2012 г. средняя продолжительность жизни больных СД 1 типа составила 57 лет у мужчин и 61 год у женщин, больных СД 2 типа – 72 года у мужчин и 75 лет у женщин.

Как отметила докладчик, профилактика СД является первоочередной задачей диабетологической службы России. Профилактические мероприятия должны включать пропаганду среди населения здорового образа жизни, его информированность об угрозе СД и повсеместное внедрение регулярной диспансеризации с определением сахара крови натощак или уровня HbA_{1c}. «К перспективным задачам диабетологической службы в отношении организации лечения следует отнести обеспеченность пациентов СД доступной диабетологической помощью, преемственность оказания медицинской помощи от первичного звена до федерального уровня, а также создание многопрофильных региональных центров, владеющих современными технологиями», – подчеркнула профессор М.В. Шестакова, завершая выступление.

Главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохране-

ния Республики Казахстан, к.м.н. Найля Нурлановна ТОКТАРОВА среди актуальнейших проблем организации эндокринологической службы в республике назвала кадровый дефицит, который в первую очередь остро ощущается в сельской местности. Учитывая такую геодемографическую особенность страны, как низкая плотность населения при большой протяженности, в 2012 г. было принято решение о передаче части полномочий по ведению пациентов с эндокринными заболеваниями врачам общей практики и терапевтам, что потребовало повышения квалификации последних.

Согласно статистике, распространенность эндокринных заболеваний среди населения Казахстана остается стабильной и составляет 967,7 случаев на 100 тысяч населения. В стране насчитывается порядка 240 тысяч больных СД, из них 226 тысяч – это больные СД 2 типа. Однако эти данные не отражают реальной картины. Так, проведенное в рамках проекта «Тираномобиль» эпидемиологическое исследование позволило выявить рост частоты зоба у детей не только в эндемичных регионах республики, но и в регионах, ранее к таковым не относившихся. Согласно данным международных экспертов, порядка 600 тысяч жителей Казахстана имеют недиагностированный СД и другие углеводные нарушения. Вот почему одним из приоритетов государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан» на 2011–2015 гг. стал пункт об усилении профилактических мероприятий и о проведении скрининговых исследований, направленных в том числе на раннее выявление СД. Подведены итоги первого года проведения скрининга. Его результаты не дали ожидаемого 10-процентного прироста вновь выявленных случаев СД, что объясняется низкой активностью

Благодаря мобильному диабетологическому центру (Диамобиль) было установлено, что фактическая распространенность СД в стране превышает официально зарегистрированные показатели в 3–4 раза, а сосудистых осложнений СД – в 2–3 раза.

населения и врачей первичного звена. Для врачей первичного звена под эгидой Алма-Атинского института усовершенствования врачей были организованы образовательные курсы по диабетологии и эндокринологии. Сегодня блоки по эндокринным заболеваниям включены в постдипломное образование врачей общей практики, пересматриваются клинические протоколы для стационаров, для амбулаторного этапа оказания помощи разрабатываются алгоритмы ведения пациентов с эндокринными заболеваниями. Все эти мероприятия позволят увеличить выявляемость СД и повысить качество оказания диабетологической помощи на ее амбулаторном этапе. В заключение Н.Н. Токтарова отметила, что успешная реализация проекта по использованию систем непрерывной подкожной инфузии инсулина в лечении детей с СД 1 типа в возрасте 5–15 лет дала основание для пересмотра перечня бесплатного лекарственного обеспечения и внесения в него инсулиновых помп для детей до 18 лет.

К сожалению, не во всех странах СНГ удается добиться столь весомой государственной финансовой поддержки в борьбе с социально значимыми заболеваниями. В Кыргызстане, например, принят Закон о сахарном диабете, однако из-за нехватки финансирования некоторые его статьи не работают. В условиях ограниченности финансовых ресурсов привле-



кается потенциал неправительственных организаций (НПО), о роли которых в оказании помощи больным СД рассказала главный эндокринолог Минздрава Кыргызской Республики, д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 Кыргызско-Российского Славянского университета Роза Бакаевна СУЛТАНАЛИЕВА.

Она отметила, что НПО, особенно Диабетическая и Эндокринологическая ассоциация Кыргызстана (ДЭАК), участвуют в программах партнерского сотрудничества по укреплению здоровья пациентов и сокращению факторов риска развития СД. В 2010–2012 гг. при финансовой помощи НПО среди жителей республики проведены эпидемиологические исследования по изучению распространенности СД 2 типа. Согласно данным скрининга, частота недиагностированного СД 2 типа составила 5,7%.

С 2009 г. ДЭАК в партнерстве с другими некоммерческими организациями реализует проект по улучшению качества профилактики и лечения СД в республике. Одним из приоритетных направлений программы являются различные образовательные инициативы. Так, в рамках проекта для населения массовым тиражом на киргизском и русском языках выпущены красочные буклеты по профилактике СД 2 типа, а для медицинских работников – учебное пособие по структурированному обучению больных СД 2 типа. В 26 центрах семейной медицины Бишкека и пилотных регионов республики открыты школы диабета, для обучения в которых подготовлены тренеры. «Больных СД 2 типа, не получающих инсулинотерапию, в нашей стране ведут врачи первичного звена, занятия по тематическому усовершенствованию которых регулярно проводятся. На сегодняшний день в рамках проекта прошли обучение уже 330 врачей первичного звена», – констатировала профессор Р.Б. Султаналиева.

Она также подчеркнула, что благодаря сотрудничеству ДЭАК с немецкой благотворительной организацией Kinderhilfe в Кыргызстане все дети и подростки с СД обеспечены средствами самоконтроля до 2015 г. Завершая выступление, профессор Р.Б. Султаналиева выразила твердое убеждение в том, что для эффективного решения проблемы профилактики и лечения СД необходимо привлекать все слои общества.

Подобный опыт может быть востребован в Республике Таджикистан, где, по данным директора Республиканского научно-клинического центра эндокринологии, к.м.н. Саломат Джамоловны КАСЫМОВОЙ, частные платежи пациентов составляют без малого 76% всех расходов на здравоохранение в стране.

Учитывая неуклонный рост частоты СД и его осложнений, в Таджикистане принята Национальная программа профилактики, диагностики и лечения СД на 2012–2017 гг., в которой предусмотрено поэтапное увеличение государственных закупок инсулина для детей и подростков, что в настоящее время практически полностью осуществляется за счет гуманитарных поставок. Создаются механизмы совершенствования инфраструктуры функционирующих в стране четырех эндокринологических центров, включая реализацию коечного фонда. Основные сложности в реализации Национальной программы связаны с недостаточным финансированием, с устаревшей материально-технической базой, а также со слабой технической поддержкой в тиражировании разработанных клинических протоколов. «Именно поэтому наши дальнейшие действия, направленные на улучшение эндокринологической помощи пациентам, тесно связаны с повышением роли общественного здравоохранения в профилактике неинфекционных заболева-

ний, поиском дополнительного финансирования для реализации Национальной программы и продвижение политики здорового образа жизни», – уточнила С.Д. Касымова.

По мнению главного эндокринолога Минздрава Республики Узбекистан, директора Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии Минздрава Узбекистана, председателя Эндокринологической и Диабетической ассоциации Узбекистана, д.м.н., профессора Саида Ибрагимовича ИСМАЙЛОВА, выстроенная еще в советский период и сохранившаяся по сей день в системе здравоохранения Узбекистана вертикаль управления эндокринологической службой позволяет оказывать пациентам необходимую помощь. В настоящее время эндокринные заболевания занимают 4-е место в структуре общей заболеваемости, причем наибольший удельный вес имеют заболевания щитовидной железы (65,8%) и СД (25%).

За последние 15 лет благодаря внедрению государственной программы по профилактике йододефицитных состояний, налаживанию производства и обеспечения потребления йодированной соли, в Узбекистане удалось снизить как заболеваемость эндемическим зобом, так и распространенность йододефицитных заболеваний в 2 раза. «Однако анализ результатов проведенных в последние годы исследований показывает, что, несмотря на принимаемые меры, недостаточное потребление йода создает угрозу здоровью 10 млн жителей республики», – отметил докладчик.

Ежегодный прирост больных СД в Узбекистане составляет 5–6%, что говорит об актуальности проблемы и важности профилактики и ранней коррекции СД. В стране с 2000 г. данные о вновь диагностируемых случаях СД 1 типа среди детей и подростков заносятся в специ-



I Международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Эндокринология в современном мире»

альный регистр. Первые данные по оценке распространенности поздних осложнений СД показали низкий уровень их выявления эндокринологами на местах. В связи с этим стали проводиться ежегодные обучающие структурированные семинары, благодаря которым диагностируемость поздних осложнений у детей и подростков с СД 1 типа, по данным регистра, за последние 3 года улучшилась в 1,5–2 раза.

