

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

9
2013

эндокринология №1

Детская эндокринология

Профилактика и лечение функциональной автономии щитовидной железы у детей, проживающих в йоддефицитном регионе

Применение инсулина ультракороткого действия лизпро в педиатрической практике

Клинический пример манифестации сахарного диабета 1 типа

Мужское здоровье

Первое пилотное эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в РФ

Опыт применения тестостерона ундеканоата у мужчин с гипогонадизмом

Оценка влияния терапии гипогонадизма трансдермальной формой тестостерона на показатели сперматогенеза

Медицинский форум

Медсестра-диабетолог: становление профессии

Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed1@mail.ru)
Руководитель проекта
Г. МАНУКЯН
(pharmprojekt@yandex.ru)

Редакция журнала:
Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:
А.М. МКРТУМЯН,
научный редактор журнала (Москва)
М.Б. АНЦИФЕРОВ (Москва)
И.А. БОНДАРЬ (Новосибирск)
Г.Р. ГАЛСТЯН (Москва)
С.В. ДОГАДИН (Красноярск)
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург)
Е.Л. НАСОНОВ (Москва)
А.А. НЕЛАЕВА (Тюмень)
В.А. ПЕТЕРКОВА (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА (Москва)
О.М. СМИРНОВА (Москва)
В.П. СМЕТНИК (Москва)
В.А. ТЕРЕЩЕНКО (Москва)
М.В. ШЕСТАКОВА (Москва)
Ю.Ш. ХАЛИМОВ (Санкт-Петербург)

© Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»
ISSN 2307-3586
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 17 500 тыс. экз.

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

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

С 26 по 29 мая 2013 г. в Москве в здании Российской академии наук состоится
VI Всероссийский диабетологический конгресс
«Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» 2

Детская эндокринология

Г.Ф. ОКМИНЯН, Л.Н. САМСОНОВА, О.С. РОГОВА, Э.П. КАСАТКИНА
Функциональная автономия щитовидной железы у детей
с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе:
диагностика, лечение, профилактика 5

О.В. ДУХАРЕВА, С.В. ЕЛИЗАРОВА, Е.А. ШАБАЛИНА
Применение аналога инсулина ультракороткого действия Хумалог
у детей разных возрастных категорий 10

Г.В. РИМАРЧУК, Т.К. ТЮРИНА, Л.И. ВАСЕЧКИНА, Н.В. ШЕСТЕРИКОВ,
В.В. ШЕСТЕРИКОВА, И.Е. ИВАНОВА
Клиническое наблюдение за больным с тяжелым течением
сахарного диабета 1 типа, оперированным по поводу
бактериального эндокардита 16

Г.В. РИМАРЧУК, И.Е. ИВАНОВА, В.В. ШЕСТЕРИКОВА, Н.В. ШЕСТЕРИКОВ
Клинический пример манифеста сахарного диабета 1 типа
с развитием множественных осложнений у детей дошкольного возраста 20

А.В. ТИМОФЕЕВ
Обзор клинических испытаний новых методов профилактики и лечения
сахарного диабета у детей и подростков 24

Андрология

Д.Ю. ПУШКАРЬ, А.А. КАМАЛОВ, С.Х. АЛЬ-ШУКРИ, А.А. ЕРКОВИЧ,
М.И. КОГАН, В.Н. ПАВЛОВ, В.Н. ЖУРАВЛЕВ, А.Н. БЕРНИКОВ
Первое пилотное эпидемиологическое исследование распространенности
эректильной дисфункции в Российской Федерации 28

А.Л. ВЕРТКИН, Л.Ю. МОРГУНОВ
Оценка безопасности и эффективности Небидо у мужчин с гипогонадизмом:
зарубежный и отечественный опыт 32

Г.Ж. МСХАЛАЯ, Ю.А. ТИШОВА, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО
Влияние терапии гипогонадизма препаратом Андрогель на показатели
сперматогенеза 40

Л.Ю. МОРГУНОВ
Силденафил: только ли лечение эректильной дисфункции? 46

Д.Ю. ПУШКАРЬ, А.С. СЕГАЛ, С.О. ЮДОВСКИЙ
Влияние препарата Виардо на андрогенный статус и копулятивную функцию
мужчины 50

Медицинский форум

Семинар «Участие медицинской сестры в оказании специализированной
помощи больным СД»
Медсестра-диабетолог: становление профессии 56

Литература 60



С 26 по 29 мая 2013 г. в Москве в здании Российской академии наук состоится VI Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий»



Уважаемые коллеги!

Москва в шестой раз станет местом проведения одного из значимых событий эндокринологического сообщества – очередного Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». Конгресс пройдет с 26 по 29 мая 2013 г. в здании Российской академии наук по адресу: г. Москва, Ленинский проспект, 32А.

Возможность обмена научными достижениями и накопленным клиническим опытом в области диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его тяжелых осложнений соберет в Москве более тысячи эндокринологов и врачей других специальностей из всех регионов России, стран СНГ, а также представителей меж-

дународного профессионального сообщества.

Конгресс, предоставляя площадку для широкой дискуссии, способствует привлечению молодых исследователей к междисциплинарному обсуждению актуальных проблем современной диабетологии.

Приоритетными научно-практическими направлениями конгресса станут:

1. Эпидемиология и регистр сахарного диабета.
2. Генетика и протеомика сахарного диабета и его осложнений. Перспективы развития персонализированной медицины с использованием современных клеточных технологий.
3. Современные алгоритмы диагностики и лечения осложнений сахарного диабета: диабетическая ретинопатия; диабетическая нефропатия; сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения; диабетическая нейропатия; синдром диабетической стопы; острые осложнения сахарного диабета.
4. Инновационные технологии в лечении сахарного диабета.
5. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет и ожирение.
6. Сахарный диабет и артериальная гипертензия.
7. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
8. Сахарный диабет у детей и подростков.
9. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностическая и лечебная концепции.

10. Помповая инсулинотерапия.

11. Программы обучения больных сахарным диабетом.

12. Достижения интервенционной кардиологии.

13. Особенности периоперационного ведения больных с сахарным диабетом.

14. Сахарный диабет и онкология. Научная программа будет включать наиболее актуальные вопросы современной диабетологии, к числу которых относятся:

- междисциплинарная интеграция и научно-практическая консолидация диабетологов, эндокринологов и врачей других специальностей;
 - разработка и внедрение современных высокотехнологичных методов диагностики, лечения сахарного диабета и его осложнений;
 - преемственность между первичным звеном здравоохранения регионов России и федеральными специализированными медицинскими центрами;
 - состояние и перспективы развития специализированной диабетологической службы по отчетам главных эндокринологов-диабетологов регионов России;
 - модернизация системы профессионального последипломного образования и внедрение новых технологий в процесс обучения.
- Актуальность тематики предстоящего конгресса обусловлена тем, что среди всех социально-значимых заболеваний сахарный диабет давно перестал быть узкоспециализированной проблемой



Здравоохранение сегодня

медицины. Создание специализированной медицинской помощи в России, внедрение новейших технологий лечения и индивидуальных структурированных программ обучения пациентов с сахарным диабетом позволили достичь увеличения продолжительности жизни больных сахарным диабетом (теперь этот показатель выше, чем среди населения общей популяции), снизить показатели инвалидности и смертности от острых осложнений сахарного диабета, повысить качество жизни больных. Это требует привлечения большего внимания диабетологов и врачей смежных специальностей к профилактическому направлению ведения больных с сахарным диабетом.

Вместе с тем сохраняется актуальность внедрения новых высокотехнологичных методов диагностики для раннего выявления заболевания и его осложнений, своевременного начала лечебных мероприятий, что требует наличия эффективно функционирующей системы, позволяющей осуществлять взаимосвязь первичного звена оказания медицинской помощи с высокотехнологичными специализированными научно-исследовательскими центрами и лечебно-профилактическими учреждениями здравоохранения во всех без исключения регионах России. К другим, не менее важным, проблемам, которые будут рассмотрены в ходе работы конгресса, относятся организационно-практические вопросы подготовки врачебных кадров в вузах в свете перехода на Федеральные государственные образовательные стандарты (ФГОС) высшего профессионального образования, учебно-методические основы последипломного профессионального образования врачей и формирования системы непрерывного профессионального образования в эндокринологии и диабетологии с внедрением дистанционных форм образования и программ интернет-образования.

На конгрессе будут использованы современные информационные технологии (телеконференции, интерактивные лекции и видеотрансляции заседаний), что позволит максимально расширить аудиторию участников.

Свидетельством признания высочайшего научного и профессионального уровня программы конгресса явилась заявка на участие в его работе Американского эндокринологического общества (The Endocrine Society). Таким образом, диабетологический конгресс станет первым проводимым в России научно-организационным мероприятием при участии Американского эндокринологического общества. Делегацию иностранных коллег – ученых с мировым именем возглавит президент общества профессор У. Янг (William F. Young Jr., M.D., M.Sc.).

Ученые Американского эндокринологического общества не только примут участие в работе пленарных заседаний, но также в течение первого дня работы конгресса представят участникам и гостям форума ряд интереснейших сообщений.

Приглашаю вас посетить этот престижный медицинский форум, участие в котором, несомненно, будет способствовать дальнейшему взаимному обмену накопленными знаниями, идеями, клиническим опытом, что в конечном счете будет способствовать дальнейшему развитию отечественной и мировой диабетологии и эндокринологии. ☺

*Главный ученый секретарь
Российской ассоциации
эндокринологов-диабетологов,
член-корр. РАМН М.В. Шестакова*

- ✓ Впервые по инициативе ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ в рамках конгресса будет проведен День борьбы с ожирением в России. Цель этого мероприятия – привлечение внимания общественности и СМИ к серьезной проблеме здоровья населения России – избыточному весу.
- ✓ В работе конгресса примут участие более 1000 специалистов разного уровня – от руководителей министерств и ведомств, академиков и профессоров, менеджеров фармацевтических предприятий до начинающих практикующих врачей, молодых ученых, интернов и студентов медицинских и фармацевтических вузов. Активными его участниками являются представители разных областей медицины: эндокринологи, диабетологи, детские эндокринологи, кардиологи, нефрологи, гастроэнтерологи, хирурги, трансплантологи и врачи других смежных специальностей из всех регионов Российской Федерации и зарубежных стран.
- ✓ Традиционно конгресс будет сопровождать выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, а также современных информационных технологий.

Контактная информация оргкомитета

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,
научно-организационный отдел

Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11.

Тел.: (499) 129-01-24, тел./факс: (499) 126-33-06

E-mail: post@endocrincentr.ru, www.endocrincentr.ru

30 мая —
01 июня 2013
Москва, ГК «Измайлово»



КОНГРЕСС РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ РОССИИ И СТРАН СНГ

Здесь получают знания
для эффективного управления

www.forumzdrav.ru



Организатор

Открытый Диалог
Знания для эффективного управления



ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Партнеры



eventvision

Организатор Конгресса: www.od-group.ru; e-mail: orgcom@od-group.ru; тел.: (495) 287-88-77



Функциональная автономия щитовидной железы у детей с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе: диагностика, лечение, профилактика

К. м. н. Г.Ф. ОКМИНЯН, д. м. н., проф. Л.Н. САМСОНОВА,
О.С. РОГОВА, д. м. н., проф. Э.П. КАСАТКИНА

Функциональная автономия щитовидной железы – это состояние, одним из патогенетических факторов которого является йодный дефицит [1–4]. Как известно, профилактика йоддефицитных заболеваний в России представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Ее значимость обусловлена тем, что практически все регионы Российской Федерации имеют природный дефицит йода. Несмотря на то что с 90-х гг. прошлого столетия проблема йодной недостаточности вновь привлекла внимание многих специалистов, следует отметить, что вопрос создания эффективной системы профилактики йоддефицитных заболеваний остается до конца не решенным. До настоящего времени охват йодной профилактикой составляет 35%, среднее потребление йода населением крайне низкое и не превышает 40–80 мкг/день, распространенность эндемического зоба у детей достигает в отдельных регионах

Представлены данные современной литературы и результаты собственных исследований о распространенности и диагностике функциональной автономии щитовидной железы у подростков, проживающих в регионе йодной недостаточности. Сформулированы показания к оперативному лечению узлового коллоидного зоба у детей и подростков, представлены рекомендации по использованию препаратов йода с целью профилактики формирования функциональной автономии щитовидной железы и рецидива узлового коллоидного зоба в послеоперационном периоде.

России 10–40%, отмечается рост узловой патологии щитовидной железы, в том числе среди детского населения [4, 5]. На сегодняшний день патогенез формирования эндемического зоба в йоддефицитном регионе хорошо известен и представляет собой ТТГ(тиреотропный гормон)-зависимую компенсаторно-приспособительную реакцию органа, направленную на поддержание эутиреоидного состояния организма в условиях недостаточного

поступления йода. Активная пролиферация тиреоцитов в условиях недостаточного потребления йода связана с риском, в том числе и активирующих мутаций, приводящих к способности тиреоцитов автономно, ТТГ-независимо, поглощать йод и продуцировать йодтиронины. В норме в щитовидной железе автономно функционирует не более 10% тиреоцитов. При условии сохраняющегося недостаточного потребления йода число автономно функционирую-

Результаты проведенного исследования наглядно продемонстрировали, что в отсутствие адекватной йодной профилактики формирование функциональной автономии щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе, происходит уже в подростковом возрасте.

Уровень тиреоцитов увеличивается, чаще с образованием узлов, то есть происходит формирование так называемой функциональной автономии щитовидной железы. На начальных стадиях функциональная автономия щитовидной железы носит компенсированный характер, когда клинически и гормонально отмечается эутиреоз, и лишь скинтиграфия щитовидной железы выявляет участки избыточного поглощения радиофармпрепарата, так называемые «горячие узлы». Риск

развития декомпенсированной формы функциональной автономии щитовидной железы в регионах с природным дефицитом йода составляет 5% в год и традиционно считается патологией женщин с многоузловым зобом в возрасте старше 50 лет [6–8].

Несмотря на то что проблема функциональной автономии щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом привлекает внимание многих специалистов (эндокринологов, хирургов, радиологов), такой важный в практическом аспекте вопрос этой проблемы, как разработка единых подходов к диагностике, лечению и профилактике функциональной автономии щитовидной железы у детей с узловым коллоидным зобом, остается до настоящего времени нерешенным [1, 2, 3, 6, 9]. Это является причиной диагностических и терапевтических ошибок, низкого уровня реабилитации этой группы пациентов.

Вышеизложенное определило необходимость оптимизации диагностики, лечения и профилактики функциональной автономии щитовидной железы у детей с узловым зобом, проживающих в йоддефицитном регионе.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведен ретроспективный анализ историй болезни 47 пациентов (36 девочек, средний возраст $14,8 \pm 1,4$ лет, и 11 мальчиков, средний возраст $13,5 \pm 2,8$ лет), оперированных в ГБУЗ «Тушинская ДГБ» ДЗМ с 2003 по 2012 г. по поводу узлового зоба.

На первом этапе все пациенты были обследованы по стандартной методике, включающей оценку анамнестических данных, пальпацию щитовидной железы, ультразвуковое исследование щитовидной железы, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию, консультацию онколога, оценку функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы и «золотой стандарт» диагностики автономно функционирующих узлов щитовидной железы скинтиграфию. В качестве радиоизотопного препарата использовался Технеций-99. Для оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы электрохемиллюминесцентным методом на приборе Roche Elecsys 1010 определялись сывороточные уровни cT_4 (свободный тироксин) и ТТГ. Референсные значения cT_4 – $13,6–23,2$ пмоль/л, cT_3 (свободный трийодтиронин) – $4,4–9,3$ пмоль/л, ТТГ – $0,4–4,3$ мкЕд/мл.

Все перечисленные методы обследования были направлены, в первую очередь, на исключение рака и функциональной автономии щитовидной железы [10–13].

На втором этапе, в послеоперационном периоде, проводилась окончательная верификация диагноза по результатам гистологического заключения. Гистологический тип узловой патологии определялся по классификации ВОЗ 2004 г. [14].

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением программы BIOSTAT 4.03 (McGraw Hill, 1998) и включала традиционные методики вариационной статистики. Количественные показатели представлены средними арифметическими значениями со стандартными отклонениями. Оценка достоверности различий абсолютных величин для рядов с нормальным распределением выполнена по t-критерию Стьюдента. Значимость различий относительных величин оценивалась по критерию Фишера и хи-квадрат. Статистически значи-



Рис. 1. Структура узловой патологии щитовидной железы у детей, прооперированных в ГБУЗ «Тушинская ДГБ» ДЗМ с 2003 по 2012 г.

Таблица 1. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у пациентов с аденомами

Показатели	Пациенты с клиническими симптомами тиреотоксикоза	Пациенты без клинических симптомов тиреотоксикоза	P
ТТГ (M ± δ), мЕд/л	0,274 ± 0,36	1,331 ± 0,62	0,002
cT_3 (M ± δ), пмоль/л	7,2 ± 1,4	5,3 ± 1,2	0,010
cT_4 (M ± δ), пмоль/л	18,63 ± 5,4	14,05 ± 1,564	0,017
Количество, абс.	6	11	



мыми считались различия при величине $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что все подростки с узловой патологией щитовидной железы, проживая в йоддефицитном регионе, не только не получали йодсодержащие препараты, но даже не использовали в питании йодированную соль.

Результаты проведенного обследования позволили представить структуру патологии у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу узлового зоба. Структура узловой патологии щитовидной железы у детей, прооперированных в ГБУЗ «Тушинская ДГБ» ДЗМ с 2003 по 2012 г., представлена на рисунке 1.

Результаты анализа структуры узловой патологии щитовидной железы обратившихся в стационар пациентов, проживающих в йоддефицитном регионе, показали преобладание узлового коллоидного зоба (59,6%), что соответствует данным литературы и свидетельствует о низкой эффективности проводимой йодной профилактики [4, 7].

Несмотря на то что обязательным условием обследования пациентов являлось исключение злокачественного характера образования путем проведения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и консультации онколога, у 2 (4,2%) пациентов по результатам гистологического исследования был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы.

У 17 (36%) пациентов по результатам комплексного обследования, включая результаты гистологического исследования, диагностирована доброкачественная опухоль щитовидной железы – аденома. В их числе у 6 (12,7%) пациентов еще на дооперационном этапе были выявлены «горячие узлы» по данным скантинграфии, отмечались клинические признаки тиреотоксикоза. При оценке функционального состояния гипо-

Таблица 2. Характеристика пациентов с узловым коллоидным зобом

Параметры	Пациенты с одноузловым зобом (n = 16)	Пациенты с многоузловым зобом (n = 12)
Возраст (M ± δ), лет	14,1 ± 2,2	13,9 ± 2,1
♀ / Возраст (M ± δ), лет	13 / 14,7 ± 1,6	11 / 13,8 ± 2,3
♂ / Возраст (M ± δ), лет	3 / 12,5 ± 3,3	1 / 14,3
Объем щитовидной железы (M ± δ), мл	14,22 ± 6,5	18,0 ± 7,15
Объем узла (M ± δ), мл	5,55 ± 3,95	15,8 ± 4,7
Симптомы компрессии, n	4	7
Косметический дефект, n	10	5

Таблица 3. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом

Параметры	Пациенты с одноузловым зобом (n = 16)	Пациенты с многоузловым зобом (n = 12)
ТТГ (M ± δ), мЕд/л	1,75 ± 1,15	1,35 ± 0,65
cT ₃ (M ± δ), пмоль/л	5,76 ± 2,94	3,67 ± 1,63
cT ₄ (M ± δ), пмоль/л	14,53 ± 3,05	13,72 ± 1,9

физарно-тиреоидной системы у 3 пациентов – манифестный, у 3 – субклинический тиреотоксикоз. Все выше изложенное позволило диагностировать у этих 6 девушек-подростков тиреотоксическую аденому и потребовало проведения предоперационной подготовки антитиреоидными препаратами. Функциональное состояние гипотиреоидной системы у пациентов с аденомами представлено в таблице 1.

У 28 (59,6%) пациентов диагностирован узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб. Все пациенты с узловым коллоидным зобом – это в основном девушки (n = 24, p = 0,009) в подростковом возрасте (14,3 ± 1,9 лет, p > 0,05), что согласуется с данными литературы и собственными данными о том, что эндемический йоддефицитный зоб в 4–5 раз чаще встречается у лиц женского пола, что, по-видимому, можно объяснить специфическим действием эстрогенов на систему «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа». У всех пациентов с узло-

вым коллоидным зобом отмечался клинический и гормональный эутиреоз, с одинаковой частотой встречался как одноузловой, так и многоузловой коллоидный зоб, представленный значительными размерами узлов, что привело с одинаковой частотой к формированию таких осложнений, как симптомы сдавления и косметический дефект, и определяло необходимость оперативного лечения. Характеристика пациентов с узловым коллоидным зобом представлена в таблице 2.

При оценке функционального состояния гипотиреоидной системы различий между пациентами обеих групп не выявлено, все они имели клинический и гормональный эутиреоз. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом представлено в таблице 3.

Результаты скантинграфии, которая была выполнена у 22 пациентов с узловым коллоидным зобом (12 пациентам с одноузловым и 10 пациентам с многоузловым зобом), позволили диагности-



Таблица 4. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с компенсированной формой функциональной автономии

Показатели	Пациенты с клиническими симптомами тиреотоксикоза	Пациенты без клинических симптомов тиреотоксикоза	P
ТТГ (M ± δ), мЕд/л	1,042 ± 0,41	2,33 ± 0,97	0,001
cT ₃ (M ± δ), пмоль/л	8,1 ± 2,01	4,7 ± 1,02	0,001
cT ₄ (M ± δ), пмоль/л	15,55 ± 2,14	13,92 ± 0,85	0,035
«Горячий узел», n	12	10	

ровать у 12 клинически и гормонально эутиреоидных пациентов наличие функциональной автономии щитовидной железы. У 10 девушек-подростков был многоузловой и у 2 – одноузловой зоб, что согласуется с данными литературы о высоком риске формирования функциональной автономии именно у лиц женского пола, имеющих многоузловой зоб. При сравнении функционального состояния щитовидной железы пациенток, имеющих «горячий узел», с остальными пациентами выявлены достоверные различия показателей. Так, среднее значение тироксина было выше (p = 0,035), а тиреотропного гормона ниже (p = 0,001) и равнялось 1,042 мЕд/л. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с компенсированной формой функциональной автономии представлено в таблице 4.

Таким образом, результаты проведенного обследования показали, что отсутствие йодной профилактики у пациентов с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе, уже в подростковом возрасте приводит к формированию компенсированной формы функциональной автономии и определяет необходимость оперативного лечения из-за повышенного риска манифестации тиреотоксикоза в репродуктивном возрасте [1, 12, 15]. Кроме того, следует заметить, что назначение йодсодержащих препаратов на этой стадии заболевания может выступать провоцирующим фактором тиреотоксикоза.

В нашем исследовании наличие у 12 пациентов функциональной автономии явилось дополнительным показанием наряду с симптомами компрессии и/или косметическим дефектом к проведению хирургического лечения. Всем пациентам с многоузловым зобом была проведена тиреоидэктомия с последующим назначением заместительной терапии препаратами левотироксина, а при одноузловом зобе – гемитиреоидэктомия с последующим назначением препаратов калия йодида в дозе 200 мкг йода в сутки, что на сегодняшний день является оптимальной терапевтической тактикой профилактики рецидива узлового зоба [16], так как, по данным К.К. Миракова (2006), отсутствие адекватной йодной профилактики в послеоперационном периоде после выполненной гемитиреоидэктомии грозит риском развития рецидива в 35% случаев [17].

Таким образом, результаты проведенного исследования наглядно продемонстрировали, что в отсутствие адекватной йодной профилактики формирование функциональной автономии щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе, происходит уже в подростковом возрасте. Группой риска по ранней манифестации функциональной автономии являются девушки-подростки с многоузловым зобом. Полученные результаты определяют необходимость оптимизации диагностики, лечения и профилактики функциональной автономии щитовидной

железы у лиц, проживающих в йоддефицитном регионе.

Заключение

С учетом полученных в ходе настоящего исследования данных представляется целесообразным внести следующие предложения по оптимизации профилактики, диагностики и лечения функциональной автономии у лиц, проживающих в йоддефицитном регионе:

1. Считать группой высокого риска по формированию функциональной автономии щитовидной железы девушек-подростков и женщин фертильного возраста.
2. В таких группах риска, как девушки-подростки и женщины фертильного возраста, профилактику йодной недостаточности проводить йодсодержащими препаратами.
3. В таких группах риска, как девушки-подростки и женщины репродуктивного возраста, повысить нормативы потребления йода до 200 мкг в сутки.
4. Ежегодно в рамках диспансеризации у девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста оценивать частоту и динамику зоба.
5. С целью раннего выявления функциональной автономии щитовидной железы всем детям с узловым коллоидным зобом, проживающим в регионе природного дефицита йода, проводить скитиграфию щитовидной железы.
6. Наличие функциональной автономии щитовидной железы у детей с узловым коллоидным зобом следует рассматривать как дополнительное показание для хирургического лечения.
7. Всем пациентам с узловым коллоидным зобом в послеоперационном периоде после выполненной гемитиреоидэктомии рекомендовать постоянный прием йодсодержащих препаратов в дозе 200 мкг/сут. Только подобный подход делает профилактику и лечение функциональной автономии щитовидной железы у детей, проживающих в йоддефицитном регионе, абсолютно решаемой задачей. ☼

Йодомарин®

Калия йодид

ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ
КАЖДЫЙ ДЕНЬ НЕОБХОДИМ!



Йодомарин®:

- **восполняет суточную потребность в йоде**
- **удобен в применении – 1 раз в день**
- **возможен длительный прием**

Информация для специалистов. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению (Йодомарин® 100 от 19.10.2012; Йодомарин® 200 от 04.03.2013). Отпускается без рецепта



¹ ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»

² Компания «Эли Лилли»

Применение аналога инсулина ультракороткого действия Хумалог у детей разных возрастных категорий

К. м. н. О.В. ДУХАРЕВА¹, С.В. ЕЛИЗАРОВА², Е.А. ШАБАЛИНА²

Успех современной интенсифицированной инсулинотерапии зависит от вида инсулина и устройств для его введения. В статье представлен анализ данных клинических исследований инсулина ультракороткого действия лизпро (Хумалог) и устройств для его введения у подростков и детей разных возрастных категорий.

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сахарный диабет (СД) признан неинфекционной эпидемией XX века. Учитывая статистические данные, в XXI веке СД приобретает статус неинфекционной пандемии. Увеличение распространенности СД, в первую очередь, происходит за счет пациентов с СД 2 типа. Однако одновременно отмечается и увеличение популяции больных СД 1 типа [1]. Рост заболеваемости наблюдается не только среди взрослого населения, но, что самое тревожное, и среди детей и подростков. Так, по данным статистики г. Москвы, распространенность СД 1 типа

среди подростков (15–18 лет) увеличилась в 2 раза за 15 лет – с 122 до 246 на 100 тысяч детского населения, а среди детей до 15 лет – с 80 до 94,5 на 100 тысяч детского населения за тот же период. При этом основной рост заболеваемости у детей отмечается за последние два года и преимущественно в младшей возрастной группе – до 7 лет. В связи с этим все более актуальными становятся вопросы эффективной инсулинотерапии детей с СД 1 типа, направленной на предотвращение развития и прогрессирования осложнений этого заболевания, а значит, на сохранение и продление периода социально активной и творческой жизни наших пациентов.

История инсулинотерапии, с момента открытия инсулина Фредериком Бантингом и его ассистентом Чарльзом Бестом, насчитывает уже более 90 лет. За это время были спасены миллионы жизней, в том числе детских. Однако в наши дни перед адекватной инсулинотерапией ставятся более широкие задачи: дети с СД должны иметь возможность учиться в общеобразовательных школах, посещать секции и кружки, стать активными и полноценными членами общества, достигать любых жизненных целей, дожить до преклонных лет без тяжелых осложнений СД. Изменились и препараты инсулина: инсулины животного происхождения полностью заменены на генно-инженерные человеческие, произведенные ДНК-рекомбинантным способом. Но полная имитация синтеза эндогенного инсулина стала возможна только после создания аналогов инсулина человека. Эру аналогов открыл появившийся в 1995 г. первый аналог инсулина ультракороткого дейст-



вия – инсулин лизпро (Хумалог). В последующем стали доступны другие ультракороткие аналоги инсулина: инсулин аспарт (Ново-Рапид, 2001 г.), инсулин глулизин (Апидра, 2006 г.). Благодаря особенностям их фармакокинетики – более быстрому по сравнению с человеческим инсулином началу действия, более раннему достижению пика действия и меньшей продолжительности действия – использование аналогов инсулина ультракороткого действия позволило пациентам с СД вести более гибкий образ жизни (режим питания и физической активности), что особенно важно для маленьких детей.

В этой статье мы ставили перед собой цель проанализировать данные клинических исследований инсулина ультракороткого действия лизпро (Хумалог) и устройств для его введения у подростков и детей разных возрастных категорий.

Применение инсулина лизпро (Хумалог) у подростков

В исследовании J. Holcombe и соавт. (2002) изучалось применение инсулина Хумалог у 481 ребенка и подростка в возрасте от 9 до 18 лет [2]. Постприандиальная гипергликемия в группе с применением инсулина лизпро была достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, использующих растворимый человеческий инсулин, и составила после утреннего приема пищи 9,27 ммоль/л и 10,55 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Через два часа после вечернего приема пищи одинаковые показатели составили 8,56 ммоль/л и 9,27 ммоль/л соответственно ($p = 0,003$). Тот факт, что показатели гликемии крови перед сном, в 3 часа утра и натощак были ниже на фоне применения растворимого человеческого инсулина, подтверждает меньший риск развития гипогликемии в период с полуночи до 6 часов утра у подростков, находящихся на терапии инсулином лизпро. Уровень HbA1c у пациентов обеих групп был сопоставим.

Средняя общая суточная доза инсулина составила 1,05 МЕ/кг в группе человеческого инсулина по сравнению с 1,08 МЕ/кг в группе инсулина лизпро ($p < 0,001$). Практическая значимость отмеченного различия представляется невысокой. Средняя суточная доза инсулина короткого действия в группе инсулина лизпро составила 0,54 МЕ/кг по сравнению с 0,53 МЕ/кг в группе человеческого инсулина ($p = 0,004$). Средняя суточная доза базального инсулина составила 0,54 МЕ/кг и 0,53 МЕ/кг в обеих группах соответственно ($p = 0,002$). Таким образом, клинически значимых различий между группами по количеству инъекций, суточной потребности в инсулине и соотношению инсулина короткого действия и базального инсулина выявлено не было. Применение инсулина лизпро приводило к уменьшению частоты эпизодов гипогликемии в целом и к статистически значимому уменьшению частоты гипогликемических реакций в ночное время.

В рамках рандомизированного перекрестного исследования [3] оценивалась постприандиальная гликемия у 12 детей в возрасте от 12 до 16,5 лет. Исследуемые пациенты получали инъекции человеческого инсулина за 20 минут до завтрака, инсулина лизпро непосредственно перед завтраком и инсулина лизпро через 15 минут после завтрака. Результаты исследования показали, что постприандиальная гликемия была ниже в случае введения инсулина лизпро как непосредственно перед приемом пищи, так и через 15 минут после завтрака по сравнению с инъекцией человеческого инсулина перед приемом пищи. Но статистически значимые различия в уровне гликемии в случае введения человеческого инсулина перед приемом пищи и инсулина лизпро после приема пищи отсутствовали.

P. Fichna и соавт. (1998) наблюдали 40 пациентов в возрасте 12–19 лет, которые были переведены на интенсивную гибкую терапию инсулином лизпро в сочетании

Для детей младшего возраста крайне важным является введение инсулина с точностью дозировки 0,5 Ед. В таких случаях инсулинотерапию можно осуществлять с помощью шприц-ручки ХумаПен Люксур ДТ.

с инсулином НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) и получали ее на протяжении года. В результате терапии пациенты достигли стабилизации уровня HbA1c, уменьшения частоты эпизодов гипогликемии и улучшения качества жизни при клинически незначимой прибавке в массе тела [4].

В исследовании A. Mohn и соавт. (1999) была проверена основная гипотеза о том, что человеческий инсулин перед вечерним приемом пищи может вызывать увеличение риска ночной гипогликемии у подростков. В рамках двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования 14 подростков получали человеческий инсулин (за 30 минут до вечернего приема пищи) или инсулин лизпро (за 10 минут до приема пищи) в эквивалентных дозах. Содержание глюкозы в крови определяли каждые 15 минут, а концентрацию свободного инсулина и кетоновых тел – каждые 60 минут. По результатам данного исследования, терапия инсулином лизпро сопровождалась более низким по сравнению с человеческим инсулином уровнем гликемии крови после вечернего приема пищи. Однако после перекуса перед сном отмечалось резкое повышение уровня глюкозы крови в группе инсулина лизпро, сохранявшееся на неизменном уровне до 3 часов ночи. Несмотря на прием пищи перед сном, в группе человеческого инсулина отмечено 4 эпизода гипогликемии по сравнению с 1 эпизодом в группе инсулина лизпро. Содержание кетоновых тел между двумя группами лечения статис-



Таблица 1. Данные испытания шприц-ручки ХумаПен Люксуря ДТ на точность дозирования с использованием 3 различных дозировок при 23 °С

Целевая дозировка, Ед	Средняя дозировка, Ед	Стандартное отклонение, Ед
1	1,02	0,11
15,5	15,47	0,08
30	29,92	0,13

тически значимо не различалось. Авторы пришли к заключению о способности инсулина лизпро уменьшать риск развития поздней гипогликемии и необходимости перераспределения потребления углеводов вечером [5].

Применение инсулина лизпро (Хумалог) у детей препубертатного возраста

Большой интерес представляет рандомизированное открытое перекрестное исследование с тремя периодами, в котором участвовали 60 детей в возрасте от 3 до 12 лет [6]. Каждая из групп последовательно получала либо инсулин лизпро перед приемом пищи, либо инсулин лизпро после приема пищи, либо человеческий инсулин перед приемом пищи. Показатели гликемии в течение 2 часов после завтрака и обеда были статистически значимо ниже у пациентов группы инсулина лизпро перед приемом пищи по сравнению с пациентами группы растворимого человеческого инсулина ($11,7 \pm 4,4$ ммоль/л по сравнению с $15,0 \pm 5,4$ ммоль/л, $p < 0,001$; $8,8 \pm 5,0$ ммоль/л по сравнению с $10,8 \pm 5,4$ ммоль/л, $p = 0,02$ соответственно). Оптимальная динамика гликемии после завтрака и обеда наблюдалась у пациентов группы инсулина лизпро после приема пищи, далее – в порядке ухудшения показателей – следовала группа инсулина лизпро перед приемом пищи и группа детей, получавших человеческий инсулин перед приемом пищи. Большая степень снижения гликемии на фоне терапии инсулином лизпро перед приемом пищи не сопровождалась увеличением частоты эпизодов гипогликемии. Хотя показатели гликемии через

два часа после дневного приема пищи были статистически значимо выше в группе инсулина лизпро перед приемом пищи по сравнению с группой растворимого человеческого инсулина, большинство пациентов не получали инъекции инсулина короткого действия перед обедом. Группы лечения были сопоставимы по количеству приемов пищи, общей суточной дозе инсулина, общему количеству инъекций в сутки и дозе базального инсулина. Общая суточная доза инсулина короткого действия была несколько выше на фоне терапии растворимым человеческим инсулином по сравнению с инсулином лизпро, однако клиническая значимость отмеченного различия сомнительна.

В общей сложности пациенты и их родители отдавали предпочтение терапии инсулином лизпро. Более 73% пациентов и их родителей указали, что в будущем предпочтут инсулин лизпро растворимому человеческому инсулину. Предпочтение терапии инсулином лизпро перед приемом пищи отдали 55% пациентов и 71% родителей, в то время как введение инсулина лизпро после приема пищи выбрали 38% и 20% соответственно. Поскольку открытый дизайн исследования предусматривал оптимизацию времени введения инсулина короткого действия, нельзя исключить возможность того, что предпочтения пациентов и их родителей относились скорее ко времени введения препарата, чем к типу применяемого инсулина.

Три группы лечения имели сопоставимые профили нежелательных явлений, возникших на фоне терапии. Не отмечено ни одного случая выбывания из исследова-

ния по причине развития нежелательных явлений. Частота эпизодов гипогликемии у пациентов трех групп статистически значимо не различалась.

V.N. Mukunda и соавт. (1998) провели исследование по оценке частоты и времени развития эпизодов гипогликемии у детей в возрасте от 8 до 11 лет с СД 1 типа на фоне терапии инсулином лизпро и человеческим инсулином средней продолжительности действия [7]. Исследование проводилось среди 58 детей, посещающих летний лагерь для детей с СД, 50% ($n = 29$) детей получали инсулин лизпро и 50% ($n = 29$) – человеческий инсулин. В первые 4 дня пребывания в лагере частота развития эпизодов гипогликемии в двух группах лечения была сопоставимой, однако время их развития различалось. В первые три часа после инъекции в группе инсулина лизпро у 5 пациентов из 71 развивались эпизоды гипогликемических реакций по сравнению с 15 из 68 эпизодов в группе человеческого инсулина ($p = 0,03$). В период от 6 до 12 часов после инъекции частота развития эпизодов гипогликемии между группами статистически значимо не различалась. Согласно заключению авторов, с целью предотвращения эпизодов гипогликемии у детей с СД, планирующих физическую активность в течение трех часов после инъекции, следует применять инсулин лизпро.

Применение инсулина лизпро (Хумалог) у детей дошкольного возраста

K.S. Rutledge и соавт. (1997) сравнили эффективность человеческого инсулина и инсулина лизпро, вводимого после приема пищи, у пяти детей младше 5 лет [8]. Авторы также провели сравнительный анализ эффективности пре- и постпрандиального введения инсулина лизпро еще у пяти детей. Показатели гликемии были статистически значимо ниже у пациентов группы инсулина лизпро после приема пищи по сравнению с пациентами, получавшими человеческий инсулин перед при-

эндокринология



Таблица 2. Объединенные данные испытания точности дозирования 0,5 Ед

Количество доз	Целевая доза, Ед	Средняя доза, Ед	Стандартное отклонение, Ед	Целевое значение коэффициента k	Значение коэффициента k
577	0,5	0,53	0,116	2,068	4,474

Значение коэффициента k – это разница между полученным средним значением и целевым, указанным в технических требованиях, выраженная в единицах стандартного отклонения.

емом пищи. В то же время профили постпрандиальной гликемии на фоне введения инсулина лизпро перед и после приема пищи были сопоставимы. На основании данных исследования был сделан следующий вывод: введение инсулина лизпро у детей раннего возраста после приема пищи является эффективным и позволяет корректировать дозу инсулина в соответствии с фактическим объемом съеденной пищи, что обеспечивает гибкость дозирования и оптимальный контроль гликемии. R. Wasikowa и соавт. (2001) описали применение инсулина лизпро, начиная с грудного возраста, у 3 детей (в возрасте от 9 до 22 месяцев) [9]. Во всех трех случаях удалось достигнуть адекватного контроля гликемии (уровень HbA1c составил 6,71%, 6,46% и 6,42%) при отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии. В заключение авторы указали, что применение инсулина лизпро у детей раннего возраста позволяет достигнуть хорошего контроля метаболизма, а введение препарата после приема пищи сопровождается дальнейшим ростом эффективности терапии.

Способы введения инсулина Хумалог

Успех современной интенсифицированной инсулинотерапии во многом обеспечивается не только видом инсулина, но и устройством для его введения. Для каждой возрастной категории детей существуют свои особенности инъекций. Для детей младшего возраста крайне важным является введение инсулина с точностью дозировки 0,5 Ед. В таких случаях инсулинотерапию можно осуществлять с помощью шприц-ручки ХумаПен Люксура ДТ. Точность дозирования шприц-ручки

ХумаПен Люксура ДТ соответствует стандартам, установленным Международной организацией по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO). Шприц-ручку ХумаПен Люксура ДТ исследовали в соответствии со стандартами ISO при введении различных дозировок инсулина (табл. 1) и при различных температурах.

Было проведено исследование для оценки точности дозирования начальной дозировки 0,5 Ед [10]. Данные по результатам всех испытаний начальной дозы 0,5 Ед были объединены для анализа с целью определения средней дозы (табл. 2). Все значения, полученные для 577 испытаний (независимо от номера партии устройства, оператора, температуры, при которой проводили испытания, а также номера партии картриджа), соответствовали техническим требованиям, а также соответствовали коэффициенту k, что свидетельствует о наличии 95%-ного доверительного интервала, согласно которому не менее 95% всех начальных доз по 0,5 Ед являются точными.

Для детей старшего возраста и подростков с их динамичным и нередко непредсказуемым образом жизни специально разработана одноразовая шприц-ручка КвикПен с инсулином Хумалог. Было проведено несколько клинических исследований шприц-ручки КвикПен с целью изучения точности дозирования и силы нажатия. В исследовании D.A. Ignaut и соавт. (2008) оценивались 50 шприц-ручек КвикПен и 50 шприц-ручек ФлексПен. Показано, что шприц-ручка КвикПен характеризуется меньшим усилием, необходимым для инъекции инсулина, и меньшей

его вариабельностью [11]. В другом исследовании оценивалось удобство введения шприц-ручки КвикПен, а также сравнивались предпочтения пациентов в отношении шприц-ручек КвикПен и ФлексПен [12]. В исследовании приняли участие 232 больных СД в возрасте от 40 до 75 лет, 94% из них имели СД 2 типа. Оценивались следующие характеристики: легкость удержания во время инъекции, легкость нажатия на поршень при инъекции, простота использования. 87% (202/231) пациентов, использовавших шприц-ручку КвикПен, и 73% (170/232) пациентов, использовавших шприц-ручку ФлексПен (p = 0,002), выразили согласие или полное согласие с тем, что во время инъекции им было легко удерживать в руке шприц-ручку. 85% (197/231) пациентов, использовавших шприц-ручку КвикПен, и 66% (154/232) пациентов, использовавших шприц-ручку ФлексПен (p < 0,001), выразили согласие или полное согласие с тем, что им было легко нажимать на регулятор шприц-ручки во время инъекции. 94% (218/231) пациентов, использовавших шприц-ручку КвикПен, и 84% (193/231) пациентов, использовавших шприц-ручку ФлексПен



Рисунок. Структурированная программа обучения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, разработанная ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в партнерстве с компанией «Эли Лилли»

Эндокринология



Для детей старшего возраста и подростков с их динамичным и нередко непредсказуемым образом жизни специально разработана одноразовая шприц-ручка КвикПен с инсулином Хумалог.

($p = 0,006$), выразили согласие или полное согласие с тем, что им было легко использовать шприц-ручку. Шприц-ручка КвикПен обладает также такими преимуществами, как эргономичность, меньшая по сравнению с ФлексПен длина (требуется меньший диапазон движения большого пальца при инъекции инсулина), больший диаметр. Кроме того, благодаря своей форме шприц-ручка КвикПен надежно фиксируется в руке. В целом, в этом исследовании шприц-ручку КвикПен предпочло большее количество пациентов, чем шприц-ручку ФлексПен, – 67% (155 пациентов из 231) против 37% (76 пациентов из 231) [12].

Независимо от возраста, наиболее предпочтительным вариантом инсулинотерапии является введение инсулина с помощью инсулиновой помпы. При проведении нескольких рандомизированных клинических исследований непрерывное подкожное введение инсулина с помощью помпы (НПИИ) сравнивали с режимом множественных инъекций инсулина (МИ) у детей и подростков. В ходе этих исследований отмечены схожие или меньшие показатели уровня HbA1c и сопоставимая частота возникновения гипогликемии при НПИИ (вводился инсулин лизпро) в сравнении с режимом МИ, при котором применяли обычный человеческий инсулин в сочетании с инсулином промежуточного или пролонгированного действия [13–16]. При проведении других исследований у детей и подростков, в которых сравнивали режимы НПИИ (вводился инсулин

лизпро) и МИ (в качестве базального инсулина вводился инсулин НПХ), было продемонстрировано значительное снижение как концентрации гликированного гемоглобина HbA1c [17–19], так и глюкозы в крови натощак на фоне терапии НПИИ [18]. В двух из этих исследований было отмечено значительное сокращение частоты возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии после начала применения НПИИ по сравнению с состоянием до применения НПИИ [17, 18].

Обучение пациентов

К одному из значимых методов лечения для длительного поддержания компенсации сахарного диабета отнесено обучение пациентов и их родителей методам самоконтроля диабета. Важность и необходимость обучения в настоящее время не вызывают сомнений. Как показывают результаты исследований, значимой причиной длительной компенсации углеводного обмена, может служить низкий уровень адаптации семьи к заболеванию ребенка, конфликт «отцов и детей» в семьях подростков. Организация достаточного количества «Школ диабета», где занятия проводятся педиатрами-эндокринологами по специально разработанным структурированным программам, позволяет решать эту проблему и достигать целей терапии в большем проценте случаев. На сегодняшний день в России существует структурированная программа обучения детей и подростков с СД 1 типа, разработанная ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в партнерстве с компанией «Эли Лилли». В программе используются следующие учебно-методические и наглядные пособия: 1) брошюра, состоящая из 9 тематических блоков по отдельным проблемам СД 1 типа, с четкими пошаговым изложением материала на занятии, 2) глянцевые плакаты для всех тематических блоков, используемые в качестве визуальной поддержки, 3) наглядные тарелки с хлебными

единицами, 4) круг для подсчета хлебных единиц, 5) отрывные листы для закрепления материала по каждому из 9 тематических блоков (рис.). Благодаря созданию обучающей компьютерной игры для детей и подростков с СД 1 типа, процесс обучения для детей стал более интересным. В программе есть много игровых заданий для закрепления знаний и навыков, а сложная информация о заболевании изложена простым языком.