В республике приняты национальные стандарты диагностики и лечения эндокринных заболеваний, мониторинг соблюдения которых осуществляет Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии. Помимо созданного в 2007 г. Национального регистра СД, в Узбекистане действует регистр несахарного диабета, насчитывающий 2275 больных, и регистр больных акромегалией (369 больных). С 2008 г. в областных эндокринологических диспансерах функционируют кабинеты диабетической стопы и диабетической ретинопатии, действуют школы самоконтроля. В целом перспективы развития эндокринологии в Узбекистане профессор С.И. Исмаилов связывает с принятием Национальной программы по сахарному диабету, с внедрением в клиническую практику лапароскопической хирургии эндокринных органов и применением генетических исследований в диагностике эндокринных нарушений.

В отличие от ряда стран СНГ, сохранивших советскую модель эндокринологической службы, в Армении структура оказания эндокринологической помощи пациентам была радикально преобразована. Как отметил руководитель Республиканского эндокринологического центра «Армения», заведующий кафедрой эндокринологии факультета постдипломного образования Ереванского медицинского уни-

верситета им. Мх. Гераци, президент Ассоциации эндокринологов Армении, главный эндокринолог Минздрава Армении, к.м.н. Эдвард Норайрович ТОРОМАНЯН, преобразования, в частности, коснулись изменения соотношения объемов амбулаторной и стационарной помощи. Ключевой фонд, например, сократился с 200 до 120 коек.

Уменьшение объемов стационарной помощи обусловлено двумя обстоятельствами: во-первых, стационарное лечение в рамках госзаказа доступно определенным категориям населения (детям, инвалидам, малоимущим), для остальных же госпитальное лечение платное; во-вторых, наблюдается переход с традиционного «курсового» лечения в стационаре на амбулаторное наблюдение. Амбулаторная помощь больным с эндокринными заболеваниями осуществляется в 52 эндокринологических кабинетах, в 100 офисах семейных врачей и 47 терапевтических кабинетах.

В рамках государственного заказа предоставляются консультации эндокринолога, окулиста, кардиолога и других специалистов, а также определенный набор общеклинических и инструментальных исследований. «К сожалению, определение уровня HbA_{1c} не входит в рамки госзаказа, поэтому мы лишены объективного критерия для оценки ситуации с сахарным диабетом», – констатировал Э.Н. Тороманян.

Между тем в Армении, как и во всем мире, распространенность СД 2 типа неуклонно растет – с 2011 г. ежегодно регистрируются порядка 6 тысяч новых случаев СД 2 типа, а общее количество больных СД, находящихся на диспансерном учете, составило 66 тысяч человек. Озабоченное сложившейся ситуацией, Министерство здравоохранения Армении разработало и направило на утверждение парламента программу скрининга СД 2 типа,

Сегодня в России зарегистрированы и применяются все современные сахароснижающие препараты, включая инновационные из группы инкретинов, а также аналоги инсулина. Растет число пользователей помповой инсулинотерапии.

которая охватывает более половины населения республики и предусматривает выявление не только самого заболевания, но и его факторов риска. В дальнейшем результаты скрининга послужат основанием для разработки и внедрения национальной программы по СД.

Главный внештатный эндокринолог Минздрава Республики Беларусь, доцент кафедры эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н. Алла Петровна ШЕПЕЛЬКЕВИЧ особо подчеркнула значимость основополагающих международных документов в деле организации эндокринологической службы. «Именно наша республика одной из первых ратифицировала Соглашение о сотрудничестве государств – участников Содружества в борьбе с ростом сахарного диабета, издав соответствующий закон. В этом году у нас ратифицировано Соглашение о ведении многофакторной профилактики неинфекционных заболеваний и травматизма в рамках Евразийского экономического сообщества», – уточнила она.

Республика Беларусь сохранила советский принцип многоуровневой эндокринологической помощи, более того, удается поддерживать и хорошую кадровую укомплектованность – на уровне 91%. В настоящий момент разработаны и внедряются новые клинические протоколы диагностики и лечения населения с заболеваниями эндокринной системы при



оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Ежегодный прирост больных СД составляет 10%, всего же в настоящее время в стране насчитывается более 240 тысяч пациентов, страдающих СД, из них 222 656 больных СД 2 типа. А.П. Шепелькевич констатировала благоприятную тенденцию по снижению показателей хронических осложнений СД: если в 2000 г. данные осложнения были зарегистрированы у 75% больных СД, то в 2011 г. – у 46,7%.

В Беларуси больные СД 2 типа обеспечиваются сахароснижающими препаратами бесплатно: таблетированные лекарственные средства закупаются за счет средств местного бюджета, а препараты инсулина – за счет средств Минздрава Республики Беларусь, причем 80% пациентов получают инсулиновые препараты белорусского производства. Все дети и подростки, а также студенты очной формы обучения переведены на аналоги инсулина и обеспечены средствами самоконтроля. «На сегодняшний день для оптимизации сахароснижающей терапии во всех регионах внедрен метод длительного мониторинга уровня гликемии, постепенно развивается помповая инсулинотерапия, которая прежде всего применяется у детей и беременных женщин», – констатировала А.П. Шепелькевич.

В Республике Азербайджан в структуре эндокринных заболеваний пальма первенства принадлежит СД, которым страдают порядка 184 тысяч человек. Как отметил консультант по вопросам эндокринологии Медицинской службы Президента Республики Азербайджан, к.м.н. Огтай Айдын оглы ГУСЕЙНОВ, еще более стремительно увеличивается количество людей с так называемым предиабетом, метаболическим синдромом и ожирением, которым страдают уже четверть жителей страны.

В связи с ростом частоты СД в 2004 г. в Азербайджане был принят Закон «О государственной помощи лицам, страдающим диабетом», благодаря действию которого объем финансовой помощи больным СД был увеличен в 2,8 раза, а в 2013 г. он составил свыше 35 млн манатов.

Второе место в структуре эндокринных заболеваний занимают заболевания щитовидной железы, в первую очередь эндемический зоб. Однако благодаря своевременно принятому Закону о йододефицитных заболеваниях в настоящее время их распространенность удалось снизить до 4%. В конечном итоге, по мнению О.А. Гусейнова, государственная поддержка позволила эндокринологической службе эффективно функционировать и обеспечивать пациентов необходимой лечебно-диагностической помощью.

В начале своего выступления заведующая кафедрой эндокринологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемицану, к.м.н. Лорина Федоровна ВУДУ остановилась на вопросах организации эндокринологической службы Республики Молдовы. Главным организационно-методическим и лечебно-консультативным центром по оказанию эндокринологической помощи населению в стране является Клиника эндокринологии Республиканской клинической больницы. При этом в каждой поликлинике республики работает эндокринолог, а в многопрофильных больницах функционируют эндокринологические отделения.

Тем не менее, несмотря на усилия специалистов по профилактике, ранней диагностике и внедрению новых методов лечения, в Молдове сохраняется тенденция к росту распространенности эндокринных заболеваний. Так, например, если в 2010 г. в общей структуре заболеваемости эндокринные болезни занимали 4,8%, то в 2012 г. – уже 5,12%. В структуре эндокринной

патологии преобладает СД (48%). Среди заболеваний щитовидной железы доминируют аутоиммунные поражения – диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреодит, узловой зоб. Особенно тревожит врачей наблюдаемое в последние годы «омолаживание» эндокринных заболеваний, доля которых у детей и подростков в общей структуре заболеваемости населения на сегодняшний день составляет почти 2%.

Статистика распространенности эндокринных заболеваний среди населения Республики Молдова соответствует данным других стран и подтверждает общемировую тенденцию роста частоты эндокринных заболеваний, преимущественно СД, что, по мнению докладчика, требует объединения усилий специалистов разных государств. «Именно такую задачу поставила и решает научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств. Думаю, я выражу мнение всех ее участников, если пожелаю, чтобы этот форум дружбы и сотрудничества имел дальнейшее продолжение и стал постоянным местом нашей встречи», – подчеркнула в заключение Л.Ф. Вуду, и эти ее слова были встречены единодушными аплодисментами делегатов конференции.