Заключение

На основании проведенного анализа данных клинических исследований инсулина ультракороткого действия лизпро (Хумалог) и устройств для его введения у подростков и детей разных возрастных категорий можно сделать следующие выводы:

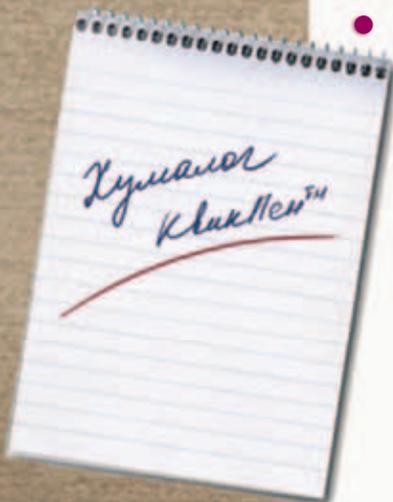
- ✓ Интенсивная терапия инсулином лизпро является приемлемой альтернативой у подростков с СД, уменьшая частоту гипогликемий и обеспечивая большую свободу выбора режима питания и активности.
- ✓ Инсулин лизпро перед или после приема пищи позволяет улучшить контроль постпрандиальной гликемии и является эффективным и безопасным препаратом для лечения СД у детей препубертатного возраста.
- ✓ Применение инсулина лизпро у детей раннего возраста является эффективным и позволяет корректировать дозу в соответствии с фактическим объемом съеденной пищи, что обеспечивает гибкость дозирования и оптимальный контроль гликемии.
- ✓ Для достижения компенсации углеводного обмена большую роль играет устройство введения инсулина, которое необходимо подбирать, учитывая возрастные особенности пациента и его потребности.
- ✓ Обязательным условием успеха терапии пациентов с СД 1 типа является обучение в школах диабета по структурированным и адаптированным с учетом особенностей детского и подросткового возраста программам. 🌐



Хумалог[®]
КвикПен
Всегда под рукой

Хумалог — аналог инсулина, проверенный временем!

- Долгосрочный контроль гликемии при меньшей частоте гипогликемии^{1,2}
- Удобство и гибкость терапии
- Теперь в новой одноразовой шприц-ручке КвикПен™



1. Lalli C et al. Diabetes Care 1999; 22(3): 468-477
2. Anderson JH et al. Diabetes 1997; 46(2): 265-270

Реклама

ХУМАЛОГ® (инсулин лизпро). Раствор для инъекций 100МЕ/мл в картриджах по 3 мл по 5 картриджей в блистерной упаковке или по 5 шприц-ручек КвикПен™. Гипогликемическое средство, инсулин ультра-короткого действия, ДНК-рекомбинантный аналог человеческого инсулина. Показания к применению. Сахарный диабет у взрослых и детей, требующий инсулинотерапии. Противопоказания. Повышенная чувствительность к инсулину лизпро или к любому вспомогательному веществу; Гипогликемия. Способ применения и дозы. Дозы и режим введения должны определяться врачом в зависимости от потребности пациента. Хумалог® можно вводить незадолго до, или, при необходимости - сразу после приема пищи, в виде подкожных инъекций или продленной подкожной инфузии с помощью инсулиновой помпы. при необходимости (кетозацидоз, острые заболевания, период между 3 операциями или постоперационный период) также можно вводить внутривенно. Подкожно следует вводить в область плеча, бедра, ягодицы или живота. Пациент должен быть обучен правильной методике проведения инъекции. В случае гипогликемического эпизода, проведение инфузии прекращают до разрешения эпизода. Неисправность помпы или засорение системы для инфузии может привести к быстрому подъему уровней глюкозы, поэтому в случае подозрения на нарушение подачи инсулина, необходимо следовать инструкции и при необходимости проинформировать врача. При применении помпы препарат Хумалог® не следует смешивать с другими инсулинами. Передозировка сопровождается развитием умеренно тяжелой гипогликемии: вялость, повышенная потливость, тахикардия, головная боль, рвота, спутанность сознания. Слабые гипогликемические эпизоды купируются приемом внутрь глюкозы или другого сахара, либо продуктами содержащими сахар. Коррекция умеренно тяжелой гипогликемии проводится внутримышечным или подкожным введением глюкагона с последующим, после стабилизации состояния пациента, приемом внутрь углеводов. Пациентам, которые не реагируют на глюкагон, внутривенно вводят раствор глюкозы. Если пациент находится в коматозном состоянии, то глюкагон следует вводить внутримышечно или подкожно. В случае отсутствия глюкагона или если нет реакции на его введение, необходимо внутривенно ввести раствор декстрозы (глюкозы). Сразу же после восстановления сознания пациенту необходимо дать пищу, богатую углеводами. Может потребоваться дальнейший поддерживающий прием углеводов и на блюение, так как возможно возникновение рецидива. Применение в период беременности и грудного вскармливания. На данный момент не выявлено какого-либо нежелательного действия инсулина лизпро на беременность или на здоровье плода/новорожденного. Условия хранения. Невскрытые упаковки хранить в холодильнике при температуре от 2-8°C. Не допускать замораживания. Находящийся в употреблении препарат - хранить при комнатной температуре (15-25°C). Предохранять от прямых солнечных лучей и нагревания. Хранить в недоступном для детей месте. Список Б. Срок годности. 2 года для невскрытой упаковки; не более 28 дней для препарата находящегося в употреблении. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек - По рецепту.

Эли Лилли Восток С.А.
123317 Москва, Пресненская наб., 10
тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05

END-PM-1168-2105012

Lilly
Answers That Matter.



ГБУЗ МО
«Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского»

Клиническое наблюдение за больным с тяжелым течением сахарного диабета 1 типа, оперированным по поводу бактериального эндокардита

Д. м. н., проф. Г.В. РИМАРЧУК, к. м. н. Т.К. ТЮРИНА,
к. м. н. Л.И. ВАСЕЧКИНА, Н.В. ШЕСТЕРИКОВ,
В.В. ШЕСТЕРИКОВА, И.Е. ИВАНОВА

Представлен клинический случай пациента с тяжелым течением сахарного диабета (СД) 1 типа. У пациента в возрасте 13 лет после ОРВИ и фолликулярной ангины развился инфекционный эндокардит. Анализ данных клинического наблюдения в течение 17 лет (СД дебютировал в возрасте трех лет) позволил проследить эволюцию инсулинотерапии. Описанный клинический пример представляет собой опыт успешных совместных действий врачей разных специальностей, благодаря которым удалось предотвратить неблагоприятный исход заболевания у пациента.

Качество и продолжительность жизни больных сахарным диабетом (СД) 1 типа зависят от комплекса социальных и медицинских факторов. Система лечебно-оздоровительных мероприятий у таких больных, несмотря на постоянное совершенствование, не всегда эффективна. Качественное оказание медицинской помощи детям невозможно без использования новых форм и методов инсулинотерапии, а также преемственности ведения пациента эндокринологом, педиатром, врачами-специалистами, консультирующими ребенка с СД на всех этапах наблюдения: в поликлинике, стационаре, диагностических центрах, специализированных отделениях.

Как известно, хроническая гипергликемия и инсулиновая недостаточность у больных с тяжелым лабильным течением СД приводят к нарушению обмена липидов, усилению катаболизма белка и активации контринсулярных гормонов: в итоге отмечается жировая дистрофия печени, задержка физического и полового развития, специфическое перераспределение жировой клетчатки (синдром Мориака, синдром Нобекура). К поздним осложнениям СД принято относить микро- и макрососудистые поражения органов-мишеней (диабетическая ретинопатия, нефропатия, ангиопатия конечностей), центральной и периферической нервной системы [1].

Осуществляя амбулаторное наблюдение пациентов с СД, педиатры сталкиваются с определенными трудностями, когда к уже осложненному течению СД присоединяются инфекционные и другие заболевания. Нередко возникает необходимость как в экстренном, так и в плановом хирургическом лечении. Лечение интеркуррентных заболеваний и проведение оперативных вмешательств у детей с СД 1 типа – сложная задача для врачей всех специальностей [2]. Как правило, следует тщательно корректировать дозы инсулина и изменять схему его введения [3]. Назначается терапия антибактериальными, противогрибковыми, иммуномодулирующими препаратами, симптоматическими средствами. В разные годы в детской клинике Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) получали лечение дети с тяжелым течением СД с присоединением различных инфекционных осложнений (тромбофлебит, пневмония, обструктивный пиелонефрит с явлениями острой почечной недостаточности, абс-



цесс мягких тканей и др.) или пациенты с сопутствующими заболеваниями (гидронефроз, узловые образования щитовидной железы, катаракта, врожденный порок сердца и др.), нуждающиеся в специализированной помощи. Необходимое хирургическое лечение проводилось в профильных отделениях института (реанимационном, офтальмологическом, урологическом, хирургической эндокринологии, оториноларингологическом, кардиохирургическом). В настоящей работе приведен опыт 17-летнего клинического наблюдения пациента с тяжелым течением СД, у которого после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с явлениями фолликулярной ангины развился инфекционный эндокардит. Пациент Ж., 13 лет (рис. 1), болен сахарным диабетом 1 типа с трех лет. Из анамнеза известно, что мальчик проживает в неполной, социально неблагополучной семье. Со времени дебюта заболевания наблюдается по месту жительства и в детской клинике МОНИКИ. Отмечается неблагоприятное течение СД с частыми и выраженными явлениями кетоацидоза, развитием осложнений. Последними госпитализация в МОНИКИ – в августе 2004 г. в прекоматозном состоянии. Установлен диагноз «Сахарный диабет 1 типа, тяжелое течение, стадия декомпенсации, кетоацидоз. Синдром Мориака. Жировой гепатоз. Диабетическая полинейропатия, энцефалопатия, нефропатия». Проведены инфузионная, антибактериальная, метаболическая, гепатопротективная терапия, тщательная коррекция дозы инсулина. Пациент прошел индивидуальное обучение по программе «Школы диабета». Выписан через месяц в относительно удовлетворительном состоянии, уровень гликемии 11,5–8,0 ммоль/л, ацетон в моче не определяется, суммарная доза инсулина (Актрапид НМ и Протафан НМ) до 32 Ед/сут ($\approx 1,1$ Ед/кг), вес 29 кг, рост 127 см. Очередное ухудшение состояния, нарастание признаков декомпенсации СД отмечалось после пере-

несенной ОРВИ, фолликулярной ангины 2 сентября 2004 г. Сначала ребенок получал лечение амбулаторно, а затем, с 4 по 18 октября 2004 г., – в стационаре по месту жительства. Состояние больного ухудшалось, несмотря на проводимую терапию. Сохранялась лихорадка до 39 °С, кетоацидоз, отмечалась одышка, ослабление дыхания в нижних отделах легких, выслушивался грубый систолический шум по левому краю грудины, наблюдалась гепатомегалия (до 7 см от края реберной дуги). Больного перевели в МОНИКИ для дальнейшего лечения, где он находился в течение месяца. При обследовании выявлено снижение уровня гемоглобина (86–116 г/л), умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы в сторону палочкоядерных нейтрофилов, ускорение оседания эритроцитов (СОЭ) до 39 мм/час, отмечены пойкилоцитоз, анизоцитоз, полихроматофилия, токсическая зернистость нейтрофилов, резкое повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – 384 мг/л. Результаты двукратных посевов крови оказались положительными в отношении золотистого стафилококка. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) выявлены массивные вегетации на ножках, хордах, передней створке митрального клапана в виде гроздей, подвижные, пролабирующие с током крови в правое предсердие и правый желудочек, а также на створках трикуспидального клапана с пролабированием и флотацией створок в правое предсердие (рис. 2). Регистрировались две струи регургитации – центральная и через переднюю створку трикуспидального клапана (возможна деструкция створки). Визуализировались кондиллоподобные вегетации на боковой стенке правого предсердия. Диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана 23–24 мм, недостаточность – до III ст. (рис. 3). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек показало наличие жирового гепатоза (фиброз?) (рис. 4), гиперэхогенность пирамид почек, асцит. При компьютерной томогра-



Рис. 1. Внешний вид пациента Ж., 13 лет, с сахарным диабетом 1 типа



Рис. 2. Эхограмма трикуспидального клапана пациента Ж., 13 лет. Массивные вегетации



Рис. 3. Эхограмма трикуспидального клапана пациента Ж., 13 лет. Регургитация II–III степени

эндокринология



Рис. 4. Эхограмма печени при жировой инфильтрации пациента Ж., 13 лет



Рис. 5. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента Ж., 13 лет. Биопролез трикуспидального клапана

фии (КТ) органов грудной клетки выявлена картина множественных изменений в обоих легких с распадом, в большинстве из фокусов, вероятнее всего септического характера. Визуализация лимфоузлов средостения. Пациенту была проведена комплексная терапия: антибактериальная, противогрибковая, кровозаместительная, введены иммуноглобулины, антистафилококковая плазма, сердечные гликозиды, использована интенсифицированная инсулинотерапия. На фоне лечения сохранялась интермиттирующая фебрильная лихорадка, аускультативные признаки поражения сердца, отмечалась положительная динамика физической картины легких. Гликемия оставалась нестабильной и колебалась в пределах 5–19 ммоль/л.

Для оперативного лечения пациента перевели в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, где в октябре 2004 г. ему было выполнено протезирование трикуспидального клапана. Дальнейшее наблюдение и лечение пациента проводилось в педиатрической клинике

МОНИКИ. При ЭхоКГ отмечено уменьшение в размерах правых камер сердца, наличие биопротеза в трикуспидальной позиции (рис. 5). Пиковый градиент давления на трикуспидальном клапане 9 мм рт. ст. Левые камеры сердца не расширены. Глобальная сократимость миокарда сохранена. Посев крови стерил. В педиатрическом отделении МОНИКИ пациенту продолжили антибактериальную, метаболическую терапию. Пациент получал парентеральное питание. На фоне проводимого лечения состояние ребенка стабилизировалось, он не лихорадил, прибавил в весе 4 кг, признаки недостаточности кровообращения отсутствовали. Выписан в удовлетворительном состоянии.

В июне 2005 г. ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства в связи с декомпенсацией сахарного диабета. При обследовании диагностирован эрозивный процесс верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациент переведен в педиатрическую клинику МОНИКИ. Данные биохимического анализа крови выявили гиперферментемию (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)) до 10–18 норм. Уровень гликированного гемоглобина составил 11,6%. При УЗИ брюшной полости обнаружены признаки жирового гепатоза. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) – множественные эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. При контрольной ЭхоКГ признаков воспалительного процесса клапанного аппарата не выявлено.

Через три года (2007 г.) после оперативного лечения пациент (возраст 16 лет) прошел контрольное обследование в педиатрической клинике МОНИКИ. Уровень гликированного гемоглобина составил 15,8%. Назначена инсулинотерапия (препараты НовоРапид и Левемир) в суточной дозе 1,1–1,5 Ед/кг.

В возрасте 20 лет (2012 г.) пациента обследовали в отделении терапевтической эндокринологии

МОНИКИ. Рост пациента составил 151 см, вес 50 кг. Установлен диагноз «СД 1 типа. Диабетическая ретинопатия, пролиферативная стадия, макулярный фокальный отек обоих глаз. Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии. Артериальная гипертония 1-й степени, высокий риск. Синдром Ноббекура». В биохимическом анализе крови отмечено умеренное повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП (до 1,5 норм). Уровень гликированного гемоглобина – 12,6%. Данные ЭхоКГ показали: функция протеза трикуспидального клапана не нарушена, трикуспидальная регургитация 1,5 ст. Умеренное расширение правого предсердия и легочной артерии. Клапаны интактны. Пациент самостоятельно осуществляет подсчет усваиваемых углеводов по системе хлебных единиц (ХЕ) с коррекцией дозы инсулина перед едой, самоконтроль и инсулинотерапию: Левемир 6 Ед в 22 часа, НовоРапид в зависимости от уровня гликемии с учетом планируемой к употреблению пищи, исходя из потребности на 1 ХЕ: перед завтраком 1ХЕ: 0,5 Ед, перед обедом 1ХЕ: 0,5 Ед, перед ужином 1ХЕ: 0,5 Ед (предположительная доза инсулина короткого действия – 15 Ед в сутки).

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что сотрудничество врачей разных специальностей помогло предотвратить неблагоприятный исход заболевания у ребенка с тяжелым течением СД, у которого после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции и фолликулярной ангины развился инфекционный эндокардит. Кроме того, 17-летний период наблюдения за пациентом позволил проследить эволюцию инсулинотерапии от назначения инсулина короткого действия в сочетании с инсулином средней продолжительности действия (Актрапид НМ и Протафан НМ) до использования комбинации инсулинов ультракороткого и длительного действия (НовоРапид и Левемир), которые имитируют секрецию гормона, наиболее приближенную к физиологической. ☀

Левемир® и НовоРапид®

безопасная и эффективная комбинация современных инсулинов для терапии сахарного диабета¹⁻⁵



Левемир® и НовоРапид® обеспечивают:

- Эффективный контроль гликемии^{1,2,4}
- Снижение риска гипогликемий¹⁻⁴
- Отсутствие нежелательного увеличения массы тела¹⁻⁴
- Долгосрочную эффективность и безопасность⁵

Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 11
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8-800-3333-706
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com

Ссылки: 1. Hermansen K., Fontaine P., Kukulja K. K. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(4): 622–629. 2. Raslova K., Bogoev M., Raz I. et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65. 3. Pieber T.R., Treichel H.C., Robertson L.I. et al. OP 242, EASD'05, Athens, Greece. 4. Maxeiner S., Hansen J.B., Nauck M. Switching from a Human Insulin Basal-Bolus Therapy with Insulin Detemir/Insulin Aspart Improves Glycemic Control and Reduces Hypoglycemic Episodes in Patients with Type 1 Diabetes: Results from German Subgroup of the PREDICTIVE™ Study. ADA 2006; poster 534P. 5. P.C. Bartley, M. Bogoev, J. Larsen and A. Philotheou. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal – bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. 2008 *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 25, 442–449.



Левемир®
(инсулин детемир)

НовоРапид®
(инсулин аспарт)



ГБУЗ МО
«Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского»

Клинический пример манифеста сахарного диабета 1 типа с развитием множественных осложнений у детей дошкольного возраста

Д. м. н., проф. Г.В. РИМАРЧУК, И.Е. ИВАНОВА, В.В. ШЕСТЕРИКОВА,
Н.В. ШЕСТЕРИКОВ

Описаны два клинических случая спровоцированного вирусной инфекцией тяжелого манифеста сахарного диабета 1 типа с развитием кетоацидотической комы, поражением центральной нервной системы, потерей зрения, геморрагическим инсультом, острой почечной недостаточностью. Своевременно назначенная комплексная терапия позволила добиться улучшения состояния обеих детей дошкольного возраста и избежать летального исхода.

Сахарный диабет (СД) – заболевание обмена веществ различной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции или действия инсулина либо обоих факторов одновременно (определение ISPAD, 2000) [1, 2].

Это наиболее распространенное из всех эндокринных заболеваний, число больных которым с каждым годом увеличивается. В 1994 г. на планете было зарегистрировано 110,4 млн больных СД, к 2006 г. их количество увеличилось более чем вдвое и составило 230 млн, а по прогнозам на 2025 г. достигнет 350 млн. Ежегодный прирост вновь выявленных случаев заболе-

вания составляет 6–10%, это число удваивается каждые 10–15 лет [3]. В Москве распространенность СД 1 типа составляет 5,6 на 1000 населения, что более чем в 6 раз ниже, чем в Финляндии (35,5 на 1000). По данным регистра Московской области, распространенность СД 1 типа составляет 50,8 на 100 тыс. детского населения, при этом возрастные пики приходится на 3–6 и 10–14 лет.

СД представляет собой неоднородную группу заболеваний, различных по этиологии, патогенезу, клиническому течению и подходам к терапии. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1995) выделяют две основные формы СД:

- инсулинзависимый сахарный диабет – СД 1 типа;
- инсулиннезависимый сахарный диабет – СД 2 типа.

В происхождении СД 1 типа, удельный вес которого в общей структуре заболеваемости СД не превышает 10–15%, ведущую роль играют аутоиммунные механизмы повреждения эндокринной ткани поджелудочной железы, индуцированные вирусной инфекцией на фоне нарушений иммунитета, которые приводят к гибели бета-клеток, абсолютному дефициту инсулина и нарушению утилизации глюкозы. Представление о СД 1 типа как об аутоиммунном заболевании сформировалось в 1970-е гг., когда были обнаружены антитела к антигенам бета-клеток и открыто явление аутоиммунной агрессии против клеток поджелудочной железы, в котором участвуют как клеточные, так и гуморальные звенья иммунитета. Несколько позже были получены данные об ассоциации СД 1 типа с антигенами системы HLA (human leukocyte antigens – лейкоцитарные антигены человека), которые



участвуют в регуляции иммунного ответа. Трансплантация поджелудочной железы больному СД от здорового монозиготного близнеца привела к 6–7-месячной полной ремиссии заболевания, которая затем вновь сменилась рецидивом диабета. При биопсии трансплантата была обнаружена селективная деструкция островковых клеток. Все это позволило сделать вывод об аутоиммунной природе СД 1 типа [1].

Несмотря на большое число исследований, патогенез СД 1 типа во многом неясен. В настоящее время преобладает концепция об участии триггеров, которые индуцируют аутоиммунные процессы (табл.).

Клинические проявления заболевания зависят от возраста ребенка и длительности течения СД 1 типа. Для детей младшего возраста характерно острое начало, с быстрым нарастанием симптоматики до развития кетоацидоза и, в отсутствие своевременной диагностики, кетоацидотической комы. У детей среднего и старшего возраста заподозрить СД 1 типа можно по основным симптомам: полиурии, полидипсии, полифагии, снижению массы тела, запаху ацетона в выдыхаемом воздухе. При развитии симптоматики СД 1 типа отмечаются повышение уровня гликемии крови выше 11,1 ммоль/л, глюкозурия, кетонурия. Определение уровня С-пептида в сыворотке крови позволяет оценить функциональное состояние бета-клеток. Базальный уровень С-пептида у здоровых детей составляет 0,28–1,32 пг/мл. При СД 1 типа его уровень значительно снижен. Определение гликированного гемоглобина является одним из основных методов диагностики степени компенсации углеводного обмена.

Сахарный диабет 1 типа – заболевание, в основе которого лежит абсолютная инсулиновая недостаточность, обусловленная аутоиммунным разрушением клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. В настоящее время введение инсулина является

единственным патогенетическим методом его лечения.

Отсутствие собственного инсулина у больных СД 1 типа обуславливает назначение инсулиновых препаратов для замещения физиологической секреции гормона. Для этого используются человеческие генноинженерные препараты инсулина: комбинация пролонгированного инсулина в двух инъекциях и короткого инсулина не менее трех инъекций.

Препараты инсулина по длительности действия можно разделить на три группы – инсулины короткого действия, пролонгированные препараты инсулина и комбинированные препараты, состоящие из инсулина короткого и пролонгированного действия. Инсулины короткого действия имитируют эндогенную быструю секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Пролонгированные инсулины замещают базальную секрецию инсулина и обеспечивают поддержание стабильной гликемии ночью и в периоды между приемами пищи. Комбинированные препараты, соответственно, обладают свойствами обоих типов.

В современной диабетологии, за более чем 90-летний период применения, достигнут большой прогресс в понимании особенностей и механизмов действия инсулина. Однако отличный от физиологического путь введения экзогенного инсулина порождает целый ряд проблем. Это несвоевременное поступление в организм и дефицит инсулина в печени, периферическая гиперинсулинемия, дефицит гликогена в печени, активация липолиза, глюконеогенеза, жировой гепатоз и высокий риск развития гипогликемий. Препараты инсулина отличаются по своим характеристикам – времени начала, пика и окончания действия, не соответствующим физиологическому ритму секреции этого гормона. Короткие инсулины действуют дольше необходимого времени и требуют «перекуса» между основными приемами пищи [4].