Подводя итоги конференции, профессор А.М. Мкртумян отметил: благодаря высокому профессионализму ее участников и дружеской, доброжелательной атмосфере I Международная научно-практическая конференция эндокринологов Содружества Независимых Государств стала не только генератором новых идей, но и местом сплочения научного медицинского сообщества стран Содружества. Именно поэтому одним из пунктов принятой делегатами форума резолюции стало решение проводить конференцию один раз в два года для того, чтобы осуществлять регулярный обмен практическим и научным опытом. 🌐

эндокринология



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва



К Конгрессу выйдет в свет XV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, срок регистрации которых истек.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами, реализующими ЛС.

По вопросам приобретения обращаться по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте www.medlife.ru



Мастер-класс по клиническому разбору больных сахарным диабетом 2 типа

Наличие тесной связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом не вызывает сомнений. Еще 15 лет назад Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association – АНА) назвала сахарный диабет сердечно-сосудистым заболеванием. Появилось новое направление медицины – кардиодиабетология. Поиску оптимальных путей взаимодействия врачей разных специальностей и обсуждению терапевтических подходов с использованием современных сахароснижающих и антигипертензивных препаратов в разных клинических ситуациях у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями был посвящен мастер-класс, организованный компанией «Новартис» и прошедший в форме интерактивной дискуссии эндокринолога, заслуженного врача России, д.м.н., профессора кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, кардиолога, д.м.н., профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН Жанны Давидовны КОБАЛАВЫ и клинического фармаколога, д.м.н., заведующего кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Аркадия Львовича ВЁРТКИНА.



Профессор А.М. Мкртумян



Профессор Ж.Д. Кобалава



Профессор А.Л. Вёрткин



I Международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Эндокринология в современном мире»

Интерактивная дискуссия кардиолога и эндокринолога «По правилам врачебного искусства»

СД и ССЗ: две стороны одной медали

Сегодня повсеместно прослеживаются тенденции сближения кардиологии, эндокринологии и диабетологии. Представители этих специальностей все чаще работают рука об руку, поскольку, как отметил профессор А.М. Мкртумян, нет ни одного эндокринного заболевания, которое бы не затрагивало сердечно-сосудистую систему. Не стал исключением в этом отношении и сахарный диабет (СД) 2 типа, чрезвычайно распространенное заболевание, роль которого в повседневной врачебной работе трудно переоценить. По данным профессора А.М. Мкртумяна, 70% пациентов с диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют нарушение углеводного обмена, включая СД, а 70% пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Сочетание СД 2 типа и ССЗ у одного пациента нередко вызывает у врачей ряд вопросов. Какие группы гипотензивных препаратов показаны, а какие противопоказаны такому больному? Можно ли назначать ему статины, учитывая дозозависимый диабетогенный эффект препаратов данной группы? «Возможно, эндокринологи и кардиологи дадут разные ответы на эти вопросы, – предположил профессор А.М. Мкртумян. – Но, в конце концов, мы, несомненно, придем к консенсусу».

Профессор Ж.Д. Кобалава напомнила, что новая междисциплинарная область медицины, получившая название «кардиодиабетология», зародилась в начале XXI века благодаря целому ряду значимых открытий. Так, опубликованные в 2000 г. данные исследования ARIC (Atherosclerosis risk in communities) показали, что артериальная гипертензия (АГ)

сама по себе является продиабетогенным состоянием, увеличивая риск развития СД 2 типа в 2,5 раза. К концу первого десятилетия XXI века изменился господствовавший многие годы подход к первичной профилактике сердечно-сосудистых событий: препараты ацетилсалициловой кислоты сдали свои позиции, а статины, напротив, укрепили. Однако буквально недавно стало очевидно, что статины обладают класс-специфическим дозозависимым диабетогенным эффектом. Например, в исследовании HPS-2 THRIVE (Heart protection study 2 – Treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events) было выявлено диабетогенное действие комбинации симвастатина и ниасина.

Ряд исследований, проведенных в последние годы, заставил пересмотреть многие аксиомы, касающиеся ведения пациентов с СД 2 типа, ранее казавшиеся незыблемыми. Так, было установлено, что снижение микроальбуминурии (исследование ROADMAP – Randomized olmesartan and diabetes microalbuminuria prevention), равно как и преднамеренное уменьшение массы тела (исследование Look AHEAD – Action for health in diabetes), не влияют ни на частоту сердечно-сосудистых событий, ни на жизненный прогноз пациентов с СД 2 типа.

В кардиодиабетологии последних лет наметилась тенденция к смягчению принятых еще недавно жестких целей терапии: эндокринологи снизили свои требования к целевым показателям уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у определенных категорий больных, а кардиологи – к целевым значениям артериального давления (АД) у лиц, страдающих СД. В настоящее время, с позиции кардиолога, оптимальной целью антигипертензивной терапии у больных СД считается АД 140/85 мм рт. ст.

И наконец, в 2013 г. принципиально новое значение обрела проблема сердечной недостаточности, особенно у пациентов с сочетанием АГ и СД. Клиницисты задались вопросами: является ли сердечная недостаточность частым сердечно-сосудистым осложнением СД, характеризующимся высокой смертностью, и является ли сердечная недостаточность продиабетогенным состоянием?

В целом можно сказать, что в последнее время прослеживается тенденция к отказу от глюкозоцентрического подхода к лечению СД 2 типа в пользу междисциплинарного подхода. С одной стороны, только достижение нормогликемии не способно ни предотвратить, ни даже замедлить развитие сердечно-сосудистых осложнений СД. С другой стороны, потребность в профилактике таких осложнений у пациентов с СД огромна – сочетание СД и АГ в 4 раза повышает риск развития инсульта, в 3 раза – риск развития ИБС и в 3 раза – смертность. Согласно современным представлениям о ведении больных, страдающих СД и ССЗ, эндокринолог, лечащий такого пациента, должен располагать данными электрокардиографического исследования (ЭКГ) и ЭКГ с нагрузкой, а кардиолог должен иметь информацию об уровне HbA_{1c} и гликемии натощак. Иными словами, успешное лечение, как подчеркнула профессор Ж.Д. Кобалава, возможно только при условии соблюдения принципов междисциплинарного подхода.

На смену устаревшей концепции «чем ниже, тем лучше» пришла новая – «чем раньше, тем лучше», предполагающая своевременное и как можно более раннее назначение лечения с акцентом на стартовую комбинированную терапию – как гипотензивную, так и сахароснижающую. Такой подход оправдан с позиции теории так называемой гипертонической и гипергликемической памяти, говорящей о развитии в период длительной декомпенсации АГ

эндокринология



и СД морфологических изменений, затрудняющих в дальнейшем достижение целевых уровней АД и гликемии и запускающих необратимые процессы развития осложнений этих хронических заболеваний.

Разбор клинического случая

Ведущие отечественные эксперты в области кардиологии и эндокринологии разобрали типичный клинический случай пациента с АГ и СД и выработали совместный междисциплинарный план лечения такого пациента.

Ж.Д. Кобалава:

– На сегодняшний день нашему пациенту 63 года, он инвалид 2-й группы, в прошлом – курильщик, работал водителем. Больной более 20 лет страдает АГ. АД колеблется в пределах 150–180/80–90 мм рт. ст. На момент наблюдения «стаж» заболевания СД 2 типа у пациента составил 13 лет, уровень HbA_{1c} 8%. Отмечу, что вариабельность АД, характерная для пациентов с СД, считается неблагоприятным фактором течения заболевания. В возрасте 60 лет пациент перенес инфаркт миокарда, на момент наблюдения больной страдал сердечной недостаточностью с фракцией выброса 40–50% и стенокардией I функционального класса (ФК). У больного была диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 54 мл/мин, существенно ограничивающая возможности терапии и заставляющая подбирать минимальные эффективные дозировки гипотензивных препаратов.

Историю болезни данного пациента можно рассмотреть в ретроспективе. Так, 10 лет назад, когда больному было 50 лет, клинически манифестированных патологических состояний у него еще не было, но уже было так называемое бессимптомное поражение органов-мишеней. Субклинический атеросклероз, увеличение толщины комплекса интима-медиа до 13 мм,

пароксизмы фибрилляции предсердий – все это должно было насторожить лечащего врача еще 10 лет назад, до развития инфаркта. Более того, тщательный анализ анамнестических данных показывает, что еще 20 лет назад у больного наблюдался метаболический синдром, предиабет и АГ I степени. При этом в возрасте от 40 до 50 лет (то есть 10–20 лет назад) больной не получал ни гипотензивной, ни сахароснижающей терапии, и лишь 10 лет назад, когда АГ достигла II степени, пациент начал получать метопролол и эналаприл. Причем данная комбинация двух препаратов из группы бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) призна на нерациональной, так как оба препарата угнетают ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

На момент наблюдения пациент получал комплексную терапию, в которую входили аспирин (125 мг/сут), симвастатин (20 мг/сут), бисопролол (5 мг/сут), фозиноприл (10 мг/сут), гидрохлоротиазид (25 мг/сут) и метформин (1000 мг/сут).