Таблица. Триггеры сахарного диабета 1 типа

Триггеры	Специфический агент
Вирусы	<ul style="list-style-type: none"> ■ Энцефаловирусы ■ Вирус Коксаки В ■ Краснуха (врожденная) ■ Паротит ■ Ротавирусы ■ Цитомегаловирус ■ Вирус Эпштейна – Барр
Факторы питания	<ul style="list-style-type: none"> ■ Коровье молоко и смешанное питание на основе коровьего молока ■ Продолжительность грудного вскармливания ■ Нитраты
Стиль жизни	<ul style="list-style-type: none"> ■ Воздействие бета-клеточных токсинов

Решить этот вопрос позволило создание и внедрение в практику инсулинов ультракороткого действия, наиболее приближенного к нормальной физиологической секреции инсулина. С 1995 г. используется аналог инсулина лизпро, несколько позже появились еще два препарата с ультракороткой активностью – инсулин аспарт и инсулин глулизин.

Длительность действия ультракоротких инсулинов обусловлена скоростью их всасывания из места инъекции. Короткие инсулины состоят из шести молекул – гексамеров. Вследствие этого введенный инсулин медленно всасывается. Большая часть молекул ультракороткого инсулина находится в виде мономеров, чем и объясняется их быстрое всасывание. При их использовании облегчается возможность синхронизации пика действия парентерально введенного инсулина с пиком постпрандиальной гликемии. Однако назначение даже самых современных препаратов инсулина не решает проблему достижения компенсации СД. Лечение должно быть комплексным и включать следующие компоненты:

- инсулинотерапию;
- диету;
- физические нагрузки;
- самоконтроль;
- психологическую помощь (для достижения комплаентности пациента) [5].



При нестабильном течении СД 1 типа могут развиваться осложнения: диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома, диабетическая полинейропатия, прогрессирующие ангиопатии (ретино-, нефропатия).

Каждый из этих факторов является важной составляющей реабилитационных мероприятий. При нестабильном течении СД могут развиваться осложнения: диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома, диабетическая полинейропатия, прогрессирующие ангиопатии (ретино-, нефропатия). В дебюте СД 1 типа на фоне гипергликемии и инсулиновой недостаточности прогрессируют явления кетоацидоза, сопровождающиеся дегидратацией, гиповолемией и электролитными нарушениями. Это приводит к снижению системного артериального давления и уменьшению перфузии в жизненно важных органах (головной мозг, сердце, почки). Критическое снижение почечного кровотока вызывает развитие острой почечной недостаточности. В патогенезе поражения центральной нервной системы при диабетическом кетоацидозе ведущую роль играет дегидратация нейронов головного мозга на фоне гиперосмолярности плазмы. Клинически это проявляется разнообразными неврологическими нарушениями, как общемозговыми (сопор, кома), так и очаговыми.

Ниже представлены два клинических случая развития ранних и поздних осложнений сахарного диабета 1 типа в дебюте заболевания. Ранний возраст детей, тяжесть течения, наличие множественных осложнений обуславливали необходимость назначения индивидуальных схем инсулинотерапии на всех этапах наблюдения за детьми (реанимационное отделение, педиатрическое отделение, поликлиника).

Клинический случай 1

Больная П., 2007 г.р., поступила по экстренным показаниям в детское реанимационное отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) 3 октября 2012 г. в крайне тяжелом состоянии с манифестом СД 1 типа. Больна с сентября 2012 г., когда на фоне острой вирусной инфекции появились жажда, полиурия, потеря массы тела, боли в животе. Была осмотрена участковым педиатром, назначено симптоматическое лечение. Состояние ребенка ухудшалось, и 24 сентября 2012 г. ребенок госпитализирован в детское соматическое отделение по месту жительства с диагнозом «острый фаринготрахеит, гастрит». Однако 26 сентября 2012 г. при обследовании выявлена гипергликемия до 12,3 ммоль/л. Состояние ребенка на фоне лечения (антибактериальная терапия, симптоматическая терапия, инфузионная терапия) – с отрицательной динамикой. С 30 сентября 2012 г. отмечено резкое ухудшение состояния: бледность, вялость, заторможенность, сопор. В этот же день девочка в тяжелом состоянии (уровень гликемии 16–19 ммоль/л) переводится в реанимационное отделение по месту жительства, где установлен диагноз сахарного диабета 1 типа, начата инсулинотерапия. На фоне проводимой терапии 2 октября 2012 г. отмечалась остановка сердечной деятельности и дыхания, судорожный синдром. Уровень гликемии колебался в пределах 3,7–36 ммоль/л, а 3 октября 2012 г. в крайне тяжелом состоянии с диагнозом «сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный, стадия декомпенсации, тяжелое течение; кетоацидотическая кома» девочка переведена в детское реанимационное отделение МОНИКИ для дальнейшего лечения.

При поступлении – без сознания, на искусственной вентиляции легких. Гипергликемическая кома I. Отек головного мозга. Лихорадка.

Кожные покровы субиктеричные. Отмечается пастозность лица, передней брюшной стенки, нижних конечностей. В легких ослабление дыхания слева. Пульс 98 уд/мин. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, вздут. Печень + 2,0 см из-под края реберной дуги, селезенка + 1,0 см. В анализе крови лейкоцитоз до $24,8 \times 10^9$ /л, общий белок 57 г/л, креатинин 252 мкмоль/л, креатинкиназа 869 Ед/л, альфа-амилаза 362 Ед/л, С-реактивный белок (СРБ) 41,6 мг/л. Уровень гликемии при поступлении – 47,7 ммоль/л. На рентгенограмме органов грудной клетки – признаки левосторонней пневмонии. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) выявлена субэндокардиальная ишемия миокарда левого желудочка, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены камни в желчном пузыре, вторичные изменения поджелудочной железы.

На 7-е сутки пребывания в отделении на фоне стабилизации состояния у девочки отмечалась полная потеря зрения. В экстренном порядке проведено обследование: транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга – без патологии. По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга отек и абсцесс головного мозга не выявлены, но в левой лобной доле обнаружен небольшой участок накопления контрастного вещества (очаг ишемии). Консультирована неврологом, диагностирована дисциркуляторно-дисметаболическая полинейропатия с хиазмальным синдромом, окулистом – амвроз на фоне гипоксического поражения центральной нервной системы, кардиологом – миокардиодистрофия, детским хирургом – желчнокаменная болезнь.

Клинический диагноз – «Сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный, стадия декомпенсации, тяжелое течение. Кетоацидотическая кома. Энцефалопатия смешан-



ного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная). Задняя ишемическая нейропатия обоих глаз. Хиазмальный синдром. Отек головного мозга. Миокардиодистрофия. Септицемия. Левосторонняя пневмония, дыхательная недостаточность II ст. Токсико-метаболическая нефропатия. Инфекция мочевыводящих путей. Желчно-каменная болезнь (конкременты желчного пузыря). Вторичные реактивные изменения поджелудочной железы».

Проводимая терапия:

1. Инсулинотерапия: внутривенное капельное, далее подкожное введение инсулина ультракороткого действия НовоРапид (0,65 Ед/кг) и пролонгированного действия Левемир (0,3 Ед/кг).
 2. Массивная антибактериальная терапия (Зивокс, Цефтриаксон, Амикацин).
 3. Противовирусная и противогрибковая терапия.
 4. Симптоматическая терапия: внутривенные инфузии, Урсосан, ферменты, биопрепараты, Панангин, иммуномодуляторы, антидепрессанты, физиолечение, гипербарическая оксигенация.
- Состояние девочки значительно улучшилось: стабилизировался уровень гликемии, нормализовались лабораторные показатели, восстановилось зрение. С рекомендациями по дальнейшему лечению пациентка была выписана домой под наблюдение детского эндокринолога по месту жительства.

Клинический случай 2

Больная М., 2007 г.р., поступила по экстренным показаниям в детское реанимационное отделение МОНИКИ 7 ноября 2012 г. в крайне тяжелом состоянии с диагнозом «сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный; кетоацидотическая кома; отек головного мозга; острая почечная недостаточность». Больна с октября 2012 г., когда появились жажда, полиурия, потеря массы тела, боли в животе, одышка. Участковым педиатром госпитализирована в соматическое отделение по месту жительства

с манифестом СД 1 типа. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния переведена сначала в реанимационное отделение по месту жительства, а затем в детское реанимационное отделение МОНИКИ.

Состояние при поступлении в МОНИКИ крайне тяжелое. Без сознания. На искусственной вентиляции легких. Гипергликемическая кома III. Отек головного мозга. Лихорадка. Отмечается выраженная отечность лица, век, рук, передней брюшной стенки, нижних конечностей. Кожные покровы субиктеричные. В легких ослабление дыхания с обеих сторон. Пульс 102 уд/мин. Артериальное давление 115/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, вздут. Печень + 5,0 см из-под края реберной дуги, селезенка + 2,0 см. Анурия.

В анализе крови лейкоцитоз до $13,7 \times 10^9/\text{л}$, общий белок 51 г/л, креатинин 279 мкмоль/л, мочевины 24,1 ммоль/л, мочевая кислота 855 мкмоль/л, СРБ 27,36 мг/л. Уровень гликемии при поступлении – 27 ммоль/л.

На рентгенограмме органов грудной клетки – признаки двустороннего пневмоторакса, двусторонней пневмонии. При МРТ головного мозга в задних отделах мозга определяются множественные очаги и участки геморрагии, больше справа, асимметрия диаметров и интенсивности МР-сигнала от сегментов передних мозговых артерий. При УЗИ органов брюшной полости выявлены камни желчного пузыря, гепатомегалия, вторичные изменения поджелудочной железы.

На 21-е сутки пребывания в отделении на фоне стабилизации состояния у пациентки отмечалась полная потеря зрения. Ребенок наблюдался неврологом, офтальмологом, детским хирургом.

Клинический диагноз – «Сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный, стадия декомпенсации, тяжелое течение. Кетоацидотическая кома. Энцефалопатия смешанного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная). Геморрагический инсульт в бассейне задних мозговых артерий. Правосторонний гемипарез. Отек головного мозга. Задняя ишемическая нейропатия обоих глаз. Острая почечная недостаточность. Двусторонняя пневмония. Двусторонний пневмоторакс, дыхательная недостаточность III ст. Желчнокаменная болезнь (конкременты желчного пузыря). Вторичные реактивные изменения поджелудочной железы. Трофические нарушения мягких тканей головы и нижних конечностей. Множественный кариес. Герпетическая инфекция».

Ребенку на фоне инсулинотерапии проводилось внутривенное капельное введение инсулина, а далее подкожное введение инсулина ультракороткого действия НовоРапид (0,7 Ед/кг) и пролонгированного действия Левемир (0,5 Ед/кг), проводилась массивная антибактериальная терапия, включающая такие препараты, как Зивокс, Цефтриаксон, Амикацин, Меронем, Метрогил; противовирусная, противогрибковая, инфузионная терапия, симптоматическая терапия Урсосаном, препаратами ферментов, биопрепаратами, Панангином, иммуномодуляторами, физиолечение. Проведено 5 сеансов заместительной почечной терапии (ультрафильтрация). Состояние девочки улучшилось, восстановилось зрение, стабилизировался уровень гликемии, разрешилась пневмония, на контрольном МРТ-исследовании головного мозга отмечалась положительная динамика. Приведенные клинические примеры демонстрируют тяжелый манифест СД 1 типа с развитием кетоацидотической комы, поражением центральной нервной системы, потерей зрения, геморрагическим инсультом, развитием острой почечной недостаточности. В обоих случаях дебют сахарного диабета был спровоцирован вирусной инфекцией. Индивидуальная комплексная терапия, вовремя назначенная, позволила добиться улучшения состояния этих детей и избежать летального исхода. ☺



Институт
молекулярной
медицины
Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова,
лаборатория
клеточных
технологий

Обзор клинических испытаний новых методов профилактики и лечения сахарного диабета у детей и подростков*

Д. б. н. А.В. ТИМОФЕЕВ

В обзоре рассматриваются изучаемые в рамках клинических исследований способы подавления аутоиммунной реакции при стрессовом повреждении бета-клеток у больных сахарным диабетом 1 типа.

От идеи создания нового лекарственного средства до его выхода на рынок и широкого применения на практике в лучшем случае проходит 3 года, в худшем – 10–12 лет. Процесс вывода на рынок нового фармпрепарата выглядит примерно так: сначала рождается идея, затем разрабатываются технологии производства, потом продукт проходит доклинические испытания (раньше только на животных, теперь и на клеточных культурах в моделях *in vitro*), после этого – клинические исследования (КИ)

и, наконец, выход на рынок. После этого на новом уровне проводятся дополнительные КИ.

Особенности проведения клинических испытаний

Как известно, существуют 4 фазы КИ. Нулевая и первая проводятся на здоровых добровольцах. На этих этапах прежде всего оцениваются безопасность препарата, а также различные фармакокинетические и фармакодинамические его параметры (объем распределения, скорость элиминации).

Специфическая эффективность в отношении какого-либо заболевания оценивается во второй фазе КИ (при участии больных, в сравнении с плацебо или другими препаратами).

Третья и четвертая фазы проводятся после выхода препарата на рынок, когда появляется возможность исследовать его эффективность на больших группах разных больных.

С учетом не только текущих испытаний, но и недавно закончившихся с тем или иным успехом, а также КИ, которые были прекращены по тем или иным причинам, на конец прошлого года в базе данных ClinicalTrials.Gov было зарегистрировано 135 975 КИ. На территории Российской Федерации в 2012 г. их число составило 2493, что немного меньше,

* Статья опубликована в журнале «Hi+Med. Высокие технологии в медицине». 2013. № 2 (16). С. 44–46.

Материал подготовлен по данным сайта ClinicalTrials.Gov (США), а также на основании учебной программы профессора кафедры педиатрии Медицинского университета в Колорадо (University of Colorado School of Medicine) Джорджа Айзенбарта (George S. Eisenbarth) и руководителя Диабетологического детского центра (Денвер, США) (Barbara Davis Center for Childhood Diabetes) Барбары Дэвис (Barbara Davis).



чем в Японии (2534). Лидируют США (65 248), в Европе проведено 36 419 КИ.

На долю сахарного диабета (СД) из общего количества (135 975) приходилось всего 9 тыс. испытаний (примерно 7%) – по 4 500 КИ в отношении лечения пациентов с СД 1 и 2 типа. С участием детей и подростков проведено КИ, касающихся СД 1 типа – 653, 2 типа – 586.

Актуальные вопросы профилактики и лечения СД 1 типа

Известно, что при этой патологии происходит аутоиммунное повреждение бета-клеток, в результате их количество, а также число других островковых клеток поджелудочной железы резко уменьшается. В результате формируется абсолютный дефицит инсулина. В соответствии с этими этапами патогенеза определяются мишени и цели проведения профилактики и лечения СД 1 типа: предупреждение аутоиммунной реакции, ее подавление, восстановление численности островковых клеток и нормализация секреции инсулина.

Большое значение имеют коррекция метаболических нарушений (не только гипергликемии, но и дислипидемии, а также нарушений обмена других веществ), профилактика и лечение поздних осложнений СД.

Согласно схеме иммунопатогенеза СД 1 типа (рис.), антигены нормальных или поврежденных бета-клеток представляются антиген-презентирующим клеткам. К ним, в частности, относятся дендритные клетки и др. Для представления антигенов, выходящих из бета-клеток, необходимы молекулы DR3, DR4, DQ8, которые мы обычно типлируем для того, чтобы оценивать предрасположенность к СД.

Антиген-презентирующая клетка процессирует в себе антиген и через особые рецепторы представляет его CD4+ Th0-лимфоцитам. Эта популяция активируется под влиянием ин-

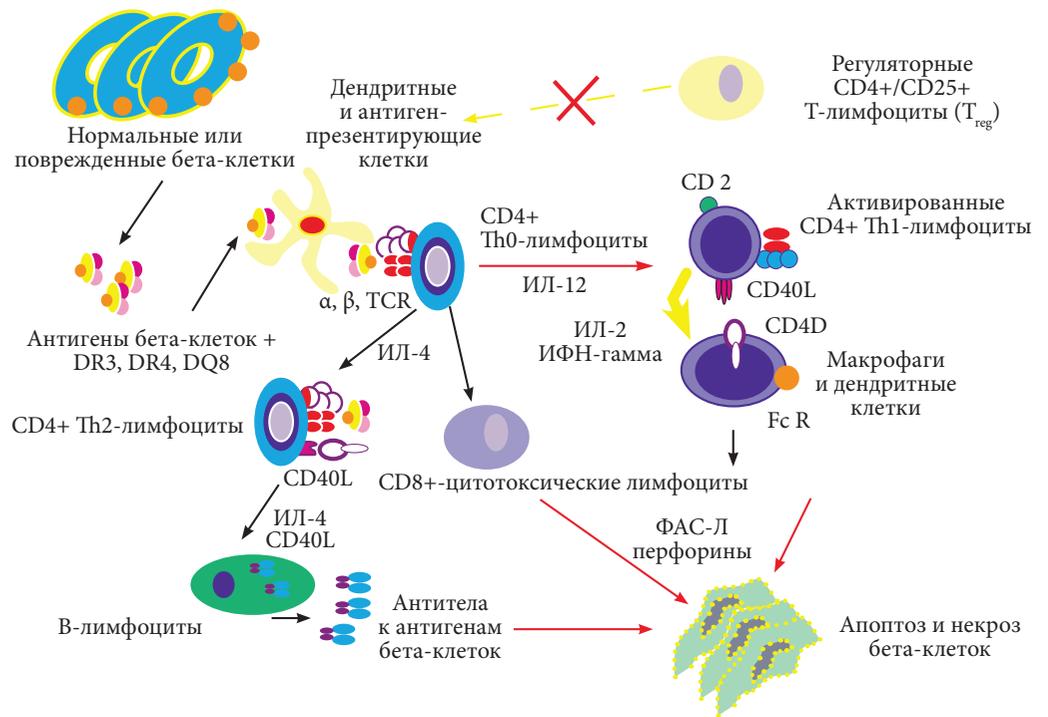


Рисунок. Иммунопатогенез СД 1 типа

терлейкина 12 (ИЛ-12) и превращается в активированные CD4+ Th1-лимфоциты. Другая часть Th0 под действием ИЛ-4+ превращается в CD4+ Th2-лимфоциты, которые в дальнейшем будут стимулировать и вырабатывать ИЛ-4 и поверхностный антиген CD40L и стимулировать пролиферацию плазматических клеток, вырабатывающих специфические антитела уже к антигенам клеток. Основная роль в развитии дальнейшей аутоиммунной реакции разрушения бета-клеток принадлежит CD4+ Th0-лимфоцитам и CD4+ Th1-лимфоцитам. Первые за счет выработки ИЛ-4 стимулируют CD8-цитотоксические лимфоциты, а вторые – образование макрофагов и дендритных клеток, у которых возникла потеря толерантности по отношению к антигену бета-клеток. В цитотоксических лимфоцитах вырабатываются ФАС-лиганды (ФАС-Л) и перфорины – ферменты, которые играют ключевую роль в апоптозе и некрозе бета-клеток. Интерлейкин (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО),

оксид азота (NO), простагландин (ПГЕ-2) имеют тоже большое значение в гибели бета-клеток.

На рисунке отражена лишь мизерная часть от общего числа молекул, участвующих в аутоиммунной реакции и разрушении бета-клеток при СД.

И все же усилия ученых (иммунологов, иммуногенетиков, клеточных биологов, фармакологов), изучающих эти сложные процессы, постепенно начинают приносить плоды.

Проведенные КИ

Перечислю несколько, на мой взгляд, самых интересных КИ, три из которых уже доказали свою эффективность, а один вариант я специально привожу как пример неэффективного испытания.

Пример 1

Использование перорального инсулина для индукции толерантности к антигенам бета-клеток (табл. 1). Пероральный инсулин как средство профилактики начали применять в 1994 г. Это было



первое и самое знаменитое в США исследование в области профилактики СД. Оно проводилось на сипсах больных с СД 1 типа и не дало никаких результатов. Частота заболеваемости не снизилась при лечении пероральным инсулином.

В середине 2000-х гг. при ретроспективном анализе данных этого исследования выяснилось, что пероральный инсулин в определенных подгруппах пациентов все же снижает заболеваемость. Речь идет о тех пациентах, у которых в самом начале доклинического периода были антитела к инсули-

ну, но не было других видов антител.

Исследователи, организовавшие и проводившие КИ в 1990-х гг., все-таки получили разрешение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (United States Food and Drug Administration, FDA) на проведение повторного КИ уже на несколько измененных контингентах людей. Субъектами этого исследования являются здоровые родственники больных СД 1 типа (лица без каких-либо метаболических нарушений, характерных для СД).

Таблица 1. Пероральный инсулин

Цель	Подавить аутоиммунную реакцию на ранней стадии, вызвать толерантность к основному антигену бета-клеток – инсулину
ЛС	Человеческий инсулин, пероральная форма
Идея и мишень	Представить инсулин регуляторным Т-лимфоцитам кишечных лимфоузлов
Субъекты	Здоровые родственники больных СД 1 типа, имеющие АТ к инсулину
Возраст	3–45 лет
Место проведения	США, Канада, Австралия, Финляндия, Италия и Великобритания
Длительность	5 лет
Ожидаемый эффект	Снижение заболеваемости в 1,5–2 раза
Стадия	Набор субъектов
Результат	Ожидается

Таблица 2. DiaPep277

Цель	Вызвать толерантность к антигену бета-клеток – белку теплового шока HSP60, подавить аутоиммунную реакцию
ЛС	Рекомбинантный фрагмент HSP60 p277, п/к форма
Идея и мишень	Представить p277 дендритным клеткам периферических лимфоузлов
Субъекты	Больные СД 1 типа; больше 6 мес.
Возраст	18–66 лет
Место проведения	США, Канада, Австралия, 15 стран Европы, в том числе РФ
Длительность	5 лет
Ожидаемый эффект	Снижение потребности в инсулине, предупреждение осложнений
Стадия	
Результат	Усиление секреции С-пептида у взрослых

Эти люди имеют антитела к инсулину, но не имеют других видов антител. Их возраст составлял от 3 до 45 лет. В исследовании участвуют США, Канада, Австралия, Финляндия, Италия и Великобритания. Другие страны в исследование не принимаются. Ожидаемый эффект – снижение заболеваемости в 1,5–2 раза.

Пример 2

Это целая группа – 6 клинических многоцентровых испытаний, в которых исследуется синтетический белок теплового шока, точнее, его фрагмент DiaPep277 (табл. 2).

Что собой представляет белок теплового шока? Это антиген бета-клеток, который начинает на них экспрессироваться в условиях физиологического стресса (например, окислительный стресс при длительной перегрузке высокоуглеводной пищей у экспериментальных животных). Идея исследователей заключается в том, что если этот антиген будет вводиться путем подкожных инъекций к дендритным клеткам периферических лимфоузлов, то можно попытаться индуцировать толерантность к этому антигену и таким образом блокировать в самом зародыше аутоиммунную реакцию при стрессовом повреждении бета-клеток. В пилотных испытаниях уже было показано, что DiaPep277 усиливает секрецию С-пептида у взрослых с впервые выявленным СД при длительности заболевания не более 6 месяцев. Эти результаты были встречены с большим интересом. В исследовании включились 25 стран, в том числе Россия. В Москве они проводились в 4 исследовательских центрах: Эндокринологическом научном центре (проф. О.М. Смирнова), на кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последилового образования (проф. А.С. Аметов) и еще в 2 больших клиниках, причем только у взрослых. Официальные критерии включения – возраст



от 18 до 66 лет, но в России в это исследование отбираются лица старше 22 лет.