Симвастатин в дозе 20 мг в сутки не является адекватным назначением для пациента, перенесшего инфаркт миокарда. Согласно современным американским рекомендациям по коррекции дислипидемии, пациенты с высокими показателями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛНП) и пациенты с атеросклеротическими заболеваниями должны получать высокоинтенсивные статины, снижающие показатели ХЛНП на 50% и более. Очевидно, что достичь этой цели применением симвастати-на в суточной дозе 20 мг невозможно. Данному больному показан либо аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут, либо розувастатин в дозе 20–40 мг/сут. Назначение бисопролола в течение как минимум трех лет у пациента с инфарктом миокарда в анамнезе и высо-

ким сердечно-сосудистым риском вполне оправданно, так как в этой клинической ситуации бета-адреноблокаторы работают лучше, чем другие препараты.

Назначение гидрохлоротиазида (вопреки распространенным опасениям со стороны эндокринологов) в данном случае обоснованно. В дозе до 25 мг/сут и под прикрытием ингибиторов АПФ и сартанов гидрохлоротиазид может применяться в том числе у пациентов с СД и метаболическим синдромом. Данное назначение оправданно еще и потому, что диуретики являются наиболее эффективной фармацевтической группой в отношении предупреждения сердечной недостаточности. После обследования и сбора анамнеза пациент получил клинический диагноз:

- гипертоническая болезнь, III стадия, риск 4 (очень высокий). Гипертрофия левого желудочка;
- ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность, стадия I, II ФК. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий;
- СД 2 типа. Абдоминальное ожирение. Дислипидемия;
- ХБП, 3а стадия смешанного генеза, стадия умеренной альбуминурии (A2).

Были определены целевые значения HbA_{1c} (< 7,5%), АД (< 140/85 мм рт. ст.), уровня ХЛНП (< 1,8 ммоль/л).

А.М. Мкртумян:

– Целевой уровень HbA_{1c} в пределах 7,5% для данного пациента был выбран с учетом наличия инфаркта в анамнезе – гипогликемия смертельно опасна для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, поэтому снижение уровня глюкозы должно быть постепенным и плавным.

Целевой показатель терапии дислипидемии, снижение уровня ХЛНП до уровня < 1,8 ммоль/л, был выбран с учетом того, что пациент находится в группе очень



I Международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Эндокринология в современном мире»

высокого риска развития инфаркта и инсульта. И такой пациент в обязательном порядке должен получать статины.

Необходимо помнить, что СД сам по себе не является эквивалентом коронарной болезни сердца. Но если у пациента с СД нет атеросклеротических поражений, мы относим его к группе высокого риска. Если же у него присутствуют признаки реваскуляризации или синдрома Лериша, а также при наличии инфаркта миокарда в анамнезе, мы говорим об очень высоком риске и подбираем соответствующую терапию.

Кардиоэндокринология в вопросах и ответах

После характеристики клинического примера эксперты приступили к обсуждению наиболее актуальных вопросов лечения типичного пациента с АГ и нарушениями углеводного и липидного обмена.

– Можно ли предотвратить трансформацию метаболического синдрома и предиабета в сахарный диабет?

А.М. Мкртумян:

– У нашего пациента в возрасте 40 лет наряду с АГ уже есть метаболический синдром и предиабет, развившийся в СД в течение 10 лет. Метаболический синдром является реальной предпосылкой к развитию СД 2 типа, поскольку в его основе лежит инсулинорезистентность. А вот что касается трансформации предиабета в СД, то она возможна, но не неизбежна. По данным Американской диабетологической ассоциации (Ameri-

can Diabetes Association – ADA), естественное течение нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак) в течение 3–5 лет в 25% случаев приводит к развитию СД 2 типа, в 25% случаев – к спонтанной нормализации значений гликемии, а в 50% случаев статус углеводного обмена сохраняется без изменений¹. Систематический обзор 16 когортных исследований, объединивший в общей сложности 44 203 пациента, со средним периодом наблюдения 5,6 года (2,8–12 лет) показал, что пятилетний риск развития СД 2 типа при уровне HbA_{1c} 5,5–6% составляет 9–25%, а при уровне HbA_{1c} 6–6,5% – 25–50%, то есть в 20 раз выше по сравнению с лицами, у которых HbA_{1c} равен 5%². Стратегии предупреждения перехода предиабета в СД существуют, но они не пользуются популярностью. Наиболее эффективным подходом считается назначение метформина и изменение образа жизни, приводящие к 31%-ному и 58%-ному снижению риска развития СД 2 типа соответственно³.

Ж.Д. Кобалава:

– Кардиологи часто обсуждают метаболические эффекты гипотензивных препаратов. В действительности же задачей кардиолога является определение риска развития СД и использование стратегий, применяемых в эндокринологии.

Одних кардиологических препаратов недостаточно для предупреждения развития СД 2 типа у пациента с АГ, однако следует помнить, что отдельные группы гипотензивных средств способ-

ны снижать риск возникновения СД. В первую очередь к таким препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), или сартаны. Так, по данным метаанализа 22 клинических исследований с участием 143 153 пациентов, отношение шансов возникновения СД на фоне терапии диуретиками по сравнению с плацебо-контролем составило 1,3; бета-адреноблокаторами по сравнению с диуретиками – 0,9 и по сравнению с плацебо-контролем – 1,17; антагонистами кальция – 0,75 и 0,97; ингибиторами АПФ – 0,67 и 0,87; АРА – 0,57 и 0,75 соответственно⁴.

Предположительно, антидиабетогенное действие АРА связано с их способностью предупреждать развитие гипокалиемии (соответственно, диабетогенные механизмы диуретиков обусловлены способностью вымывать калий). Кроме того, сартаны могут подавлять неадекватный гликогенез и сохранять секрецию инсулина, что также профилактирует развитие СД 2 типа. Например, в исследовании VALUE (Valsartan antihypertensive long-term use evaluation) селективный АРА валсартан (препарат Диован®) сравнивали с метаболически нейтральным амлодипином: в группе лечения валсартаном количество новых случаев СД было на 23% меньше, чем в группе приема амлодипина⁵. Как показал анализ результатов исследования NAVIGATOR (Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research), у пациентов, принимавших валсартан, развитие СД 2 типа отмечалось достоверно реже, чем в группе плацебо, – на 14%⁶.

¹ Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 3. P. 753–759.

² Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F. et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 7. P. 1665–1673.

³ Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med*. 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.

⁴ Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet*. 2007. Vol. 369. № 9557. P. 201–207.

⁵ Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9426. P. 2022–2031.

⁶ McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 362. № 16. P. 1477–1490.



– Какие стратегии предупреждения диабетогенного влияния статинов наиболее эффективны?

Ж.Д. Кобалава:

– При использовании статинов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с факторами риска развития СД 2 типа (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, семейный анамнез СД), как правило, целесообразно назначение низких или оптимальных доз статинов в комбинации с блокаторами РААС, агонистами рецепторов активации пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR), эзетимибом или метформином. Такая стратегия, наряду с уменьшением массы тела и повышением физической активности, позволит снизить диабетогенный эффект статинов и предотвратить развитие СД. Для вторичной профилактики 1) при остром коронарном синдроме показаны мощные препараты статинов в высоких дозах, поскольку польза от их применения превышает диабетогенные и иные риски; 2) при стабильной ИБС рекомендованы оптимальные дозы статинов в комбинации с блокаторами РААС, PPAR-агонистами или эзетимибом^{7, 8}.

– Все ли пациенты с СД должны получать блокаторы РААС? Можно ли назначать гидрохлоротиазид при метаболическом синдроме и СД?

Ж.Д. Кобалава:

– Согласно новейшим рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и Европейского кар-

диологического общества (European Society of Cardiology – ESC) (ESH/ESC 2013) по лечению АГ⁹, при СД могут быть использованы все классы гипотензивных препаратов, однако блокаторы РААС, в том числе сартаны, могут быть предпочтительными при протеинурии или микроальбуминурии. При этом профилактическое назначение блокаторов РААС не рекомендовано, так как не приводит к уменьшению частоты развития альбуминурии у пациентов с нормальным АД и отсутствием альбуминурии.