Пример 3

КИ нацелено на подавление аутоиммунной реакции, но по другому принципу. В качестве лекарственного средства используется рекомбинантный фактор роста гранулоцитов (табл. 3). Идея такова: если мы будем вводить фактор роста гранулоцитов, он будет стимулировать размножение и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в определенных направлениях, за счет этого удастся сбалансировать число регуляторных и аутореактивных Т-лимфоцитов. Если вернуться к схеме иммунопатогенеза СД 1 типа, то нужно отметить, что регуляторные Т-лимфоциты с фенотипом CD4+ и CD25+ играют очень важную роль в блокировании распознавания антиген-презентирующими клетками бета-клеточных антигенов. При срыве толерантности к антигенам бета-клеток этот блок перестает действовать.

Препарат пэгфилграстим действительно приводит к увеличению относительного числа регуляторных Т-лимфоцитов и подавлению многих аутоиммунных процессов. Например, он эффективен при аутоиммунном ревматоидном артрите, системной красной волчанке, у некоторых пациентов с бронхиальной астмой. Именно на этом основании его пытаются использовать для подавления аутоиммунной реакции при СД 1 типа.

Пример 4

Провальное КИ (табл. 4). В Университете Флориды (Гейнсвилл, США) один научный сотрудник предложил использовать стволовые клетки (аутологичная пуповинная кровь) для того чтобы: 1) нормализовать отношения регуляторных и цитотоксических Т-лимфоцитов и 2) добиться трансдифференцировки введенных аутологичных стволовых клеток в бета-клетки. В этом ис-

Таблица 3. Неуласта (Neulasta)

Цель	Подавить аутоиммунную реакцию
ЛС	Рекомбинантный фактор роста гранулоцитов (пэгфилграстим)
Идея и мишень	Увеличить число регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшить число аутореактивных лимфоцитов
Субъекты	Больные СД 1 типа; больше 6 мес.
Возраст	12–45 лет
Место проведения	США
Длительность	2 года
Ожидаемый эффект	Снижение потребности в инсулине, предупреждение осложнений
Стадия	
Результат	Ожидается

Таблица 4. Аутологичная пуповинная кровь

Цель	Подавить аутоиммунную реакцию, повысить численность бета-клеток
ЛС	Аутологичная пуповинная кровь новорожденного
Идея и мишень	Нормализовать отношение регуляторных и аутореактивных Т-лимфоцитов, добиться трансдифференцировки стволовых клеток крови в бета-клетки
Субъекты	Больные СД 1 типа
Возраст	Старше 1 года
Место проведения	США
Длительность	3 года
Ожидаемый эффект	Снижение потребности в инсулине
Стадия	Завершено
Результат	Отрицательный

следовании участвовали дети (начиная от 1 года) с впервые выявленным СД 1 типа. Ожидался эффект снижения потребности в инсулине, но он не был достигнут. Более того, потребность в инсулине даже повысилась, а секреция С-пептида – снизилась. Примерно в 30% случаев результаты КИ оказываются не только не эффективными, но и приводят к ухудшению ситуации.

Каковы перспективы?

Родители пациентов – детей с первые выявленным СД 1 типа часто спрашивают: «Неужели нужна только инсулинотерапия?»

На протяжении 10 лет я им говорю: «В самое ближайшее время появятся принципиально новые средства лечения СД 1 типа, которые будут подавлять аутоиммунную реакцию и, вероятно, вы когда-нибудь сможете избавиться от инсулинотерапии». 10 лет назад я в это свято верил, 5 лет назад у меня возникли в этом сомнения. А сейчас я абсолютно уверен в том, что через 4–5 лет на рынке появится альтернатива инсулину – достаточно специфичные иммуносупрессоры, направленные на подавление аутоиммунной реакции при СД 1 типа. ❁



¹ ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»

² ФГБОУ ВПО
«Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова»

³ ГБОУ ВПО «Санкт-
Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. И.П. Павлова»

⁴ ГБОУ ВПО
«Новосибирский
государственный
медицинский
университет»

⁵ ГБОУ ВПО
«Ростовский
государственный
медицинский
университет»

⁶ ГБОУ ВПО
«Башкирский
государственный
медицинский
университет»

⁷ ГБОУ ВПО
«Уральская
государственная
медицинская
академия»

Первое пилотное эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации

Д. м. н., проф. Д.Ю. ПУШКАРЬ¹, д. м. н., проф. А.А. КАМАЛОВ²,
д. м. н., проф. С.Х. АЛЬ-ШУКРИ³, д. м. н., проф. А.А. ЕРКОВИЧ⁴,
д. м. н., проф. М.И. КОГАН⁵, д. м. н., проф. В.Н. ПАВЛОВ⁶,
д. м. н., проф. В.Н. ЖУРАВЛЕВ⁷, к. м. н. А.Н. БЕРНИКОВ¹

С целью изучения распространенности эректильной дисфункции (ЭД) и других нарушений сексуальной функции мужчин в Российской Федерации проведено анонимное анкетирование 1400 мужчин. В исследовании приняли участие 7 центров, расположенных в наиболее густонаселенных регионах страны. Анализу были подвергнуты 1225 анкет. Установлено, что симптомы ЭД присутствовали у 1101 (89,9%) респондента. Возрастные симптомы (по опроснику AMS) были выявлены у 554 (45,2%) больных, причем большинство из них были в возрасте 45–59 лет. Показана важность активного выявления ЭД у мужчин, так как она может быть одним из проявлений более серьезных заболеваний.

Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) – постоянная или временная (не менее 3 месяцев) неспособность достигнуть или сохранить эрекцию, достаточную для проведения успешного полового акта. Хотя данный термин используется как эквивалент импотенции,

термин «эректильная дисфункция» более корректен, поскольку он указывает только на неспособность достигать и поддерживать эрекцию и не затрагивает личностные особенности мужчины [1]. Термин «эректильная дисфункция» применим к широкому спектру состояний различной

степени выраженности: от частичной недостаточности эрекции перед эякуляцией до полной ее утраты. По различным оценкам, примерно 30 млн мужчин в США и 90 млн во всем мире страдают ЭД различной степени тяжести [2].

Риск развития ЭД повышается с возрастом, но не за счет процесса естественного старения, а вследствие возникновения серьезных сопутствующих заболеваний, в частности артериальной гипертензии, заболеваний сердца и сахарного диабета. Хотя ЭД является распространенным нарушением, поражающим мужчин пожилого возраста, зачастую она не поддается правильной диагностике и лечению. Основной причиной недостаточной диагностики ЭД является то, что пациенты часто сами замалчивают эту проблему из-за стеснения, а у врачей часто



нет времени на дополнительные вопросы к пациенту, если он пришел на прием с другими жалобами, отличными от жалоб на ЭД. Кроме того, так как ЭД связана с состоянием здоровья пациента в целом, считается, что ее выявление может приводить и к обнаружению ряда угрожающих жизни заболеваний, которые в противном случае могли остаться недиагностированными [3]. В результате изучения половой функции, дисфункции и методов лечения признано важной задачей научной и клинической медицины.

ЭД вследствие эндотелиальной дисфункции – это генерализованный процесс, возникающий на фоне оксидативного стресса, нарушения метаболизма оксида азота, процессов окислительно-восстановительного фосфорилирования стенки сосудов, в частности эндотелия. Проявлением эндотелиальной дисфункции могут быть нарушения нормального кровотока в малом тазу, а также в системе коронарного кровообращения, как системное поражение эндотелия. Первые симптомы нарушения кровообращения могут проявить себя в виде эректильной дисфункции, когда пациент еще не отмечает ангинозных приступов или других признаков системной ишемической болезни. ЭД является проявлением нарушения функции эндотелия без промежуточных стадий, в то время как атеросклероз коронарных артерий может развиваться длительное время бессимптомно, не манифестируя ишемическую болезнь сердца (ИБС) и острый коронарный синдром. Таким образом, ЭД как проявление эндотелиальной дисфункции может быть предиктором более опасных сосудистых заболеваний, а значит, может быть использована в качестве скрининга при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин старше 40 лет.

Другие методы скрининга ИБС на ранних стадиях, такие как анализ содержания липидов крови, перфузии миокарда, толерант-

ности к физической нагрузке, сократимости миокарда и др., являются более дорогостоящими, инвазивными, а значит, кардиологическая настороженность в отношении мужчин с ЭД может потенциально снизить затраты на диагностику, лечение с использованием высокотехнологичных методов.

Широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, рост частоты ЭД, социальный и психологический дискомфорт человека в современном мире обозначили эту «взаимно потенцирующую триаду» (англ. mutually reinforcing triad) главной проблемой здоровья мужчин в XXI веке [4].

Учитывая распространенность ЭД в современном мире и отсутствие масштабных исследований в Российской Федерации, мы решили впервые провести исследование, целью которого было оценить распространенность ЭД среди мужского населения Российской Федерации.

При подготовке к исследованию мы исходили из следующих основных положений:

- ✓ В настоящий момент большинство урологов диагностируют ЭД только в случае жалоб со стороны пациента. Не все урологи знают и активно используют препараты первой линии лечения ЭД, в результате более 50% пациентов с ЭД, посещающие урологов, остаются нелечеными или получают неэффективную терапию.
- ✓ ЭД известна как ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других серьезных болезней. Для точной и своевременной диагностики ЭД необходимо использование специальных опросников, а также выполнение ряда лабораторных и дополнительных методов исследования (например, анализ крови на уровень тестостерона, пролактин, фармакопроба с вазоактивными препаратами и др.).
- ✓ В качестве скрининга ЭД можно использовать специализи-

рованный опросник МИЭФ (Международный индекс эректильной функции).

- ✓ Выявление и лечение ЭД и сопутствующих заболеваний на ранней стадии могут предотвратить их прогрессирование и развитие осложнений. В результате будут сохранены здоровье и работоспособность пациентов, сэкономлены бюджетные средства на операции и последующее лечение инвазивно.

Учитывая многочисленные работы, указывающие на влияние инфравезикальной обструкции, обусловленной аденомой простаты, на эректильную функцию, в данное исследование также включен опросник, позволяющий выявить нарушения мочеиспускания.

Материалы и методы

Целевая когорта исследования – мужчины в возрасте 20–75 лет, обращающиеся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные медицинские учреждения к любым специалистам, независимо от нозологии; любые мужчины указанного возраста вне стен лечебно-профилактических учреждений, не имеющие в анамнезе урологических заболеваний.

Методика исследования представляла собой анонимное анкетирование. Ограничений по времени заполнения анкет не было. Анкета состояла из следующих блоков:

- демографические данные – год рождения, рост, масса тела, расовая принадлежность;
- анамнез сексуальной жизни – начало сексуальной активности, начало регулярной половой жизни, частота половых контактов, окончание сексуальной жизни (причины);
- опросник заболеваний и вредных привычек, являющихся факторами риска развития ЭД;
- опросник МИЭФ (IIEF) – Международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function);



- опросник возрастных симптомов мужчины (AMS – Aging Male Screening);
- международная шкала суммарной оценки заболеваний простаты (IPSS – International Prostate Symptom Score).

Специалист, проводящий анонимное анкетирование, был обязан проверить правильность

заполнения опросников и, при необходимости, уточнить пропущенные вопросы либо оставить более правильный ответ при наличии двух ответов при одном возможном. Затем все заполненные опросники, после исключения из обработки неправильно заполненных, были подвергнуты статистической обработке.

Результаты и обсуждение

Всего за время исследования было роздано 1400 анкет. Для статистической обработки были признаны пригодными 1225 правильно заполненных анкет, из них 199 – из Приволжского федерального округа, 201 – из Северо-Западного федерального округа, 200 – из Сибирского федерального округа, 88 – из Уральского федерального округа, 338 – из Центрального федерального региона, 199 – из Южного региона.

При анализе опросника МИЭФ-5 было выявлено, что лишь у 10,1% опрошенных мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то время как легкая степень ЭД отмечена у 71,3%, средняя – у 6,6% и тяжелая – у 12% респондентов. Таким образом, из 1225 опрошенных мужчин симптомы ЭД присутствовали у 1101 (89,9%) респондента.

49,7% мужчин, отметивших у себя симптомы ЭД, были в возрасте 20–45 лет, 32% – 45–59 лет, 18,3% – 60–75 лет.

При анализе заполненных анкет обращает на себя внимание большое количество мужчин с избыточной массой тела (48%), что уже само по себе является фактором риска развития ЭД.

115 из 1225 мужчин ответили, что прекратили половую жизнь, причем 69,6% из них причиной прекращения назвали ЭД, а 26,1% – отказ партнерши.

На рисунках 1, 2 представлены данные о распространенности вредных привычек и сопутствующих заболеваний у мужчин, отмечающих у себя симптомы ЭД.

Помимо оценки баллов домена эректильной составляющей (МИЭФ-5) оценивались и другие нарушения сексуальной жизни мужчин. Так, снижение удовлетворенности половым актом отметили 15,1% респондентов, нарушения оргазма – 15%, снижение сексуального влечения – 15,8%, снижение общей удовлетворенности от половой жизни – 17,6%. Возрастные симптомы (по опроснику AMS) были выявлены у 554 (45,2%) мужчин, из них у 26,4% они были слабо выражены, у 13,6% – умеренно, у 5,2% опрошенных симптомы оценивались как тяжелые. Обращает на себя внимание, что большинство мужчин, отметивших у себя возрастные симптомы, были среднего возраста (45–59 лет) – 41,2%, что свидетельствует об общем неблагоприятном фоне, который может служить основой развития различных недугов. Доля мужчин в возрастных группах 20–44 и 60–75 лет составила 28,3 и 30,5% соответственно. На рисунке 3 представлена частота сопутствующих заболеваний и вредных привычек у 554 мужчин, отметивших у себя возрастные симптомы той или иной степени выраженности.

При анализе данных по распространенности ЭД в различных регионах Российской Федерации отмечено, что количество респондентов, отметивших у себя



Рис. 1. Распространенность (%) вредных привычек и сопутствующих заболеваний у мужчин, отмечающих у себя симптомы ЭД

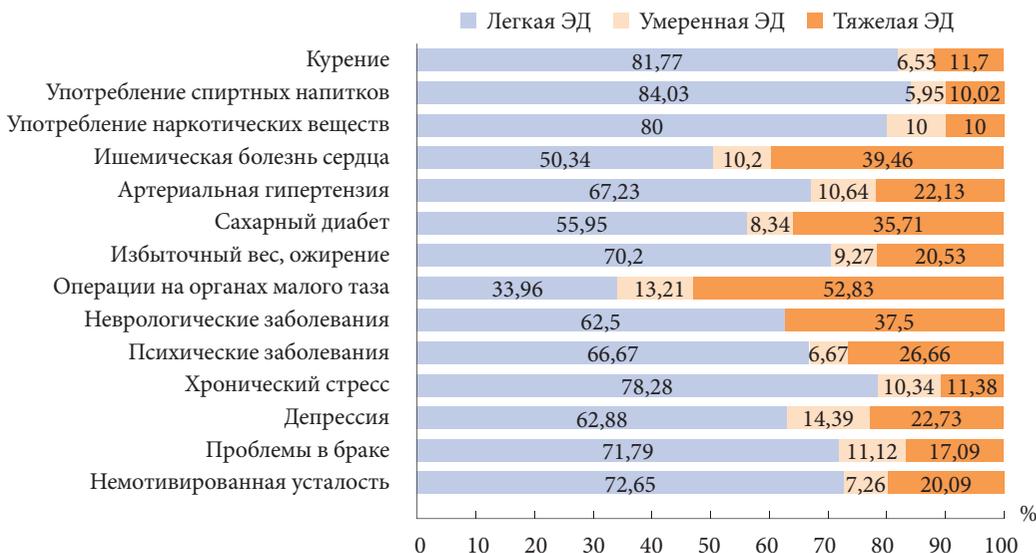


Рис. 2. Распространенность (%) сопутствующих заболеваний и вредных привычек в зависимости от степени тяжести ЭД



симптомы ЭД, примерно одинаково и колеблется в пределах от 85,92% в Поволжье до 95,48% в Южном федеральном округе (рис. 4). Однако распределение пациентов по тяжести ЭД в различных регионах неодинаково. Так, в Уральском регионе меньшее количество больных легкой формой ЭД (47,73%) по сравнению с другими центрами, где легкая форма ЭД выявлена в пределах от 70,35 до 85,5%, в то время как тяжелые формы ЭД представлены в Уральском округе наибольшим значением (23,86%) среди других регионов (от 6,5 до 12%). Эта информация требует дальнейшего тщательного изучения возможных причин более частой встречаемости тяжелых форм ЭД на Урале.

В рамках исследования всем мужчинам было предложено заполнить опросник IPSS.

Все 1225 мужчин заполнили указанный опросник, при анализе результатов были получены следующие показатели: отсутствие симптоматики было отмечено всего лишь у 37,4%, легкая степень нарушения мочеиспускания – у 33,8%, средняя степень – у 21,6% и тяжелая симптоматика – у 7,3%. Следует заметить, что указанные данные получены у мужчин, которые не обращались к урологу с жалобами на нарушение мочеиспускания.

При перекрестном анализе результатов 767 респондентов, отметивших у себя нарушения мочеиспускания, с данными их анкет, касающихся их эректильной функции, были отмечены корреляции, представленные на диаграмме 5, на которой видно, что корреляция между тяжестью ЭД и наличием симптомов со стороны нижних мочевых путей отсутствует. Однако данное утверждение требует дальнейшего детального изучения.

Согласно результатам Массачусетского исследования [5], в США ЭД отмечают 52% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. В нашем исследовании количество респондентов, отметивших у себя те или иные симптомы, характерные для

этого заболевания, было гораздо выше и составило 89,9%, что может быть связано с большей распространенностью в нашей стране ИБС, артериальной гипертензии, по поводу которых больные не обращаются за медицинской помощью. Кроме того, число курильщиков в РФ неуклонно растет [4], в то время как в западных странах, напротив, снижается. Контроль за этими состояниями, которые являются главными факторами риска развития ЭД, является основой ее профилактики.

В настоящей работе представлены лишь предварительные данные, которые еще предстоит осмыслить. В ближайшее время мы планируем представить результаты анализа по различным возрастным группам. Полученные в этом пилотном проекте данные могут послужить основой для проведения более масштабных исследований с оценкой более широкого спектра параметров (холестерин, тестостерон и пр.).

Заключение

Впервые проведенное исследование подобного масштаба позволило получить статистические данные о распространенности ЭД и других нарушений, связанных с сексуальной жизнью, среди российских мужчин.

Установленные факты позволяют сделать вывод о том, что ЭД и другие нарушения сексуальной сферы представляют драматически серьезную проблему. К большому сожалению, эта ситуация замалчивается, некоторые мужчины считают, что они не больны, а у них всего лишь возрастные изменения. Часто урологи не спрашивают пациентов о сексуальной жизни, если причиной обращения не послужила сама ЭД. Проведенное исследование призвано заострить наше внимание на проблеме ЭД. А для специалистов это должно стать побудительным мотивом к более активному выявлению сексуальных нарушений и обеспечению мужчинам достойного качества жизни.



Рис. 3. Распространенность (%) сопутствующих заболеваний и вредных привычек среди мужчин, отметивших у себя возрастные симптомы

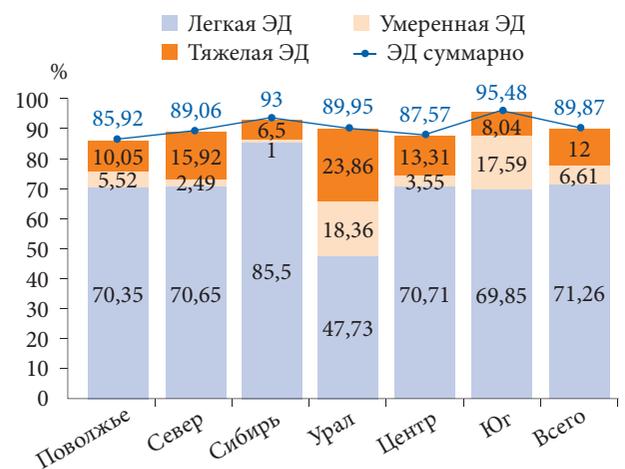


Рис. 4. Распределение (%) по регионам больных ЭД в зависимости от степени ее выраженности

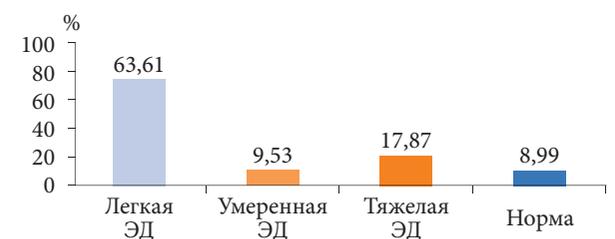


Рис. 5. Частота выявления нарушений мочеиспускания (%) в зависимости от выраженности ЭД

Хотелось бы еще раз поблагодарить всех участников исследовательской группы, интенсивная и кропотливая работа которых сделала возможным выполнение исследования такого масштаба. ☺

Литература
→ С. 61



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»,
кафедра терапии,
клинической
фармакологии
и скорой медицинской
помощи

Оценка безопасности и эффективности Небидо у мужчин с гипогонадизмом: зарубежный и отечественный опыт

Д. м. н., проф. А.Л. ВЕРТКИН, д. м. н., проф. Л.Ю. МОРГУНОВ

Проведен сравнительный анализ результатов двух независимых исследований применения тестостерона ундеканоата (препарата Небидо) у пациентов с гипогонадизмом – международного многоцентрового пострегистрационного исследования IPASS (участвовало 155 центров в 23 странах Европы (в том числе России), Азии, Латинской Америки и Австралии, n = 1493) и собственного исследования авторов (проведено в стационарах и амбулаторных учреждениях Москвы, n = 140). Показано, что при применении Небидо в режиме монотерапии по поводу эректильной дисфункции отмечена высокая терапевтическая эффективность препарата, что выразилось в положительной динамике как объективных (уровень свободного тестостерона крови), так и субъективных показателей (симптомы андрогенного дефицита по шкале Лайкерта, AMS, МИЭФ-5).

На фоне терапии Небидо отмечено снижение массы тела у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, уменьшение окружности талии, улучшение показателей липидного спектра крови (снижение уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП). У пациентов московского исследования (исходно имели метаболические нарушения) отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина. Ни в одном случае на фоне терапии Небидо не было зарегистрировано развития рака предстательной железы.

генными андрогенами. В настоящее время синтезированы новые высокоэффективные и безопасные препараты тестостерона для проведения андрогензаместительной терапии у мужчин. Среди них заслуживает внимания препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества – тестостерона ундеканоат (Небидо, компания BayerHealthCare Pharmaceuticals, Германия). Поскольку после инъекции Небидо уровень тестостерона в течение 12 недель поддерживается в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений, такой режим терапии имеет значительное преимущество перед другими схемами лечения, предусматривающими в среднем 22 инъекции в год. Важными преимуществами для пациента являются быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, которая позволяет не зависеть от необходимости частого обращения к врачу.

Известно, что тестостерона ундеканоат, нормализуя уровень андрогенов, оказывает целый

С возрастом репродуктивная система мужчины претерпевает изменения, характеризующиеся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови и сопровождающиеся симптомами гипогонадизма [1]. Патогенетическим лечением, направленным на восстановление нормального уровня тестостерона, является проведение заместительной терапии экзо-



ряд позитивных воздействий на различные органы и системы: уровень артериального давления (АД), массу тела и его строение, показатели жирового и углеводного обмена, эректильную функцию. Так, например, исследование J. Svartberg и соавт., посвященное изучению взаимосвязи дефицита эндогенного тестостерона, артериальной гипертонии и массы миокарда левого желудочка, продемонстрировало статистически значимую обратную взаимосвязь уровня тестостерона, АД и массы левого желудочка [2], а применение тестостерона ундеканоата в комплексной терапии артериальной гипертонии позволило не только достоверно снизить цифры систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), но и уменьшить дозу применявшихся ранее гипотензивных препаратов [3].