Рассматривая возможность назначения гидрохлоротиазида пациентам с АГ, следует помнить, что повышенное АД само по себе обладает диабетогенным свойством, а комбинация бета-адреноблокатора с тиазидным диуретиком повышает риск возникновения СД только у пациентов, уже имеющих предрасположенность к развитию этого заболевания. Отдавать предпочтение необходимо селективным бета-адреноблокаторам и препаратам с вазодилатирующим действием: бисопрололу, метопрололу и карведилолу. В целом страхи, касающиеся применения гидрохлоротиазида, в нашей стране неадекватно преувеличены. В России препарат Ко-Эксфорж[®], содержащий 25 мг гидрохлоротиазида, не хотели регистрировать из опасения, что его не будут назначать. В отличие от нас, американские коллеги успешно применяют комбинированную терапию, в состав которой входят тиазидные диуретики в дозе 12,5–25 мг, которая считается низкой. Отмечу, что в новейшей версии рекомендаций ESH/ESC 2013 г. тиазидные диуретики были полностью «реабилитированы», поскольку их эффективность

при сердечной недостаточности имеет неоспоримое преимущество.

А.М. Мкртумян:

– Эндокринологическое сообщество сегодня опасается не диабетогенности бета-адреноблокаторов, а их способности «смазывать» характерные симптомы гипогликемии (тремор, потливость, тахикардия), из-за чего пациент может просто не заметить опасное для жизни состояние.

– Следует ли начинать лечение АГ с фиксированных комбинаций?

Ж.Д. Кобалава:

– Согласно современным рекомендациям (ESH/ESC 2013) пациентам с АГ I степени высокого риска показано назначение одного гипотензивного препарата и добавление второго при неэффективности монотерапии. Стартовая же комбинированная терапия показана только больным с АГ II степени. При этом результаты американских исследований свидетельствуют: достижение контроля АД при терапии фиксированными комбинациями происходит существенно (на 10%) чаще, чем на фоне лечения свободной комбинацией препаратов, а целевых значений АД при таком подходе достигают до 70% больных¹⁰. Наблюдательное исследование, в котором комбинированный препарат Эксфорж[®] сравнивался со свободной комбинацией амлодипина и валсартана, показало, что использование фиксированной комбинации в реальной практике на 32% снижает риск развития инфаркта миокарда, на 43% – инсульта, на 34% – сердечной недостаточности и на 53% – нефропатии¹¹. Эти разительные отличия обусловлены повышением приверженности па-

⁷ Koh K.K., Sakuma I., Quon M.J. Differential metabolic effects of distinct statins // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 215. № 1. P. 1–8.

⁸ Koh K.K., Lim S., Sakuma I., Quon M.J. Caveats to aggressive lowering of lipids by specific statins // *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 154. № 2. P. 97–101.

⁹ Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. № 28. P. 2159–2219.

¹⁰ Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010 // *Circulation*. 2012. Vol. 126. № 17. P. 2105–2114.

¹¹ Kaiser E., Liedt T. et al. A database analysis to evaluate the risk of cardiovascular events in hypertensive patients being treated with either the single pill combination of valsartan and amlodipine or the respective free combination // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. e_Supplement A. P. e282: 15.434.



I Международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Эндокринология в современном мире»

циентов лечению при использовании фиксированных комбинаций. Поскольку пациенты с СД и ХБП автоматически попадают в группу риска по развитию неконтролируемой и рефрактерной АГ, применение у них трехкомпонентной комбинированной терапии является абсолютно оправданным и желательным (табл. 1). А трехкомпонентный препарат Ко-Эксфорж®, в состав которого входят диуретик, антагонист кальция и сартан, к слову, единственная на данный момент фиксированная комбинация трех препаратов, одновременно решает все проблемы пациента, рассматриваемого в качестве клинического случая.

– Сердечная недостаточность и сахарный диабет. Различаются ли гипотензивные препараты по способности предупреждать сердечную недостаточность?

Ж.Д. Кобалава:

– Существуют три основных фактора риска развития сердечной недостаточности: гипертрофия левого желудочка, СД и фибрилляция предсердий. В 2013 г. в новой версии рекомендаций ESH/ESC были опубликованы данные, согласно которым вероятность развития сердечной недостаточности у больного СД превышает риск развития инфаркта миокарда, всегда выше риска инсульта и даже смерти от сердечно-сосудистых причин. Более того, сердечная недостаточность – одно из наиболее смертельных, если не самое смертельное осложнение СД. Наличие у больного СД нефропатии в 3 раза увеличивает вероятность сердечной недостаточности по сравнению с пациентами с СД, но без ХБП. По данным

Таблица 1. Выбор антигипертензивной терапии в зависимости от клинической ситуации (ESH/ESC 2013) [адаптировано по 9]

Клиническая ситуация	Диуретик	Антагонист кальция	Ингибитор АПФ	АРА	ББ	Антагонист МР
Микроальбуминурия			✓	✓		
Нарушение функции почек			✓	✓		
ТСБП/протеинурия			✓	✓		
ГЛЖ		✓	✓	✓		
Инфаркт миокарда в анамнезе			✓	✓	✓	
Стенокардия		✓			✓	
ХСН	✓		✓	✓	✓	✓
ФП, профилактика			✓	✓	✓	✓
ФП, контроль ритма желудочков		✓*			✓	
Бессимптомный атеросклероз		✓	✓			
ЗПА		✓	✓			
Инсульт в анамнезе	✓	✓	✓	✓	✓	
Метаболический синдром		✓	✓	✓		
Сахарный диабет			✓	✓		
Беременность		✓			✓	
ИСАГ (пожилые)	✓	✓				

* – не дигидропиридинового ряда.

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II, ББ – бета-адреноблокатор, МР – минералокортикоидный рецептор, ТСБП – терминальная стадия болезни почек, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ЗПА – заболевание периферических артерий, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия.

американского регистра, 46% пациентов с сердечной недостаточностью имеют СД¹². По данным российских исследователей, частота СД возрастает по мере роста тяжести хронической сердечной недостаточности^{13, 14}. Таким образом, сердечная недостаточность, так же как и АГ, – продиабетогенное состояние. Кроме того, наличие у больного СД сердечной недостаточности радикально ухудшает жизненный прогноз. Так, анализ данных исследования ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabetes) показал, что в течение среднего периода наблюдения 3,5 года среди пациентов с сочетанием СД и сердечной недостаточности погибли 14,1%

пациентов в группе интенсивного гликемического контроля и 10,2% в группе стандартной терапии (для сравнения: смертность во всей популяции исследования составила 4,5% и 3,5% соответственно)¹⁵. В этой связи очень важно помнить, что сердечная недостаточность – это не только самое опасное, но и наиболее легко предотвращаемое сердечно-сосудистое осложнение. И, как уже упоминалось выше, самыми эффективными препаратами в профилактике сердечной недостаточности являются тиазидные диуретики, которые необходимо применять под прикрытием гипотензивных препаратов других классов.

¹² Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // Circulation. 2013. Vol. 128. № 16. P. e240–e319.

¹³ Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7. № 4. С. 164–171.

¹⁴ Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю. и др. Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОрьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН (РЭМБО – СД ХСН). Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена // Сердечная недостаточность. 2007. Т. 8. № 4. С. 164–170.

¹⁵ Calles-Escandon J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 4. P. 721–727.



– **Безопасно ли применение у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и страдающих сердечной недостаточностью, препаратов Галвус® или Галвус Мет®?**

А.М. Мкртумян:

– Применение ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), инкретинов, у больных СД с сердечно-сосудистым риском патогенетически обосновано: в экспериментальных исследованиях показано, что они могут предупреждать сердечную

недостаточность и даже уменьшать площадь инфаркта миокарда. Это обусловлено механизмом действия препаратов данной группы: они подавляют фермент ДПП-4, который в свою очередь ингибирует дифференцировку стволовых клеток в кардиомиоциты. В ряде исследований была показана способность метформина увеличивать количество и активность открытых миокардиальных K_{ATP} -каналов, что усиливает ишемическое preconditionирование. Канадская диабетологическая ассоциация полностью

пересмотрела свои позиции относительно применения метформина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после того, как было показано, что он способен повышать выживаемость пациентов данной группы. Именно поэтому сейчас Галвус Мет® является препаратом первого выбора для лечения больных СД с хронической сердечной недостаточностью. Этот опыт необходимо перенять и нашим врачам.

**Интерактивная дискуссия терапевта и эндокринолога
«Может ли сахароснижающий препарат быть одновременно эффективным и безопасным?»**

Почему умирают наши пациенты? Практические проблемы диагностики и лечения СД 2 типа

А.М. Мкртумян:

– Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, 8 из 10 пациентов, страдающих СД 2 типа, умирают от ССЗ, причем наиболее частой причиной смерти оказывается инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность. В 2007 г. в России, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, эти состояния стали причиной смерти пациентов с СД 2 типа в 5,9%, 20,7% и 32,2% случаев соответственно, в то время как кетоацидозная и гипогликемическая кома в совокупности стали причиной 0,4% смертей больных СД 2 типа.

Связь ССЗ и СД является чрезвычайно тесной: наличие СД увеличивает риск развития ССЗ в 2–4 раза, а 80% пациентов с СД имеют макроваскулярные осложнения. В Европе каждый 5-й пациент, которому делается операция стентирования коронарных артерий, страдает СД 2 типа. Среди лиц с диагнозом СД высока частота гнойных осложнений заболевания, также нередко приводящих к летальному исходу. Сахарный диабет в принципе увеличивает потребность

пациента в проведении различных инструментальных манипуляций. Источником опасной для пациента инфекции могут стать медицинские инструменты и медперсонал, однако в 50% случаев на момент возникновения осложнения инфекционный агент уже находится в организме пациента. Развитию же смертельно опасного гнойного процесса во всех этих случаях способствует характерная для СД иммуносупрессия, наблюдающаяся у 50% пациентов.

Еще одной распространенной, опасной для жизни и при этом недооцененной проблемой пациентов с СД является гипогликемия, нередко оказывающаяся причиной смерти больных, принимающих пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Сколько случаев гипогликемии ежегодно проходит мимо медицинских работников, сложно установить, поскольку пациенты с СД 2 типа – это в основном пожилые люди, которые относят симптомы гипогликемии к «возрастным проблемам» или считают их «сердечным приступом». Как правило, они предпочитают вообще не обращаться за медицинской помощью или обращаются за ней в последний момент, когда состояние стало субъективно и объективно тяжелым. Именно поэтому 20% госпитализаций у пожилых больных с СД 2 типа происходят из-за эпизодов тяжелой гипогликемии.

Гипогликемические состояния чрезвычайно опасны своими последствиями: комой, увеличением массы тела, ухудшением когнитивных функций и летальными исходами. Смерть пациентов, перенесших гипогликемию, ассоциирована с аритмиями, увеличением тромбообразования и специфическими эффектами катехоламинов (увеличением частоты сердечных сокращений, безболевого ишемией, стенокардией и инфарктом миокарда).

Плохая выявляемость нарушений углеводного обмена приводит к тому, что многие пациенты получают диагноз «сахарный диабет» при госпитализации либо посмертно.

А.Л. Вёрткин:

А.Л. Вёрткин:

– Анализ данных скорой медицинской помощи (СМП), выезжавшей к больным с диагнозом СД, за три года в 6 российских городах (Казань, Екатеринбург, Кувадык, Старый Оскол, Великий Устюг, Комсомольск-на-Амуре) показал, что около 20% всех вызовов связаны с гипогликемией, остальные 80% – с гипергликемией и другими осложнениями СД. Однако сведения, касающиеся помощи врачей СМП пациентам с гипогликемией, как правило, не попадают к их лечащим врачам – терапевтам и эндокринологам. Вероятнее всего, в скором времени эта проблема станет еще острее, поскольку

эндокринология



I Международная научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Эндокринология в современном мире»

с 1 января 2014 г. в России кардиологические бригады СМП заменены анестезиолого-реаниматологическими. А последние в силу своей специализации мало информированы о проблемах пациентов с гипогликемией и с большей вероятностью пропустят это угрожающее жизни состояние.

Уже сегодня, по статистике одной московской больницы, 13% умерших в стационаре пациентов с СД 2 типа погибли вследствие гипогликемии, развившейся на фоне приема ПССП, а у 26% пациентов, поступивших в стационар с гипергликемией, данное патологическое состояние было впервые выявлено уже после госпитализации.

Сахарный диабет является не только опасным, но и широко распространенным заболеванием: только по данным Государственного регистра, на территории Российской Федерации 1 января 2012 г. проживало 3 млн 549 тысяч больных СД. Однако данные, полученные в ходе контрольно-эпидемиологических исследований ФГБУ «Эндокринологический научный центр», показали, что реальные цифры распространенности СД в стране в 3–4 раза выше. Предположительно, в России СД страдают 5–7% населения, а общая численность пациентов с данным диагнозом составляет около 9 млн человек. Эта цифра сопоставима с расчетами Всемирной организации здравоохранения, эксперты которой считают, что в России проживает 9 млн 600 тысяч человек, больных СД.

Имеющихся на сегодняшний день в России эндокринологов (как амбулаторных, так и стационарных) недостаточно для того, чтобы обеспечить 9 млн больных СД адекватной медицинской помощью. При этом существенно сократить время консультации невозможно, ведь врач должен побеседовать с пациентом об особенностях питания, научить его самоконтролю и при необходимости скорректировать назначенное лечение.

Итак, с одной стороны, существующий в России штат эндо-

кринологов физически не может обеспечить пациентов специализированной врачебной помощью. Но, с другой стороны, пациенты с подозрением на эндокринное заболевание сначала попадают (в соответствии с имеющимися стандартами) на прием к терапевту, кабинет которого (также по стандартам) должен быть оснащен глюкометром. Измерение гликемии при помощи глюкометра занимает всего несколько секунд, и при этом его результаты позволяют однозначно определить дальнейшую тактику ведения данного пациента. Но в реальной практике терапевта скрининг гликемии скорее исключение, чем правило. Так, анализ амбулаторных карт 6678 пациентов, в течение месяца принятых 10 терапевтами типичной московской поликлиники, показал, что уровень гликемии на приеме определялся лишь в 3,5% случаев, и в половине из них (52%) он был повышен.

А.М. Мкртумян:

– Включение определения уровня глюкозы крови в рутинную практику работы врачей-терапевтов позволило бы выявить большую часть случаев СД 2 типа на ранней стадии, а также проконтролировать эффективность лечения больных, уже имеющих данный диагноз. К сожалению, этого не происходит, и зачастую мы имеем дело с пациентами в стадии длительной декомпенсации СД 2 типа.

СД и образ жизни. Актуальные вопросы безопасности сахароснижающей терапии

А.Л. Вёрткин:

– Сахарный диабет и ожирение являются настолько тесно связанными метаболическими нарушениями, что западные специалисты даже изобрели термин *diabetes obesity* (на русский язык это можно перевести как «диажирение»). Дискуссии о том, что в этом дуэте первично – ожирение или диабет, идут до сих пор, однако высокая распро-

страненность обоих заболеваний однозначно указывает на необходимость скорейшего принятия мер, направленных на борьбу с пандемией избыточной массы тела, ожирения и СД, уже затронувшей 1,7 млрд человек по всему миру. Считается, что сегодня на Земле живут около 400 млн человек, страдающих ожирением, и 366 млн человек, страдающих СД (90% из них болеют СД 2 типа).

Ожирение является важным фактором риска развития СД, поскольку адипоциты способны вырабатывать прогипергликемические факторы (резистин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6 и другие цитокины), при этом подавляется выработка антигипергликемических факторов (лептина, адипонектина, висфатина и др.).

А.М. Мкртумян:

– Увеличение массы тела, с одной стороны, способствует развитию и прогрессированию СД 2 типа, а с другой – является наиболее распространенным побочным эффектом терапии многими традиционными ПССП. Это обусловлено механизмом действия препаратов сульфонилмочевины: они обладают секретогенной активностью и увеличивают выработку инсулина, что приводит к повышению аппетита, увеличению массы тела, прогрессированию заболевания. Следствием стимуляции исключительно бета-клеток поджелудочной железы становится ускоренное истощение инсуляторного аппарата, что также приводит к прогрессированию СД и неизбежной декомпенсации заболевания, требующей интенсификации терапии. Так формируется порочный круг. Использование препаратов сульфонилмочевины связано с еще одной серьезной проблемой – увеличением риска развития гипогликемии, о печальных последствиях этого состояния мы говорили выше.