Как показано в ходе нескольких исследований, заместительная терапия препаратами тестостерона улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии натощак и общего холестерина, а также уменьшает окружность талии [4]. Это подтверждается и результатами рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором приняли участие 50 мужчин с гипогонадизмом. Через 24 месяца у всех пациентов статистически достоверно снизились индекс инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – математическая гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину), масса висцерального жира, объем талии, улучшились показатели маркеров атеросклероза, снизился уровень гликемии [5].

Однако не все исследователи отмечают одинаковое воздействие терапии препаратами тестостерона на уровень липидов. Так, К.Т. Khaw и соавт. зарегистрировали рост уровня холестерина при терапии препаратами тестостерона [6], М.Н. Emmelot-Vonk и соавт.

не выявили достоверного снижения уровня триглицеридов [7]. Представляют интерес данные открытого рандомизированного проспективного клинического исследования у 40 мужчин с гипогонадизмом, получавших 1000 мг тестостерона ундеканоата каждые 6–9 недель в течение 30 недель по сравнению с инъекциями тестостерона энантата 250 мг каждые 3 недели. Впоследствии исследование пролонгировалось еще на 114 недель. Его результаты не продемонстрировали изменений массы тела, но соотношение «окружность талии / окружность бедер» снизилось после проведенной терапии. Это свидетельствует о перераспределении жировой массы тела в пользу мышечной. Уровни холестерина сыворотки крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) статистически значимо снизились в течение первых 30 недель. Уровни гемоглобина и гематокрита значительно увеличились за первые 30 недель в обеих группах, при этом показатели не превысили верхнюю границу нормы, затем наблюдался стабильный уровень гематокрита и гемоглобина. В обеих группах уровень простатспецифического антигена (ПСА) также несколько возрос после 30 недель терапии, но в дальнейшем колебался в пределах нормальных значений. Последующее применение Небидо в течение более 114 недель показало отличные характеристики его эффективности и безопасности [8].

Возможности применения заместительной гормональной терапии у пациентов с андрогенным дефицитом и эректильной дисфункцией (ЭД) на практике ограничиваются под влиянием мнения о потенциальном развитии рака предстательной железы на фоне лечения препаратами тестостерона, особенно у пожилых мужчин. Хотя факт негативного влияния андрогенов при уже имеющемся раке предстательной железы известен и не подлежит сомнению, доказательств отрицательного воздействия андрогенов на воз-

никновение злокачественных новообразований предстательной железы не получено. Так, результаты ретроспективного исследования у 460 мужчин с раком предстательной железы подтвердили, что уровни тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, не влияют на развитие рака предстательной железы [9].

Интересным представляется исследование, выполненное в США, в котором в течение 10 лет приняли участие 34 989 пациентов, получавших статины и имевших низкий уровень холестерина. По сравнению с контрольной группой пациенты с низким уровнем холестерина имели вдвое меньший риск развития рака предстательной железы и втрое меньший риск его метастазирования [10].

Заслуживает внимания наблюдение за 25 мужчинами, которые получали парентерально тестостерона ундеканоат 1000 мг каждые 12 недель в течение, по крайней мере, четырех лет. Это исследование было продолжением 30-недельного исследования, в котором эффекты тестостерона ундеканоата сравнивались с парентеральным введением тестостерона энантата. Концентрации тестостерона в плазме крови составили 11,9–15,9 нмоль/л (N (референсные значения) 10,0–30,0), уровни эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды, оставались стабильными. Уровни общего холестерина, ТГ не изменились, но уровень ЛПНП снизился, а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) первоначально уменьшился (в течение первых 30 недель), а через 3 года существенно возрос. Уровень лептина, минеральная плотность костной ткани, АД, функции печени, уровни гемоглобина и гематокрита оставались стабильными, не выходя за верхнюю границу нормы. За первые 12 месяцев исследования было отмечено увеличение объема предстательной железы с $19,7 \pm 8,8$ до $22,0 \pm 8,4$ мл ($p < 0,05$), но дальнейшего роста не наблюдалось. Несколько увеличился уровень ПСА – с $0,67 \pm 0,38$



до $0,75 \pm 0,35$ мкг/дл ($p < 0,05$) – без какой-либо динамики после 12 месяцев терапии. Таким образом, авторы пришли к заключению о том, что использование тестостерона ундеcanoата – эффективный и безопасный метод лечения гипогонадизма у мужчин [11].

С целью изучения фармакокинетики и безопасности тестостерона ундеcanoата в 2007 г. в США было выполнено 24-недельное открытое, многоцентровое скрининговое исследование 130 мужчин, имеющих дефицит андрогенов. Безопасность оценивалась по биохимическим маркерам и побочным эффектам. К 24-й неделе средние значения гематокрита и гемоглобина увеличились по сравнению с исходными показателями. Средний уровень ПСА также возрос по сравнению с исходным, однако случаев рака предстательной железы и гинекомастии не наблюдалось в течение всего исследования [12].

В данной статье мы сопоставили результаты двух независимых исследований – международного многоцентрового пострегистрационного мониторингового исследования IPASS (International, Multi-center Post Authorization Surveillance Study on the Use of Nebido® to Assess Tolerability and Treatment Outcomes in Daily Clinical Practice), проведенного в 155 центрах 23 стран Европы (включая Россию), Азии, Латинской Америки и Австралии [13], и собственного исследования, проведенного в стационарах и амбулаторных учреждениях г. Москвы [14].

Материалы и методы исследования IPASS и собственного исследования эффективности и безопасности Небидо у пациентов с гипогонадизмом

Конечными точками исследования IPASS явилась оценка эректильной функции, либидо, уровня жизненной силы/активности, настроения и способности к концентрации внимания. В исследование было включено 1493 пациента в возрасте $49,2 \pm 13,9$ года, получав-

ших инъекции Небидо в течение 9–12 месяцев.

Исследование, проведенное в Москве на базе ряда стационаров и поликлиник, включало 721 мужчину в возрасте $51,5 \pm 11,9$ года, у которых был выявлен андрогенный дефицит на фоне соматических заболеваний. Целью этого исследования, помимо оценки эффективности и безопасности лечения Небидо у 140 пациентов в течение 52 недель [15], было изучение распространенности андрогенного дефицита и особенностей течения гипогонадизма у пациентов с соматическими заболеваниями [16].

Диагноз гипогонадизма в обоих исследованиях устанавливался на основании международных стандартов, требующих наличия симптомов андрогенного дефицита и низкого уровня общего тестостерона в сыворотке. Оценка симптомов андрогенного дефицита проводилась с помощью перечней и пятибалльных шкал Лайкерта, а также шкалы старения мужчин AMS (Aging Males Symptoms) и Международного индекса эректильной функции-5 (МИЭФ-5).

Оценка исходов лечения в исследованиях проводилась по следующим критериям:

- ✓ Изменение исходных лабораторных показателей в конце периода наблюдения.
- ✓ Изменение исходной субъективной оценки пациента до конца периода наблюдения.
- ✓ Изменение исходной тяжести симптомов или нарушений, связанных с низким уровнем тестостерона в конце периода наблюдения.
- ✓ Оценка параметров безопасности (особенно со стороны предстательной железы и гематокрита) (уровень гематокрита в нашей работе не исследовался).
- ✓ Оценка результатов лечения, по мнению пациентов, в конце периода наблюдения.

В исследование IPASS включались пациенты, страдающие первичным, вторичным или поздним гипогонадизмом, нуждающиеся

в терапии тестостероном, а также мужчины, ранее получавшие другие формы андрогензаместительной терапии. Уровень свободной фракции тестостерона соответствовал диапазону 314 ± 214 пмоль/л. В наше исследование включались мужчины только с приобретенным гипогонадизмом. Уровень свободной фракции тестостерона составил $137,9; 95,0 - 181,0$ (медиана (Me); 25–75%) пмоль/л.

В исследовании IPASS средний вес исследуемых составил $86,8 \pm 17,6$ кг, окружность талии – $99,5 \pm 15,25$ см. Предшествующую терапию андрогенами получал 641 человек, из которых 37,4% – инъекции тестостерона, 44,9% – гели тестостерона и 17,5% – капсулы. Средний уровень общего тестостерона до лечения составлял $9,6 \pm 7,5$ нмоль/л. У пациентов имелись сопутствующие заболевания: сахарный диабет – у 14%, артериальная гипертония – у 26,1%, дислипидемия – у 22,2%, ЭД – у 64,7%. Наши пациенты имели следующие исходные характеристики: окружность талии – $116,1 \pm 14,6$ см, масса тела – $109,2 \pm 22,6$ кг. Предшествующая терапия андрогенами не проводилась. Средний уровень свободного тестостерона до лечения составлял $142,4 \pm 15,3$ пмоль/л. Из сопутствующих заболеваний отмечались сахарный диабет 2 типа – у 14,2%, сахарный диабет 1 типа – у 2,9%, артериальная гипертония – у 16,9%, дислипидемия – у 27,4%, ЭД – у 78,4%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 18,6%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 7,1% исследуемых. Сочетание заболеваний (2 и более различных нозологических форм) отмечалось у 59,6% пациентов. Критериями исключения в обоих исследованиях были андрогензависимый рак предстательной железы или рак молочной железы у мужчин, активные опухоли печени или наличие их в анамнезе, гиперчувствительность к тестостерону, а также желаемое отцовство. Критериями исключения в нашей работе (дополнительно к вышепе-

Эндокринология



речисленным) были заболевания, приводящие к снижению секреции тестостерона (гиперпролактинемия, гипотиреоз), выраженные нарушения функции почек и печени. Во время каждого из визитов в исследовании IPASS оценивались такие симптомы гипогонадизма, как приливы, избыточное потоотделение, нарушения сна и снижение физической силы. В конце каждого периода наблюдения пациент давал субъективную оценку удовлетворенности лечением, его общей переносимости и эффективности лечения в сравнении с ранее использовавшейся формой андрогенной терапии.

Частота досрочного выбывания из исследования IPASS составляла 17,5%, причем менее четверти пациентов выбывало по причине дискомфорта в месте инъекции, а большинство – по другим причинам, не связанным с нежелательными лекарственными реакциями. Различные нежелательные лекарственные реакции (все с частотой не более 4) явились причиной выбывания из исследования 31 мужчины (в основном дискомфорт в месте инъекции). В нашем исследовании досрочно выбывших не было, что связано с относительно небольшой выборкой по сравнению с исследованием IPASS.

Результаты исследований

В исследовании IPASS наблюдалось значимое улучшение общих уровней сексуального влечения / либидо: доля пациентов с очень низким / низким уровнем снизилась с 64% до 10% после 5 инъекций. Число пациентов с высоким / очень высоким уровнем либидо возросло с 10% до 61% после 5 инъекций (общий критерий χ^2 : $p < 0,0001$). Было отмечено благоприятное действие в отношении приливов: они отсутствовали у 49,8% мужчин на момент исходной оценки и у 79,1% мужчин на момент 5-й инъекции. Жалобы на избыточное потоотделение снижались аналогичным образом. Наблюдалось улучшение качества сна: доля пациентов с хорошим качеством сна увеличивалась с исходных 56%

до 88% после 5 инъекций (общий критерий χ^2 : $p < 0,0001$).

Коррекция андрогенного дефицита в нашем исследовании с применением Небидо проводилась 50 пациентам с метаболическим синдромом. Из них 29 человек имели только артериальную гипертензию, 2 – ИБС, 4 – комбинацию артериальной гипертензии и ИБС, 6 – сочетание сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии, 1 – сахарный диабет, артериальную гипертензию и ИБС, 8 пациентов – сочетание ХОБЛ и артериальной гипертензии. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $34,4 \pm 6,2$ кг/м². На фоне терапии тестостероном мы отметили у всех больных положительную динамику тяжести клинической симптоматики андрогенного дефицита. Так, через 52 недели терапии средний балл по анкете AMS составил $30,0 \pm 9,4$ против $41,2 \pm 10,9$ до начала терапии ($p = 0,0002$). Оценка лабораторных показателей андрогенного дефицита на фоне терапии тестостерона ундеканоатом также продемонстрировала положительную динамику по уровню свободного тестостерона крови и составила 634 ± 302 пмоль/л в исследовании IPASS, а в нашем – 290,3; 186,0–364,0 пмоль/л (Ме; 25–75%).

На момент исходной оценки 65% пациентов исследования IPASS имели жалобы на ЭД. Этот показатель упал до 19% после 5-й инъекции тестостерона ундеканоата (общий критерий χ^2 : $p < 0,0001$). Примерно 56% пациентов с ЭД любой степени, не получавших сопутствующей терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), отмечали снижение тяжести ЭД после лечения тестостерона ундеканоатом.

Во время периода наблюдения 15–16% пациентов получали сопутствующее лечение ингибиторами ФДЭ-5, а на фоне лечения тестостерона ундеканоатом отмечалось улучшение ответа на ингибиторы ФДЭ-5 с 35% до 57% после 5 инъекций (общий критерий χ^2 : $p < 0,0001$). Доля пациентов с низким ответом на ингибиторы

ФДЭ-5 или отсутствием ответа снизилась с 25,2% до 12,2% после 5 инъекций. Доля пациентов со значимым ответом на ингибиторы ФДЭ-5 увеличилась с 35,1% до 56,6% на момент 5-й инъекции. Оценка выраженности ЭД проводилась исходно и через 52 недели от начала терапии. В нашем исследовании ЭД диагностирована у каждого третьего мужчины с артериальной гипертензией, у каждого второго – с ИБС и ХОБЛ и в 75% случаев – при сочетании этих заболеваний. Столь же высокой была частота ЭД у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Что касается тяжести ЭД, то в худшем положении находились пациенты с сахарным диабетом (тяжелая ЭД отмечена у 60% пациентов с сахарным диабетом 1 типа и у 54,1% – с сахарным диабетом 2 типа), сочетанием сахарного диабета 2 типа с ИБС (64,5%) и с артериальной гипертензией (48,8%), а также при комбинации сахарного диабета, артериальной гипертензии и ХОБЛ (68%). Тяжелые нарушения эректильной функции также отмечены у больных с алкогольной болезнью печени.

Как показал проведенный корреляционный анализ, тяжесть ЭД ассоциировалась также со стажем сердечно-сосудистого заболевания, а между уровнем тестостерона и тяжестью ЭД обнаружена умеренно сильная положительная корреляция ($r = 0,67$; $p < 0,001$).

У всех пациентов наблюдалась положительная динамика тяжести ЭД. Так, через 52 недели от начала терапии средний балл по анкете МИЭФ составил в среднем 20,0 против 14,2 до начала терапии ($p = 0,005$). В нашем исследовании мы не наблюдали пациентов, не отреагировавших на терапию тестостероном без добавления к лечению ингибиторов ФДЭ-5.

В нашем исследовании коррекцию андрогенного дефицита с применением Небидо проводили изначально 50 пациентам. Из них 29 человек имели только артериальную гипертензию, 2 – ИБС, 4 – комбинацию артериальной гипертензии и ИБС, 6 – соче-



тание сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии, 1 – сахарный диабет, артериальную гипертензию и ИБС и 8 – сочетание ХОБЛ и артериальной гипертензии. Средний ИМТ составил $34,4 \pm 6,2$ кг/м². На фоне терапии тестостероном у всех больных мы отметили положительную динамику тяжести клинической симптоматики андрогенного дефицита. Так, через 52 недели средний балл по анкете AMS составил $30,0 \pm 9,4$ против $41,2 \pm 10,9$ до начала терапии ($p = 0,0002$). Уровень свободного тестостерона с исходного $137,9; 95,0-181,0$ (Ме; 25–75%) повысился до $290,3; 186,0-364,0$ ($p = 0,005$).

В исследовании IPASS в подгруппе пациентов с исходно повышенным уровнем HbA1c ($> 6,1\%$) (среднее $7,9\%$, $n = 60$) наблюдалось его снижение на $1,1\%$ на протяжении всего периода лечения (критерий Стьюдента: $p < 0,0001$). В нашем исследовании влияние Небидо на течение сахарного диабета 2 типа оценивали у 20 пациентов (средний возраст $65,5 \pm 7,0$ лет), отобранных из основной группы. В начале исследования уровень HbA1c составил $9,3\%$, к концу – $6,9\%$, снизившись на $2,4\%$ ($p < 0,001$).

САД в исследовании IPASS на фоне терапии Небидо снизилось с $129,3 \pm 14,6$ до $127,2 \pm 13,1$ мм рт. ст. ($p = 0,0002$), ДАД – с $79,8 \pm 9,8$ до $78,7 \pm 8,9$ мм рт. ст. ($p = 0,016$). У наших пациентов с дефицитом андрогенов средний уровень САД и ДАД по данным суточного мониторинга был выше на $41,4$ и $16,7$ мм рт. ст. соответственно, по сравнению с группой с нормальным содержанием тестостерона ($p = 0,002$). Это подтверждается и результатами корреляционного анализа, в соответствии с которым между уровнями САД и ДАД и общего тестостерона имеется обратная сильная корреляция ($r = -0,85$, $p = 0,00001$ и $r = -0,8$, $p = 0,002$ соответственно).

В нашем исследовании мы оценивали влияние Небидо на уровень АД у 80 пациентов с артериальной гипертензией, разделенных методом пар на две одинаковые

по численности подгруппы из пациентов, которым была назначена либо одна гипотензивная терапия, либо гипотензивная терапия в комбинации с Небидо. У пациентов, получавших только гипотензивную терапию (бисопролол и гидрохлоротиазид), мы наблюдали снижение САД с $167,4 \pm 8,3$ до $138,4 \pm 4,2$ мм рт. ст., ДАД – с $93,5 \pm 4,7$ до $84,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. ($p < 0,005$). В подгруппе пациентов, получавших тестостерон и гипотензивную терапию, САД снизилось со $164,7 \pm 7,3$ до $128,6 \pm 5,6$ мм рт. ст., ДАД – с $91,6 \pm 3,8$ до $79,5 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p < 0,005$).

В исследовании IPASS уровень ТГ снизился со $160,0 \pm 100,5$ до $143,9 \pm 87,2$ ($p < 0,0001$), общего холестерина – с $197,0 \pm 46,5$ до $187,3 \pm 44,3$ ($p < 0,0001$), холестерина ЛПВП – повысился с $47,4 \pm 18,3$ до $48,3 \pm 16,1$ ($p = 0,3$), холестерина ЛПНП – снизился с $115,9 \pm 40,6$ до $110,9 \pm 39,2$ ($p = 0,0017$) мг/дл. В нашем исследовании влияние Небидо на уровень липидов оценивали у 40 пациентов. Уровень ТГ снизился с $2,2 \pm 1,7$ до $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), общего холестерина – с $6,9 \pm 1,2$ до $5,8 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,001$), холестерина ЛПНП – с $3,0 \pm 0,6$ до $2,6 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$), холестерина ЛПВП – повысился с $0,9$ до $1,0$ ммоль/л ($p > 0,05$). Таким образом, в нашем исследовании отмечено снижение уровня холестерина в среднем на $1,1$ ммоль/л, а также уровней ЛПНП и ТГ, при этом отмечено достоверное повышение уровня ЛПВП.

В нашем исследовании мы наблюдали положительную динамику антропометрических данных у всех пациентов. Так, за 52 недели терапии масса тела у пациентов уменьшилась в среднем на $5,7$ кг, окружность талии – на $5,8$ см. Положительная динамика наблюдалась и по ИМТ: через 52 недели после начала лечения этот показатель снизился с $34,4 \pm 6,2$ до $33,1 \pm 5,9$ кг/м² ($p = 0,02$). Снижение произошло в среднем на $1,3$ кг/м² ($p < 0,005$).

В исследовании IPASS наблюдалось небольшое снижение веса –

с $86,8$ до $85,6$ кг, не достигшее статистической значимости ($p = 0,08$), однако уменьшение окружности талии (для ранее не получавших тестостерон и ранее леченных пациентов) с исходных 100 до 96 см к моменту 5-й инъекции было статистически значимым ($p < 0,0001$). В нашем исследовании произошло снижение массы тела с $109,2 \pm 22,6$ до $103,5 \pm 22,6$ кг ($p < 0,005$), а окружность талии уменьшилась с $116,1 \pm 14,6$ до $110,3 \pm 11,2$ см ($p = 0,0005$).

Вопросы безопасности терапии

В исследовании IPASS нежелательные лекарственные реакции встречались относительно редко: у 83 ($5,8\%$) пациентов. Лишь в одном случае было зарегистрировано увеличение предстательной железы и задержка мочи ($0,1\%$). Средний уровень ПСА в целом возрастал с $1,1 \pm 0,9$ до $1,3 \pm 1,2$ нг/мл, после чего оставался стабильным ($p < 0,0001$). У 11 мужчин уровень ПСА поднялся выше 4 нг/мл. В четырех случаях имелись клинические обоснования проведения биопсии предстательной железы, но ни в одном из них рак предстательной железы обнаружен не был. Предстательная железа – это орган-мишень для андрогенов, поэтому некоторое повышение уровня ПСА на фоне терапии тестостероном вполне объяснимо известным фармакологическим механизмом.

В нашем исследовании средние значения ПСА достоверно не увеличивались. Так, средний уровень ПСА исходно составил $0,9 \pm 0,7$ нг/мл, а через 30 недель – $1,1 \pm 0,9$ нг/мл ($p = 0,3$). Лишь у одного пациента уровень ПСА составил 4 нг/мл, тем не менее лечение было продолжено. Объем предстательной железы увеличивался незначительно, но оставался в физиологических пределах. У 16 пациентов, получавших тестостерон, до начала терапии была выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы. На фоне терапии тестостероном у них оценивалась клиническая симптоматика рас-



Для восстановления физиологического уровня тестостерона

4 инъекции в год*
***раз в 10–14 нед.**



Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
(в ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканата)

Реклама L.R.U.G.M.12.2011.0072

Показания: Недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин (тестостерон-заместительная терапия).

Противопоказания: андрогенозависимая карцинома предстательной или молочной железы у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Небидо® не должен применяться у женщин. **С осторожностью:** у пациентов с синдромом апноэ. **Способ применения и дозы:** Инъекция Небидо производится один раз в 10–14 недель. Нельзя смешивать Небидо с другими лекарственными средствами. Небидо предназначен только для внутримышечных инъекций. Интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 недель. **Побочные эффекты:** При использовании Небидо наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как полицитемия, увеличение веса, приливы, акне, повышение уровня простатспецифического антигена, патологические результаты обследования предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, различные виды реакций в месте введения (боли, дискомфорт, зуд, отек, гематома, раздражение в месте введения). **Регистрационный номер:** ЛС-001028. Актуальная версия инструкции от 02.05.2012. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Телефон доверия по вопросам мужского здоровья:

8-800-200-10-15

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

Москва	(495) 231 12 00	Казань	(843) 267 61 27	Хабаровск	(4212) 75 56 96
Санкт-Петербург	(812) 331 36 00	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 00
Ростов-на-Дону	(863) 206 20 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 232 62 60

www.bayerhealthcare.ru

www.prodlisex.ru



150 Years
Science For A Better Life*

* 150 лет, Наука Для Лучшей Жизни



стройств мочеиспускания с использованием Международной шкалы оценки простатических симптомов (IPSS, International Prostatic Symptom Score). До начала терапии средний балл по шкале составил $6,2 \pm 2,7$, при повторном опросе через 30 недель терапии выраженность симптомов со стороны нижних мочевых путей значительно уменьшилась – средний балл по IPSS составил $2,1 \pm 0,7$ ($p = 0,0002$). Все пациенты отметили улучшение мочеиспускания, сокращение количества ночных мочеиспусканий.

Уровень гематокрита, оцениваемый в исследовании IPASS, повышался с исходных $42,8 \pm 6,6\%$ до $44,5 \pm 6,1\%$ после 5 инъекций ($p < 0,0001$). Изменение этого показателя в пределах диапазона нормы не может рассматриваться в качестве нежелательного явления. 75-й перцентиль был равен 46,4% на момент исходной оценки и 48,8% на момент 5-й инъекции. Нежелательные явления со стороны сердца были установлены у семи пациентов исследования IPASS. Случаи сердечной недостаточности и периферических отеков, связанных с сердечной недостаточностью, отсутствовали. Эти события развивались на фоне имеющихся сердечно-сосудистых нарушений. Острых сосудистых осложнений в нашем исследовании не отмечено.

Определено значимое улучшение балльных оценок психических и психо-сексуальных функций (либидо, уровень жизненных сил, общее настроение и способность к концентрации внимания), уменьшение окружности талии, а в нашем исследовании – и массы тела, так как все пациенты нашего исследования исходно имели ожирение (в отличие от исследования IPASS). Артериальное давление и показатели липидного спектра благоприятно и значимо улучшались. По истечении четырех интервалов между инъекциями тестостерона ундеканата процентная доля пациентов с низким уровнем сексуального влечения / либидо, а также с ЭД различной степени

тяжести снижалась. На момент последнего наблюдения подавляющее число пациентов были «довольны» или «очень довольны» лечением Небидо. Нежелательные явления и нежелательные лекарственные реакции наблюдались у 12% и 6% пациентов соответственно и имели в основном легкую или среднюю тяжесть. Случаев развития рака предстательной железы не наблюдалось ни в одном исследовании.

Обсуждение

В обоих исследованиях инъекционной формы тестостерона ундеканата длительного действия в крупной международной выборке мужчин с гипогонадизмом была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость такого лечения в ежедневной клинической практике в различных странах мира. Результаты позволяют говорить о клинически значимой эффективности терапии, особенно в отношении сексуальной функции.

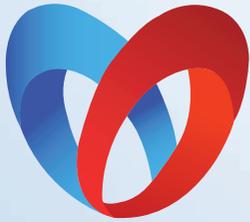
При применении тестостерона ундеканата в режиме монотерапии по поводу ЭД было определено значимое улучшение состояния. Перевод мужчин, ранее получавших другие лекарственные формы тестостерона, на тестостерон ундеканат сопровождался дополнительным благоприятным эффектом. В случае одновременного применения тестостерона ундеканата с ингибиторами ФДЭ-5 наблюдалась еще более высокая терапевтическая эффективность. Значимого снижения веса на фоне лечения тестостерона ундеканатом не происходило (исследование IPASS), однако наблюдалась отрицательная динамика массы тела у пациентов с исходно высоким весом; охват талии значимо снижался в обоих исследованиях. Были зарегистрированы значительные благоприятные изменения липидного спектра, которые касались ТГ, общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке. Согласно некоторым сообщениям, лечение тестостероном сопровождается снижением уровня

холестерина ЛПВП, однако это наблюдение обычно регистрируется в исследованиях с более высоким исходным средним уровнем тестостерона. В нашем исследовании подобное изменение отсутствовало – уровень холестерина ЛПВП оставался стабильным во время лечения. Исходно повышенный уровень HbA1c значимо снижался (повышенный уровень HbA1c свидетельствует о неблагоприятном или нарушенном обмене глюкозы / инсулинорезистентности).

В условиях тщательного наблюдения за пациентами случаев рака предстательной железы зарегистрировано не было, хотя мы предполагали, что в столь крупном исследовании могут встретиться такие пациенты. На этом показателе, а также на оценках суррогатных маркеров, таких как изменение уровня ПСА и гематокрита, основана оценка общей безопасности препаратов тестостерона. Экзогенный тестостерон не оказал значимого действия на предстательную железу в данном относительно краткосрочном исследовании в широких слоях населения.

Заключение

Применение инъекционной формы тестостерона ундеканата в рамках ежедневной клинической практики продемонстрировало возможность подбора дозы и индивидуализации терапии у пациентов с гипогонадизмом. Благодаря способу применения, обеспечивающему стабильную концентрацию тестостерона в сыворотке и высокий уровень приверженности лечению, выводы, сделанные на основании результатов обоих анализировавшихся исследований, подкрепляют современный взгляд на целесообразность и эффективность заместительной терапии у мужчин с подтвержденным гипогонадным состоянием в условиях реальной клинической практики. Обширный опыт, полученный в обоих исследованиях, включает важные наблюдения и сведения для врачей, предлагающих своим пациентам лечение тестостероном. 🌐



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское кардиологическое общество
Российская академия медицинских наук

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

25–27 сентября 2013 г., Санкт-Петербург

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 25–27 сентября 2013 года в г. Санкт-Петербурге по адресу: ул. Кораблестроителей, д. 14 (гостиница «Парк Инн Прибалтийская»).

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
- Геронтологические аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- 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 1 июня 2013 г.
Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.





¹ Клиника репродуктивной медицины «МАМА», отделение андрологии

² Российский университет дружбы народов, кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников

Влияние терапии гипогонадизма препаратом Андрогель на показатели сперматогенеза

Г.Ж. МСХАЛАЯ¹, к. м. н. Ю.А. ТИШОВА²,
д. м. н., проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО²

В статье изложены современные представления о причинах и патогенезе гипогонадизма у мужчин, о методах терапии андрогенного дефицита, а также впервые в отечественной и зарубежной литературе продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния геля тестостерона на показатели сперматогенеза. С учетом того, что количество пациентов репродуктивного возраста, страдающих гипогонадизмом, прогрессивно увеличивается, представляется возможным использование препарата, нормализующего уровень тестостерона, но не обладающего супрессивным действием на гонадотропную функцию гипофиза и не снижающего концентрацию сперматозоидов. Авторами было проведено открытое пилотное исследование без контрольной группы, в которое были включены 15 мужчин в возрасте от 31 до 52 лет с диагнозом «гипогонадизм». Все мужчины получали терапию гипогонадизма препаратом Андрогель. При сопоставлении показателей спермограммы до и спустя 3 месяца после лечения не было отмечено отрицательного влияния терапии препаратом Андрогель на показатели сперматогенеза.

Введение

Гипогонадизм, или андрогенный дефицит у мужчин, – состояние, при котором выявляются определенные характерные жалобы и лабораторно подтвержденное снижение уровня общего или расчетного свободного тестостерона ниже референсных значений. Пациенты с андрогенным дефици-

том могут предъявлять жалобы на повышенную усталость, утомляемость, сонливость, раздражительность, нервозность, нарушение половой функции, снижение либидо, апатию, снижение когнитивных функций, трудности с нормализацией веса в случае его избытка и с нормализацией уровня сахара крови при наличии

сахарного диабета, нарушение мочеиспускания и многие другие. Тяжесть проявлений гипогонадизма может колебаться от стертой симптоматики до выраженных жалоб на резкое ухудшение качества жизни. Выраженность симптомов гипогонадизма зависит от степени снижения уровня общего или расчетного свободного тестостерона, а также от строения андрогенного рецептора и, соответственно, чувствительности организма к андрогенам [1, 2]. Как известно, тестостерон является одним из важнейших гормонов, особенно в организме мужчин. Он не только отвечает за половую функцию, но и необходим для созревания сперматозоидов, поддержания нормального обмена углеводов, липидного и фосфорно-кальциевого обмена, сохранения адекватной когнитивной функции. Распространенность гипогонадизма у мужчин колеблется в зависимости от возраста, наличия хронических заболеваний, половой конституции. Так, в частности, распространенность возрастного гипогонадизма в 45–54 года составляет 34%, а в возрастной группе от 55 до 64 лет – 40,2% [3]. В случае же наличия у паци-



ента хронических заболеваний вероятность выявления низкого уровня тестостерона значительно возрастает: в 2,7 раза – при индексе массы тела (ИМТ) от 25 кг/м² и выше, в 2,1 раза – при наличии сахарного диабета 2 типа и в 1,7 раза – в случае наличия артериальной гипертензии [3].

Учитывая эпидемический характер, который приобретает проблема избыточного веса и ожирения [4, 5], а также пессимистический прогноз относительно распространенности сахарного диабета [6], можно говорить о том, что количество пациентов с андрогенным дефицитом также будет увеличиваться, а возраст самих пациентов – снижаться (то есть будет возрастать доля пациентов молодого, репродуктивного возраста).

Таким образом, остро встает вопрос не только профилактики и лечения гипогонадизма, но и внесения поправок в терапию андрогенного дефицита, учитывая репродуктивный возраст пациентов.

Остановимся подробнее на основных моментах репродуктивной функции у мужчин.

Как известно, лютеинизирующий гормон (ЛГ) стимулирует синтез тестостерона в клетках Лейдига, тогда как фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) контролирует сперматогенез, воздействуя на клетки Сертоли. Для нормального процесса сперматогенеза абсолютно необходим и тестостерон: рецепторы к тестостерону присутствуют на клетках Лейдига, околоканальцевых клетках и клетках Сертоли; в сократительных околоканальцевых клетках тестостерон стимулирует продукцию актина гладкомышечного типа, а в семенных канальцах – гаметогенез. Важнейшим фактом является и то, что для нормального процесса сперматогенеза необходима высокая интратестикулярная концентрация тестостерона [7, 8].

Таким образом, с клинической точки зрения следует считать, что синергичное действие ФСГ,

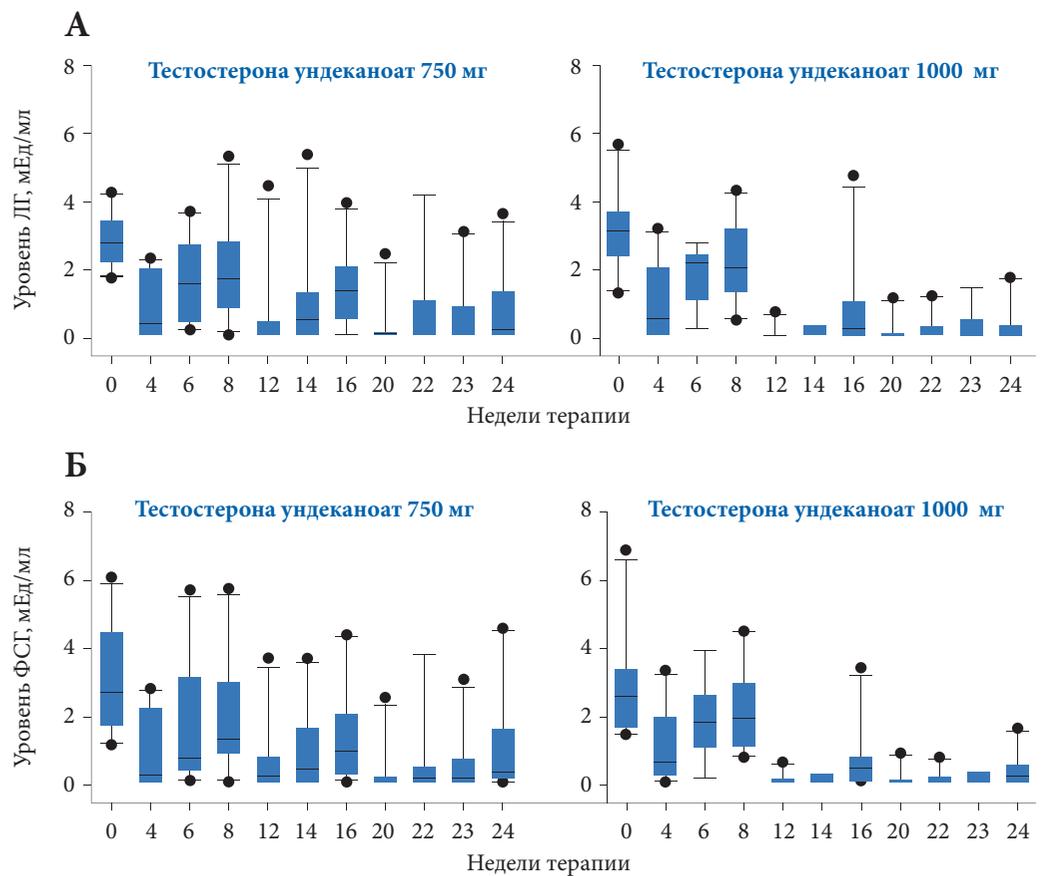


Рис. 1. Снижение уровня ЛГ (А) и ФСГ (Б) на фоне внутримышечного введения тестостерона ундеканоата

ЛГ и тестостерона необходимо не только для инициации, но и для поддержания нормального сперматогенеза у мужчин. Это является ключевым моментом в сохранении адекватной репродуктивной функции мужчины.

Как известно, на данный момент существует несколько вариантов терапии, которые можно предложить пациентам с гипогонадизмом, а именно: использование внутримышечных эфиров тестостерона, трансдермальной формы тестостерона и препаратов гонадотропных гормонов.

Назначение внутримышечных препаратов ведет к повышению уровня тестостерона до супрафизиологических значений в первые дни после инъекции и, соответственно, к компенсаторному снижению уровня ЛГ; при этом блокируется выработка эндогенного тестостерона в клетках Лейдига

и ФСГ, что ведет к нарушению сперматогенеза. Так, к примеру, в работе С. Wang и R.S. Swerdloff [9, 10] назначение 20 здоровым мужчинам внутримышечных инъекций тестостерона ундеканоата в дозировке 750 и 1000 мг каждые 8 недель приводило к резкому снижению показателей ЛГ и ФСГ (рис. 1), что сопровождалось снижением концентрации сперматозоидов. Более того, через 24 недели приема у 60% мужчин концентрация сперматозоидов была менее 3 млн в 1 мл (рис. 2). Аналогичные данные были получены в работе Y.L. Gui и соавт. [11]: на фоне внутримышечных инъекций тестостерона наблюдалось резкое снижение уровня ЛГ, ФСГ, концентрации сперматозоидов. Таким образом, назначение внутримышечных препаратов тестостерона пациентам, планирующим достижение беремен-



Таблица 1. Данные исходного гормонального анализа исследуемых пациентов

Уровни гормонов	Результат	Референсные значения
Тестостерон, нмоль/л	8,3 [7,4–12,1]	12–35
ЛГ, мЕд/мл	2,5 [2,0–3,0]	2,5–11,0
СССГ, нмоль/л	32,4 [26,1–45,8]	14,5–65,4
ТТГ, мЕд/л	1,4 [1,0–2,1]	0,25–3,5
Пролактин, мЕд/л	320 [240–458]	60–510
ФСГ, мЕд/мл	2,7 [1,9–3,2]	0,7–11,0

ЛГ – лютеинизирующий гормон, СССР – секс-стероидсвязывающий глобулин, ТТГ – тиреотропный гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

ности у партнерши в ближайшие 1–1,5 года, нецелесообразно по причине негативного воздействия препаратов на сперматогенез. Терапия препаратами гонадотропинов может применяться у данной группы пациентов, особенно в случае нарушений в показателях спермограммы. Однако в случае нормальных показателей сперматогенеза или отсутствия четких планов на достижение беременности в ближайшее время назначение их не всегда целесообразно.

Нередко пациенты не могут четко озвучить планы на достижение беременности у партнерши, либо пара планирует беременность, но не в ближайшей перспективе, к примеру, через год. В такой ситуации представляется возможным использование препарата, нормализующего уровень тестостерона, но не обладающего

супрессивным действием на гонадотропную функцию гипофиза и не снижающего концентрацию сперматозоидов.

Материалы и методы исследования

Для оценки влияния терапии трансдермальной формой тестостерона (препарат Андрогель) на показатели сперматогенеза у мужчин с гипогонадизмом было проведено открытое пилотное исследование без контрольной группы, в которое были включены 15 мужчин в возрасте от 31 до 52 лет. На основании предъявляемых жалоб на повышенную утомляемость, избыточный вес, снижение толерантности к физическим нагрузкам и стрессу, нарушение эрекции, снижение либидо был заподозрен диагноз «гипогонадизм». Все пациенты прошли осмотр андролога, у всех был взят

анализ крови на тестостерон, секс-стероидсвязывающий глобулин (СССГ), пролактин, ЛГ, ФСГ, тиреотропный гормон (ТТГ). У всех пациентов были исключены заболевания предстательной железы, органов мошонки при осмотре. На основании данных осмотра, антропометрических показателей, предъявляемых жалоб и данных гормонального анализа у всех пациентов был выявлен эугонадотропный гипогонадизм (табл. 1).

Все мужчины дважды сдавали анализ эякулята на 3–5-й день полового воздержания, который был выполнен с соблюдением рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 1999 г. [12].

Критерием включения было наличие здорового потомства, нормальных показателей спермограммы, нормальный уровень простатспецифического антигена (ПСА) (для мужчин старше 49 лет). Применялись следующие критерии исключения: гипергонадотропный гипогонадизм; эндокринные заболевания, ведущие к снижению секреции тестостерона: гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпролактинемия (диагноз устанавливается на основании определения уровней ТТГ, свободного тироксина (T_4), пролактина), сахарный диабет; гиперкортицизм; прием препаратов, влияющих на андрогенный статус (андрогены, хорионический гонадотропин, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, дигидроэпиандростерон); прием препаратов, влияющих на сперматогенез; заболевания семявыносящих путей (обструкция семявыносящих путей, муковисцидоз, синдром Юнга); приобретенные дефекты (травма, облучение, аутоиммунные заболевания) или тяжелые соматические заболевания (почечная или печеночная недостаточность, серповидно-клеточная анемия и др.); алкоголизм.

Всем пациентам была назначена терапия препаратом Андрогель по 50 мг ежедневно на кожу плеч и брюшной стенки.

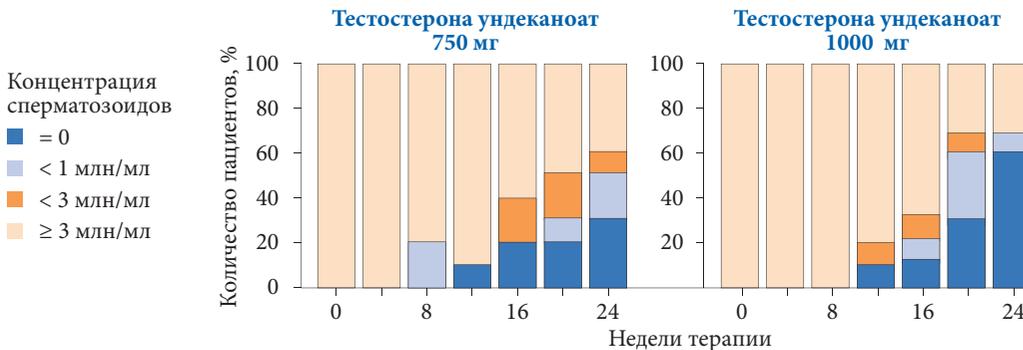


Рис. 2. Изменение концентрации сперматозоидов в течение 24 недель внутримышечного введения тестостерона ундеканоеата



Стоит быть мужчиной!



**Контролируемая терапия
дефицита тестостерона**



Россия, 123557, г. Москва,
Средний Тишинский пер., д. 28.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68

Таблица 2. Данные гормонального анализа пациентов через 1 месяц терапии Андрогелем

Уровень гормонов	До терапии	На фоне терапии	p
Тестостерон, нмоль/л	8,3 [7,4–12,1]	16,3 [15,3–18,2]	< 0,001
СССГ, нмоль/л	32,4 [26,1–45,8]	34,1 [26,4–42,3]	0,6

Таблица 3. Динамика показателей анализа эякулята на фоне терапии препаратом Андрогель в течение 3 месяцев

Показатели	До терапии	На фоне терапии	p
Объем эякулята, мл	2,6 [1,8; 4,4]	2,8 [2,2; 4,6]	< 0,01
Концентрация сперматозоидов в 1 мл, млн	19,0 [9,0; 51,8]	23,0 [19,4; 48,0]	< 0,01
Подвижность сперматозоидов (a + b), %	45,0 [9,0; 58,0]	42,0 [25,0; 51,0]	0,38
Количество нормальных форм сперматозоидов, %	24,0 [10,8; 40,0]	15,0 [13,0; 22,0]	0,22
Жизнеспособность сперматозоидов, %	76,0 [51,0; 86,0]	77,0 [58,0; 81,0]	0,46

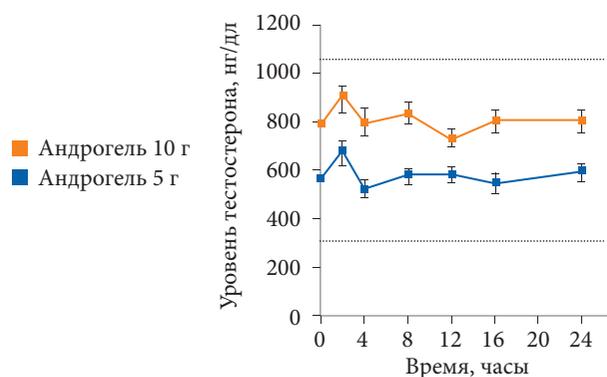


Рис. 3. Зависимость концентрации тестостерона от времени через 1 месяц терапии Андрогелем

В связи с тем что цикл сперматогенеза составляет 72 дня, оценка данных исследования эякулята проводилась не раньше чем через 3 месяца от назначения терапии. Через 1 месяц приема препарата проводилась оценка уровня тестостерона, СССГ крови для оценки адекватности проводимой терапии.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона.

При сравнении количественных данных двух связанных групп использовался критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как видно из данных таблицы 2, уже через 1 месяц лечения Андрогелем у всех пациентов наблюдался статистически значимый рост уровня общего тестостерона ($p < 0,001$), уровень СССГ оставался без изменений. В корректировке дозы принимаемого препарата ни один из пациентов не нуждался. У всех пациентов уже через 1 месяц терапии наблюдалось значительное улучшение общего самочувствия, сокращение количества предъявляемых жалоб, улучшение половой функции. Через 3 месяца у всех пациентов наблюдалась нормализация половой функции, значительная положительная динамика в отношении уменьшения веса и окружности талии.

В таблице 3 представлена динамика показателей спермограммы на фоне терапии препаратом Андрогель в течение 3 месяцев. Как видно из приведенных данных, у пациентов через 3 месяца лечения отмечается сохранение

нормального объема эякулята, нормальная концентрация сперматозоидов в 1 мл. Через 3 месяца терапии также наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации сперматозоидов ($p < 0,01$), однако по причине слишком маленького объема выборки говорить о способности терапии препаратом Андрогель увеличивать концентрацию сперматозоидов у мужчин с гипогонадизмом нельзя. Статистически значимого изменения процента подвижных сперматозоидов ($p = 0,38$), количества нормальных форм ($p = 0,22$) и жизнеспособности сперматозоидов ($p = 0,46$) не наблюдалось.