Относительно недавно, после 2000 г., в распоряжении эндокринологов появились сахароснижающие препараты группы ингибиторов

Эндокринология

Диабет под контролем, жизнь продолжается



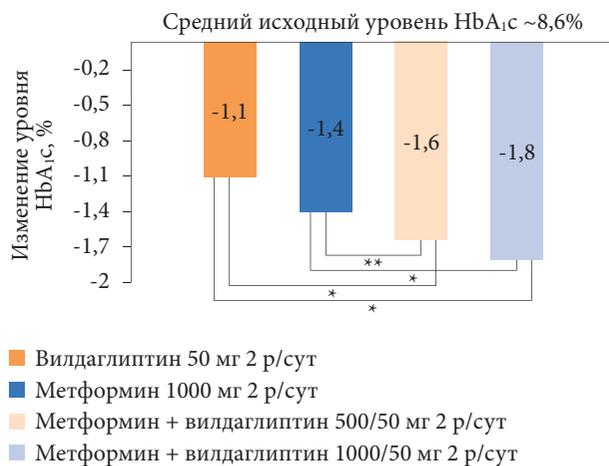
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС/GALVUS®

Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки 50 мг. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); в комбинации с метформинном в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформинном, производными сульфонилмочевины, тиазолидиноном или с инсулином в случае неэффективности инсулиновой, физической упражнений и монотерапии или препаратами в составе тройной комбинированной терапии; в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформинном у пациентов ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформинном на фоне диетотерапии и физических упражнений; и не достигших адекватного контроля гликемии; в составе тройной комбинированной терапии в комбинации с инсулином и метформинном у пациентов ранее получавших инсулин и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений; и не достигших адекватного контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или любым другим компонентам препарата; наследственная intolerантность галактозе; недостаточность функции почек; острая почечная недостаточность; беременность и период лактации. Достаточность данных по применению препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Препарат Галвус принимают внутрь независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформинном, тиазолидиноном или инсулином (в комбинации с метформинном или без метформина), составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов в более тяжелом течении сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, препарат Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Рекомендуемая доза препарата Галвус в составе тройной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза препарата Галвус составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины препаратом в дозе 100 мг/сут была доказана его безопасность. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиноном или инсулина. Пациенты с нарушениями функции печени или почек. У пациентов с легкими нарушениями функции печени и почек не требуется коррекция режима дозирования препарата. У пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени (включая трансаминазу сыворотки крови (АЛТ) на уровне более 3 раз от нормы) препарат следует применять в дозе 50 мг в сутки. Пациенты в возрасте ≥ 65 лет. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования препарата Галвус. Применение у пациентов в возрасте ≥ 18 лет. Поскольку опыта применения препарата Галвус у детей и подростков меньше 18 лет, не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов. **С осторожностью.** Препарат Галвус не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АЛТ или АСАТ > 2,0 раза выше верхней границы нормы, 2,0x ВГН), у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением препарата Галвус, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения препарата Галвус терапия препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновить нельзя. Не рекомендуется применение вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью функционального класса IV по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (New York Heart Association - NYHA). При необходимости инсулиноотерапии препарат Галвус применяется только в комбинации с инсулином. Беременность и период лактации. Достаточных данных по применению препарата Галвус у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Препарат Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Клинического значимого взаимодействия препарата Галвус с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глубоководным, гипогликемическим, метформинном, диацином, рамирилом, симвалтаном, валсартаном, варфаринном) не установлено. **Побочные действия.** При применении препарата Галвус в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство побочных реакций были слабо выраженными, имели временной характер и не требовали отмены терапии. Часто отмечались ангиналоязычный отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Мигрени, часто головокружение. Нечасто: головная боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформинном: Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с тиазолидиноном. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидиноном. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Нечасто: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, озноб, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипогликемия. Нечасто: диарея, метеоризм. В комбинации с метформинном и препаратами сульфонилмочевины. Часто: головокружение, тремор, утомляемость, гипогликемия, гипертерия. По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратим при прекращении терапии); частота не известна: крапивница, локализованное шелушение кожи или образование волдырей. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистерах, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ; ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET®

Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки с метформинном, у пациентов ранее получавших комбинированную терапию производными сульфонилмочевины и метформинном без достижения адекватного контроля гликемии; в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов ранее получавших инсулиноотерапию в комбинации с метформинном без достижения адекватного контроля гликемии; в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата; Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови ≥ 1,3 мг/дл (≈ 115 мкмоль/л) для мужчин и ≥ 1,1 мг/дл (≈ 110 мкмоль/л) для женщин); Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек (дегидратация (при диетарной диете), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок септический, инфаркт почек, тромбоэмболические заболевания)); Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность (шок), длительная недостаточность. Нарушения функции печени. Острые или хронические метаболические нарушения (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулиноотерапией. Лаборатория (в том числе, в анамнезе). Препарат не назначается за 48 часов перед хирургическими операциями, радиационной, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 48 часов после их проведения. Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое поражение алкоголем. Сокращение (глобальной) диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у взрослых и нарушения функции печени (включая гепатит) отмечались, возможно являющийся одним из побочных эффектов препарата Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат Галвус Мет следует принимать внутрь. Режим дозирования препарата Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении препарата Галвус Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптинном. Лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с одной таблетки (дозировкой 50 мг +500 мг 2 раза в сутки, а после этого терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформинном. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с одной таблетки (дозировкой 50 мг +500 мг, 50 мг +800 мг или 50 мг +1000 мг 2 раза в сутки). Начальная доза препарата Галвус Мет у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптинном и метформинном в виде отдельных препаратов. В зависимости от дозы уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Галвус Мет следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг +500 мг, 50 мг +800 мг или 50 мг +1000 мг, и вводить по эффекту. Стартовая доза препарата Галвус Мет в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений. В качестве стартовой терапии Галвус Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг +500 мг однократно в сутки и после этого терапевтического эффекта постепенно титровать до 50 мг +1000 мг дважды в сутки. Комбинированная терапия препаратом Галвус Мет совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином. Доза препарата Галвус Мет рассчитывается на дозу вилдаглиптина 50 мг +2 раза в день, 100 мг +2 раза в день и метформина в дозе двукратной приемовой дозы в виде монотерапии. **С осторожностью.** Препарат Галвус Мет рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет в связи с риском развития гипогликемии, физической работоспособности в связи с повышенной скоростью развития лактоацидоза. При применении препарата Галвус Мет следует регулярно проводить оценку почечной функции, следует соблюдать осторожность при однократном применении лекарственных средств, способных оказывать влияние на функцию почек или фармакокинетику метформина. При проведении рентгенологических исследований, требующих внутрисосудистого введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, Галвус Мет следует временно отменить. При возникновении состояния, сопровождающегося мигренью, препарат следует немедленно отменить. На время хирургических вмешательств Галвус Мет следует отменить. Пациентов следует предупреждать о необходимости адекватного приема пищи при применении препарата Галвус Мет. Препарат Галвус не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АЛТ или АСАТ > 2,0 раза выше верхней границы нормы, 2,0x ВГН), у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением препарата Галвус Мет, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения препарата Галвус Мет терапия препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновить нельзя. Применение препарата Галвус Мет связано с риском снижения суточной концентрации витамина B12, а также развития гипогликемии. Следует временно прекратить терапию препаратом Галвус Мет при невозможности контроля уровня гликемии. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Поскольку достаточных данных по применению препарата Галвус Мет у беременных женщин нет, применение препарата при беременности противопоказано. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, применение препарата Галвус Мет в период грудного вскармливания противопоказано. **Взаимодействие.** Вилдаглиптин. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глубоководным, гипогликемическим, метформинном) или обладающими иным терапевтическим действием (амлодипином, диацином, рамирилом, симвалтаном, валсартаном, варфаринном) не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемид, нифедипин, органические катионы, препараты, вызывающие гипогликемию, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, 2-симпатомиметики, а также алкоголь. **Особые указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Вилдаглиптин. Редко: отечность, ангиналоязычный отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Вилдаглиптин в качестве монотерапии. Часто: головокружение. Нечасто: головная боль, запор, периферические отеки. Метформин в качестве монотерапии. Очень часто: головная боль, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: металлический привкус во рту. Очень редко: снижение содержания витамина B12, гипогликемия, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности зудовая эритема, крапивница). Комбинированная вилдаглиптин и метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение. При применении вилдаглиптина совместно с инсулином. Часто: головная боль, озноб, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипогликемия. Нечасто: диарея, метеоризм. При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Часто: головокружение, тремор, утомляемость, гипогликемия, гипертерия. По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратим при прекращении терапии); частота не известна: крапивница, локализованное шелушение кожи, волдыри. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг +500 мг, 50 мг +800 мг или 50 мг +1000 мг по 6 или 10 шт. в блистере, 1, 3, 5, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ; ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ; НОВАРТИС ФАРМА ПРОДАКШНЗ ГМБХ, ГЕРМАНИЯ.

RU Галвус ЛСР-008119/08 от 14.10.2008; RU Галвус Мет ЛСР-0011749/09 от 10.03.2009



* – $p < 0,001$; ** – $p < 0,004$.

Источник: Novartis Pharmaceuticals, LMF237A2302.

Рис. 3. Эффективность комбинированной терапии вилдаглиптином и метформинном в сравнении с монотерапией вилдаглиптином или метформинном у пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} > 7,5%

Препараты группы ингибиторов ДПП-4 характеризуются не только хорошей переносимостью и высокой эффективностью, но и благоприятным профилем безопасности. Риск развития гипогликемии или увеличения массы тела на фоне приема ингибиторов ДПП-4 минимален, причем высокий уровень безопасности препаратов данной группы сохраняется даже при их использовании у пациентов из групп высокого риска, например, у больных в возрасте старше 75 лет¹⁹. В комбинации с метформинном вилдаглиптин показывает лучшие клинические результаты по сравнению с производными сульфонилмочевины²⁰. Частота развития нежелательных явлений на фоне приема вилда-

глиптина сопоставима с таковой на фоне приема плацебо²¹.

Наиболее перспективной комбинацией ингибиторов ДПП-4 является сочетание препаратов данной группы с метформинном. Они взаимно усиливают эффекты друг друга, причем данное сочетание может применяться на протяжении длительного периода времени без «усложнения» эффекта. Сочетание вилдаглиптина с метформинном особенно эффективно у пациентов с высоким исходным уровнем HbA_{1c}, поэтому оно считается оптимальным для стартовой терапии больных, у которых данный показатель превышает 7,5% (рис. 3).

Фиксированная комбинация вилдаглиптина с метформинном, выпускаемая под торговым названием Галвус Мет®, ассоциируется с повышением степени соблюдения пациентами режима терапии, улучшением метаболических и клинических исходов (микроваскулярные осложнения, частота госпитализаций и обращений за экстренной медицинской помощью), а также помогает упростить лечение²². Раннее начало лечения и использование комбинированной терапии для старта в большинстве случаев позволяют добиться быстрой компенсации заболевания. Добавление ингибитора ДПП-4 к базальному инсулину способствует стабилизации показателей гликемии натощак без набора веса и повышения частоты гипогликемии²³.

А.Л. Вёрткин:

– У пациентов с СД 2 типа, как правило, присутствует эндотелиальная дисфункция. Поскольку

вилдаглиптин обладает доказанной способностью улучшать функцию эндотелия, препарат может с успехом применяться в том числе и с целью коррекции эндотелиальных нарушений, в частности, для подавления атеросклеротических процессов. Кроме того, вилдаглиптин характеризуется противовоспалительной активностью и может ингибировать активность макрофагов и моноцитов²⁴. Последнее чрезвычайно важно в контексте современных представлений об атеросклерозе как о заболевании с воспалительным патогенезом. В целом с общетерапевтических позиций вилдаглиптин может рассматриваться как кардиопротективный препарат с комплексным механизмом действия.

Подытоживая реальные и потенциальные клинические преимущества терапии СД 2 типа, основанной на инкретинах, можно сказать, что такие особенности «инкретинового эффекта», как воздействие на основные патогенетические механизмы развития СД 2 типа и физиологический характер этого воздействия, позволяя при хорошей переносимости терапии влиять на естественное течение заболевания, добиваться стойкой нормализации углеводного обмена, что вкупе с низким риском гипогликемии и плейотропными эффектами (уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции, противовоспалительное действие, подавление процессов атеросклероза и др.) способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений СД. ☺

¹⁹ Schweizer A., Dejager S., Foley J.E. et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 1. P. 55–64.

²⁰ Bader G., Geransar P., Schweizer A. Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of HbA_{1c} < 7.0% without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after 2 years of treatment // Diabetes Res. Clin. Pract. 2013. Vol. 100. № 3. P. e78–e81.

²¹ Kothny W., Shao Q., Groop P.H., Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 11. P. 1032–1039.

²² Schernthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 7. P. 739–743.

²³ Kothny W., Kozlovsky P., Foley J. et al. Vildagliptin added to once or twice daily insulin regimens improves glycaemic control without increasing risk of hypoglycaemia and weight gain in patients with type 2 diabetes // A 48th Annual Meeting of the European Association for the study of diabetes. PS 067. Poster 857.

²⁴ Anagnostis P., Athyros V.G., Adamidou F. et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 4. P. 302–312.

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ



Научно-практическая конференция КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ» нарушения функций щитовидной железы

29 мая 2014 г.
с 9.00 до 16.00

Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Руководитель: Н.А. Петунина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

В программе конференции: состояние сердечно-сосудистой системы при синдроме гипотиреоза, йоддефицитные состояния, влияние тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, роль гормонов щитовидной железы в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в условиях физиологии

Приглашаются эндокринологи, кардиологи, терапевты, врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Координатор: МЕДЗНАНИЯ⁺ +7 (495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ



Научно-практическая конференция СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: общие пути и клинические перекрестки

9 апреля 2014 г.
С 9.00 до 17.00

Центральный Дом ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, 16

Руководители: А.И. Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ; А.М. Мкртумян, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

В программе конференции: сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет как острейшая социальная проблема мира, гормональная регуляция сосудистой системы, роль хронической гипергликемии в развитии кардиоваскулярных осложнений, дисфункция эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа, сахарный диабет и острый коронарный синдром, липотоксичность и глюкозотоксичность, нарушение системы «ренин – ангиотензин» в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа

Приглашаются эндокринологи, кардиологи, терапевты, врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Координатор: МЕДЗНАНИЯ⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru



ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 6 по 8 октября 2014 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Юбилейной Объединенной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 6 по 8 октября 2014 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения. В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели пройдут как традиционные мероприятия, так и специальные, приуроченные к юбилею. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение клинических рекомендаций; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями и мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в двух корпусах академии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей **с 3 по 5 октября 2014 года** будет проведена 82-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

XV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

с международным участием

«ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ:
от фундаментальных исследований
к инновационным технологиям»



2 – 4 июня 2014 г.

**Место проведения: Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ
Москва, Проспект Вернадского, д. 84**

Основные вопросы научной программы Конгресса:

- Здоровое питание населения России – стратегическая задача государственной политики и науки. Обеспеченность продуктами питания и их доступность населению
- Геномные, протеомные и метаболомные исследования в нутрициологии
- Биомаркеры, ассоциированные с рисками развития алиментарно-зависимых заболеваний, а также в оценке эффективности диетотерапии, применения продуктов функционального, специализированного питания и БАДов
- Диетотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологии желудочно-кишечного тракта, ожирения, заболеваниях эндокринной системы, нервной системы, мочевыводящей системы
- Инновационные пищевые продукты. Современные био-, нанотехнологии в производстве пищевых продуктов
- Вопросы питания спортсменов различных возрастных групп, спортивных специализаций и квалификаций
- Государственное регулирование в области здорового, безопасного, полноценного питания. Гармонизация с международными требованиями показателей безопасности пищевых продуктов

Официальный сайт Конгресса www.congress-ion.ru



Организационная поддержка Конгресса
ООО «МедЛайфЭкспо»
Тел.: +7 (499) 714-34-84, +7 (499) 714-54-84
E-mail: info@mlexp.ru, reklama@mlexp.ru



Октолипен®

Тиоктовая кислота



Жить — значит чувствовать

Ступенчатая терапия



Концентрат для приготовления раствора для инфузий 300 мг/10мл в ампулах №10

Для приготовления инфузионного раствора 2 ампулы (600 мг) препарата развести в 50-250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Готовый раствор вводят внутривенно капельно. Применяют 600 мг 1 раз в сутки в течение 2-4 недель.

ДАЛЕЕ ПЕРЕХОДЯТ НА ПЕРОРАЛЬНУЮ ФОРМУ: КАПСУЛЫ или ТАБЛЕТКИ



Капсулы 300 мг №30

По 2 капсулы (600 мг) 1 раз в день.

Принимать утром натощак за 30 минут до еды, запивая достаточным количеством воды. Длительность терапии определяется врачом.



Таблетки 600 мг №30

По 1 таблетке (600 мг) 1 раз в день.

Принимать утром натощак за 30 минут до еды, запивая достаточным количеством воды. Длительность терапии определяется врачом.

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота входит в Федеральные стандарты оказания помощи

Стандарт специализированной медицинской помощи при диабетической полиневропатии	1544Н от 04.09.2012
Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга	1740Н от 29.12.2012
Стандарт медико-санитарной помощи при пагубном употреблении психоактивных веществ	132Н от 04.09.2012