Столь значимое отличие во влиянии препаратов тестостерона на показатели сперматогенеза обусловлено фармакокинетическими особенностями препаратов. Если на фоне внутримышечных инъекций наблюдаются супрафизиологические пики концентрации тестостерона, что негативно влияет на секрецию гонадотропных гормонов гипофизом, то на фоне применения трансдермальной формы тестостерона пики сглажены, столь резких перепадов концентрации уровня тестостерона не наблюдается [9]. На рисунке 3 представлена зависимость концентрации тестостерона от времени через 1 месяц лечения Андрогелем.

Заключение

Данные проведенного нами пилотного исследования впервые в отечественной и зарубежной литературе продемонстрировали отсутствие негативного влияния препарата тестостерона в форме геля (Андрогель) на показатели сперматогенеза. С учетом того, что количество пациентов репродуктивного возраста, страдающих гипогонадизмом, прогрессивно увеличивается, полученные данные открывают перед практикующими врачами новые перспективы в выборе препаратов и методов заместительной терапии у пациентов с гипогонадизмом репродуктивного возраста. ☺



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва



К Конгрессу выйдет в свет XIV 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, регистрация которых истекла.

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 Юбилейного XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

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



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»,
кафедра терапии,
клинической
фармакологии
и скорой медицинской
помощи

Силденафил: только ли лечение эректильной дисфункции?

Д. м. н., проф. Л.Ю. МОРГУНОВ

Силденафил традиционно используется для лечения эректильной дисфункции и обладает наибольшей эффективностью в отношении пенетрации по сравнению с другими ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Однако диапазон действия этого препарата гораздо шире.

Терапия различных соматических заболеваний с использованием силденафила показала эффективность этого лекарственного средства.

Применение силденафила при сочетанной патологии безопасно, но изучено не в полной мере.

Ориентируясь на результаты Массачусетского исследования, посвященного изучению старения мужчин, можно предположить, что в 1995 г. во всем мире насчитывалось более 152 млн мужчин, страдающих эректильной дисфункцией (ЭД). Согласно прогнозам экспертов, к 2025 г. их число увеличится на 170 млн человек и составит 322 млн. Значительное увеличение больных с ЭД будет происходить в развивающихся странах. В Европе таких больных к этому времени будет примерно 11,9 млн, в Северной Америке – 9,1 млн, в Африке – 19,3 млн, в Азии – 113 млн [1]. Эректильная функция является ключевым индикатором качества жизни для многих мужчин. Нарушение эрекции – проблема, которая может затронуть до 52% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет.

Это вызывает серьезные опасения из-за негативного влияния ЭД на самооценку, качество жизни и межличностные отношения в обществе. Из 52% мужчин с ЭД 17,2% имеют легкую, 25,2% – умеренную и 9,6% – тяжелую степень нарушения эрекции [2]. По статистике, заболеваемость ЭД коррелирует с возрастом, но следует помнить, что она не является неизбежным следствием старения, и пожилой возраст не исключает сексуального влечения у мужчин. Тем не менее с увеличением продолжительности жизни распространенность ЭД будет неизбежно расти [3]. Наличие ЭД у мужчины оказывает негативное влияние и на его партнершу, вызывая у нее вторичную сексуальную дисфункцию. Проведенные исследования показали, что ЭД ассоциируется с метаболическим синдромом

и сердечно-сосудистыми заболеваниями и в настоящее время считается их маркером. Диагноз ЭД можно использовать для раннего выявления риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Открытия последних двух десятилетий в области нейрофизиологии и молекулярной биологии привели к значительному прогрессу в лечении больных с ЭД и ассоциированных с ней заболеваний. Разработано принципиально новое средство в лечении этого заболевания – силденафил (Виагра), отвечающее всем современным требованиям, предъявляемым к терапии ЭД. Этот препарат является высокоэффективным и надежным пероральным средством, имеет мало побочных эффектов. По механизму действия он относится к ингибиторам фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Селективное ингибирование ФДЭ-5 улучшает толерантность к ишемии и гипоксии, поэтому воздействие на этот фермент открывает новые возможности фармакологической коррекции через NO-зависимые механизмы [4].

В своей работе «Ингибиторы ФДЭ-5 в лечении эректильной дисфункции: правильный препарат для правильного пациента» итальянские исследователи G. Corona и N. Mondaini подчеркнули, что ЭД является распростра-

ненным расстройством, которым страдают мужчины во всем мире. Ингибиторы ФДЭ-5 эффективны, отличаются хорошей переносимостью и являются препаратами первой линии для терапии ЭД [5]. В настоящее время это «золотой стандарт» в лечении ЭД, а интракавернозные средства, широко применявшиеся раньше, теперь стали препаратами второго ряда. В первую очередь это связано с высокой эффективностью новых лекарств, а главное – с пероральным приемом и простотой употребления.

Эффективность и безопасность силденафила подтверждена у пациентов с ЭД различной этиологии. К 2003 г. более 20 млн человек во всем мире принимали силденафил с отличными результатами. Несмотря на то что ЭД была вызвана такими тяжелыми и плохо поддающимися лечению заболеваниями, как радикальная простатэктомия у пациентов с раком предстательной железы, тяжелая форма сахарного диабета и травмы спинного мозга, силденафил продемонстрировал свою эффективность и у таких больных. Частота побочных сердечно-сосудистых эффектов у пациентов, принимающих силденафил, не отличалась от таковых в популяции. Изучение фармакологического воздействия силденафила на ишемизированный миокард также подтверждает безопасность этого препарата. Силденафил оказался безопасным и эффективным у пациентов, принимающих различные медикаменты, в том числе несколько гипотензивных препаратов одновременно, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, сердечно-сосудистые и противодиабетические лекарства [6].

Прием алкоголя в умеренных дозах не оказывает никакого влияния на фармакокинетику силденафила при совместном приеме. Как показала исследования, применение Виагры с алкоголем не приводит к изменению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления и периферического

сосудистого сопротивления. Силденафил не усиливает гипотензивное действие алкоголя при его концентрации в крови 0,08%, или 80 мг/дл [7].

В России с участием 304 мужчин и 306 женщин был проведен интернет-опрос, в котором принимали участие гетеросексуальные мужчины и женщины. В исследовании оценивалось множество параметров: место секса в списке жизненных приоритетов, удовлетворенность в зависимости от возраста и степени твердости эрекции, связь между сексом и основными жизненными приоритетами, частота половых контактов, степень удовлетворенности сексом. Во главу угла ставилась твердость эрекции. Исследование показало, что секс играет очень важную роль в жизни 67% опрошенных мужчин и 55% женщин. Тем не менее 58% мужчин и 64% женщин не полностью удовлетворены своей сексуальной жизнью. 30% мужчин отметили, что их твердость эрекции не оптимальна (3-я степень по шкале твердости эрекции или ниже), и 50% видят в этом проблему. Мужчины с максимальной степенью твердости эрекции (4-я степень по шкале твердости эрекции) и их партнерши испытывают удовлетворенность сексом и другими аспектами сексуальной жизни в большей степени, чем другие, и чаще занимаются сексом.

Доказано, что силденафил обеспечивает в 20 раз более высокую способность к пенетрации, чем плацебо (для сравнения: варденафил – в 7,5 раза, а тадалафил – в 1,4 раза) [8].

Клинические преимущества терапии силденафилом в странах с высоким уровнем заболеваний сердца, в частности сердечной недостаточности, продемонстрировали ученые из Монреальского института сердца, проведя ретроспективный обзор медицинской документации 16 пациентов, поступивших в центр для трансплантации сердца из-за прогрессирующей сердечной недостаточности. У пациентов определяли

систолическое и среднее давление в легочной артерии, транспульмональный градиент давления, сердечный выброс и сердечный индекс. Функциональный класс сердечной недостаточности оценивался по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) исходно и через 6 месяцев терапии силденафилом. Пациенты получали терапию Виагрой в течение 4166 пациенто-дней в средней дозе $102,5 \pm 54,0$ мг/сут. Ни один из пациентов не выбыл из исследования из-за побочных эффектов препарата. Через 6 месяцев лечения отмечено улучшение сердечного индекса ($p = 0,014$), давления в легочной артерии ($p = 0,049$) без какого-либо существенного изменения других параметров гемодинамики. У 10 пациентов (62,5%) наблюдалось улучшение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, 8 в дальнейшем перенесли пересадку сердца (50%), а у 2 улучшение достигло такой степени, что позволило избежать этой операции (12,5%). Авторы пришли к выводу, что терапия силденафилом у пациентов с сердечной недостаточностью хорошо переносится и значительно улучшает функциональные возможности сердца [9].

В последние годы наблюдается заметный интерес в связи с применением силденафила как целевого метода в лечении легочной артериальной гипертензии. Его применение значительно улучшило такой показатель, как выживаемость пациентов, которая в прошлом не превышала 2,5 лет. Эффективным методом лечения признана комбинация силденафила и антагонистов рецепторов эндотелина. Различные механизмы действия каждого класса препаратов обеспечивают синергизм их эффектов. Силденафил подавляет ФДЭ-5 в сосудистой сети легких, что вызывает расширение кровеносных сосудов и снижает легочное сосудистое давление. Кроме того, при использовании в сочетании с ингибиторами простагландинов ингибиторы ФДЭ-5 вызывают рас-



слабление гладких мышц в стенках легочных сосудов и, следовательно, уменьшают как давление в легочной артерии, так и общее сосудистое сопротивление [10].

Кратковременная терапия силденафилом является безопасной и эффективной у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Однако данные относительно влияния силденафила на выживаемость больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией пока немногочисленны. В исследовании, проведенном в Пекинском университете, изучали влияние терапии силденафилом у 77 больных с впервые выявленной идиопатической легочной гипертензией в период с 2005 по 2009 г. Пациенты были разделены на 2 группы: приема силденафила и традиционной терапии. Исходные характеристики пациентов, получающих силденафил, были аналогичны группе сравнения. Пациентам из группы приема силденафила была проведена катетеризация правых отделов сердца исходно и через 3 месяца. После 3-месячной терапии силденафилом отмечено значительное улучшение при проведении пробы с 6-минутной ходьбой, значительно возросло потребление миокардом кислорода ($p < 0,05$). Одно-, двух-, и трехлетняя выживаемость у получающих силденафил составила 88, 72 и 68% соответственно, по сравнению с 61, 36 и 27% в группе контроля ($p < 0,001$). Низкий индекс массы тела и снижение насыщения миокарда кислородом без применения силденафила оказались независимыми предикторами летальных исходов. Использование силденафила в качестве патогенетической терапии связано с улучшением выживаемости пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией [11].

ЭД в значительной степени зависит от высвобождения оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках. Резистентность к инсулину является причиной эндотелиальной дисфункции, которая

характеризуется снижением синтеза и высвобождения NO. Проспективное рандомизированное, плацебоконтролируемое, двойное слепое исследование у 30 мужчин с ЭД, инсулинорезистентностью и отсутствием ответа на силденафил показало, что для нивелирования этого эффекта достаточно снизить инсулинорезистентность. У исследуемых пациентов измерялся индекс инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину) (достоверно высоким считался его уровень ≥ 3). Пациенты были разделены на 2 группы: получающие метформин ($n = 17$) или плацебо ($n = 13$). После лечения метформином у пациентов было отмечено значительное улучшение эректильной функции в соответствии с Международным индексом эректильной функции (МИЭФ-5) и значительное снижение индекса НОМА со второго месяца лечения (индекс МИЭФ-5 составил $17,0 \pm 6,0$ против $14,3 \pm 3,9$ ($p = 0,01$) и НОМА – $3,9 \pm 1,6$ против $5,5 \pm 2,4$ ($p = 0,01$)) до четвертого (МИЭФ-5 – $19,8 \pm 3,8$ против $14,3 \pm 3,9$ ($p = 0,005$) и НОМА – $4,5 \pm 1,9$ против $5,5 \pm 2,4$ ($p = 0,04$)), без изменения этих параметров у пациентов с ЭД, получавших плацебо. Данные этого исследования свидетельствуют о необходимости учитывать биохимические механизмы эндотелиальной дисфункции и применять методы комплексного воздействия [12].

ЭД у пациентов с сахарным диабетом ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Эндотелиальная дисфункция, сосудистые изменения и развитие фиброза – изменения, характерные для пациентов как с сахарным диабетом, так и с ЭД. ЭД у пациентов с сахарным диабетом наиболее рефрактерна к лечению ингибиторами ФДА-5, но длительный прием силденафила улучшает функцию эндотелия, расслабляет гладкие мышцы сосудов и снижает степень фиброза у таких больных. В конечном итоге это дает двойной эффект – снижает риск сердечно-сосудистой патологии и улучшает

эректильную функцию у диабетиков [13].

У пациентов с ЭД часто наблюдаются депрессивные расстройства. Ингибиторы ФДЭ-5 эффективны у мужчин с ЭД и депрессией, у которых ЭД может быть вторичной вследствие применения антидепрессантов. Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование мужчин с нелеченной легкой депрессией, проведенное в Канаде, показало, что у пациентов с ЭД значительно чаще наблюдается депрессия, чем у пациентов без ЭД ($p = 0,0226$), а сама ЭД является предиктором депрессии. Участники исследования ($n = 202$) были разделены на 2 группы: 104 получали лечение силденафилом, 98 – плацебо. Начальная доза препарата составила 50 мг с возможностью титрования от 25 до 100 мг. Степень депрессии оценивалась по шкале Бека. Через 6 недель были получены достоверные результаты ($p < 0,001$), свидетельствующие о том, что на фоне терапии силденафилом в значительной степени уменьшилась депрессия и одновременно улучшилась эректильная функция [14].

На практике у пациентов с болезнью Паркинсона симптомы ЭД выявляются довольно редко, хотя они играют важную роль в ухудшении качества жизни таких пациентов. Неудовлетворенность сексуальной жизнью встречается у обоих полов, при этом у мужчин отмечаются гиперсексуальность и одновременно ЭД и проблемы с эякуляцией. Доказано, что сочетание применения агонистов дофамина и силденафила является эффективным у пациентов с болезнью Паркинсона, а ЭД и сексуальные расстройства должны активно выявляться неврологами с последующей их коррекцией [15].

Эректильная дисфункция и нарушения мочеиспускания имеют множество общих факторов риска и часто встречаются у пожилых мужчин. Ингибиторы ФДЭ-5 могут приводить к расслаблению гладкой мускулатуры мочевыводящих путей, поэтому их можно использовать как патогенетичес-

кую терапию у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и симптомами нижних мочевых путей. Поиск обзоров и статей в Medline позволил оценить шесть 12-недельных клинических исследований, в которых изучали применение альфа-адреноблокаторов в сочетании с силденафилом у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Три неконтролируемых исследования (общее число участников – 168) были посвящены изучению влияния дозировки силденафила на симптомы нижних мочевых путей. Два крупных исследования показали, что снижение ЭД прямо коррелирует с уменьшением выраженности симптоматики со стороны нижних мочевых путей. В одном проспективном плацебоконтролируемом исследовании (n = 369) силденафил в дозе 100 мг в сутки у мужчин с ЭД и симптомами нижних мочевых путей значительно улучшил скорость потока мочи, при этом лучшие результаты получены при наибольшем исходном нарушении оттока. В открытом сравнительном исследовании участвовали мужчины (n = 62), получавшие силденафил в дозе 25 мг, альфузозин 10 мг или силденафил в дозе 25 мг в сочетании с 10 мг альфузозина. Комбинированная терапия продемонстрировала самую высокую эффективность, выразившуюся в улучшении эректильной функции и симптоматики со стороны нижних мочевых путей. По мнению авторов исследования, силденафил может оказывать положительное, хотя и несильно выраженное влияние на симптомы нижних мочевых путей, при этом препарат характеризуется высоким профилем безопасности, соответственно, ингибиторы ФДЭ-5 могут занять достойное место в комбинированной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы [16].

Виагра прекрасно сочетается с сердечно-сосудистыми препаратами. Тиазидные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики,

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, бета-блокаторы, варфарин, аспирин не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила. Переносимость препарата хорошая. Среди основных побочных эффектов силденафила выделяют транзиторные, они возникают при применении дозировки 100 мг и характеризуются незначительной или умеренной выраженностью (головная боль, покраснение лица и шеи, заложенность носа, диспепсия). Очень редко побочные эффекты силденафила становятся причиной прекращения лечения. Единственным противопоказанием к применению силденафила является терапия нитратами из-за риска развития гипотензии [17].

Несколько экспериментальных исследований силденафила посвящены различным аспектам его воздействия на органы и ткани. Силденафил, в частности, может способствовать восстановлению костного дефекта. В исследовании, проведенном учеными, изучали влияние силденафила на процессы заживления костной ткани. Из 42 крыс-самцов половина получала силденафил в дозе 10 мг/кг веса в сутки в течение 30 дней и половина составила группу контроля. Крысам наносили небольшой хирургический дефект костей голени, а в дальнейшем на фоне терапии проводились гистологическое, денситометрическое и МРТ-исследование костной ткани. На стадиях восстановления и заживления были получены статистически значимые различия между группами, свидетельствующие о том, что силденафил ускоряет процесс костной репарации. Авторы полагают, что проведение исследований, касающихся применения силденафила в комплексной терапии восстановления костной ткани, представляется перспективным [18].

Исследователи попытались оценить эффект силденафила на воспаление и апоптоз у крыс с экспериментально вызванным колитом. В течение 7 дней крысы с индуцированным химическими веществ-

вами колитом получали силденафил в дозе 25 мг/кг/сут, вторая группа исследуемых животных была контрольной. Затем изучали морфологию толстого кишечника, а также оценивали уровни фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 10. Макро- и микроморфологическая оценка после лечения показала, что терапия силденафилом статистически значимо воздействовала на апоптоз, увеличение синтеза оксида азота и снижение уровня провоспалительных цитокинов. В этой связи представляется целесообразным проведение клинических исследований, посвященных воздействию силденафила на пациентов с воспалительными заболеваниями толстого кишечника [19].

В литературе также описан клинический случай успешного применения силденафила для лечения гиперсократимости пищевода [20]. Фосфодиэстераза 5-го типа играет большую роль в патофизиологии мигрени, мозгового вазоспазма и в восстановительном периоде инсульта. В экспериментах применение супрафизиологических доз силденафила вызывало дилатацию средней мозговой артерии (тадалафил подобного эффекта не давал). В дозе 1–3 мг/кг силденафил достоверно дилатировал сосуды головного мозга, снижая при этом и артериальное давление (тадалафил не оказывал такого эффекта). Авторы работы пришли к выводу, что ингибиторы ФДА-5 обладают различной активностью в отношении вазодилатации, а силденафил должен быть включен в клинические исследования, посвященные изучению его эффектов на мозговые сосуды [21]. Таким образом, силденафил успешно применяется в лечении ЭД у пациентов с самой разнообразной патологией в качестве как моно-, так и комбинированной терапии. Вызывает интерес возможность его использования у пациентов с различными соматическими заболеваниями, а результаты проведенных клинических исследований открывают новые перспективы его применения. ●



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»,
кафедра урологии

Влияние препарата Виардо на андрогенный статус и копулятивную функцию мужчины*

Д. м. н., проф. Д.Ю. ПУШКАРЬ, д. м. н., проф. А.С. СЕГАЛ,
к. м. н. С.О. ЮДОВСКИЙ

Оценивалось влияние препарата Виардо, в состав которого входит богатое токоферолами 100%-ное масло зародышей пшеницы, на состояние копулятивной функции мужчин (эректильную функцию и сперматогенез) и их андрогенный статус. В исследование были включены 30 мужчин с проявлениями слабого или умеренного андрогенного дефицита стрессорной природы. Было показано, что 4-недельный курс терапии препаратом Виардо приводит к уменьшению андрогенного дефицита, способствует восстановлению полового влечения и улучшению половой функции. Одновременно наблюдалось улучшение показателей сперматогенеза (увеличение подвижности сперматозоидов и уменьшение времени разжижения эякулята). Обсуждаются механизмы действия препарата Виардо.

Введение

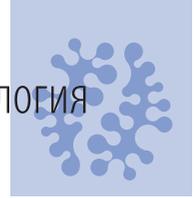
Процесс старения мужского организма, помимо общего снижения адаптационных возможностей, приводящего к развитию широкого спектра заболеваний (прежде всего сердечно-сосудистых), характеризуется также комплексом специфических для половой сферы процессов, который в последнее время все чаще характеризуют как «мужской климакс». В целом климакс – переходный период в жизни мужчины, между средним и пожилым возрастом, сопровождающийся структурно-функциональной

перестройкой органов и систем организма. Это закономерный этап биологического процесса старения, однако его протекание весьма индивидуально. В узком понимании мужской климакс, согласно определению ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male – Международное общество по изучению пожилых мужчин), это «биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, сопровождающийся или не сопровождающийся снижением

чувствительности организма к андрогенам, что может привести к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно сказаться на функциях многих систем организма». Практика показывает, что лабораторные признаки андрогенной недостаточности выявляются у 20% мужчин старше 60 лет. Однако симптомы, характерные для возрастного гипогонадизма, могут проявляться и в молодом возрасте под действием различных факторов, приводящих к хроническому стрессу и, посредством ряда биохимических нарушений, к андрогенной недостаточности. Синдром хронической усталости, или синдром менеджера, становится в настоящее время все более распространенным явлением.

Следует отметить, что оценка андрогенной насыщенности мужского организма представляет собой неоднозначную задачу. Причиной этого являются, с одной стороны, значительные колебания уровня андрогенов в мужском организме в течение суток (до 30%), что затрудняет определение истинного содержания тестостерона в плазме крови, с другой – отсутствие прямой связи между уровнем тестостерона в плазме крови и клини-

* Впервые статья была опубликована в журнале «Фарматека». 2005. № 11.



ческими симптомами. В последнем случае объяснение кроется в изменении чувствительности рецепторов органов-мишеней к тестостерону у пожилых мужчин. Часто мы можем наблюдать клинические проявления андрогенной недостаточности при нормальном уровне тестостерона. Характерным является также умеренное уменьшение концентрации тестостерона в плазме крови при нормальных показателях гонадотропных гормонов. Результаты последних научных исследований свидетельствуют о важной роли тестостерона в поддержании нормальной эластичности коллагеновых волокон кавернозной ткани, а также синтеза оксида азота (NO), являющегося основным медиатором эрекции. Доказано, что даже относительно кратковременные периоды снижения тестостерона ниже порогового уровня (плазменный тестостерон – 10–13 нмоль/л, свободный тестостерон – 200–250 нмоль/л) способны необратимым образом сказаться на состоянии кавернозной ткани, приводя к ее склерозу. Усилия современной медицины в области коррекции указанных нарушений сосредоточены в настоящее время на разработке принципов андрогензаместительной терапии (АЗТ) и создании новых препаратов тестостерона. Сегодня общедоступные лекарственные формы для АЗТ представлены трансбуккальными или пероральными препаратами, формами для внутримышечного применения (продолжительного и короткого действия), имплантируемыми препаратами с медленным высвобождением длительного действия, наклеиваемыми пластырями и гелями. Однако, несмотря на разнообразие лекарственных форм, остается ряд нерешенных проблем. Во-первых, ни один из предложенных препаратов не способен в точности воспроизвести циркадный ритм уровня тестостерона в сыворотке крови. Во-вторых, как и большинство медицинских препаратов, андрогены потенциально способны оказывать нежелательные побочные эффекты. Это касается, прежде всего, воз-

действия на печень, предстательную железу, липидный профиль, сердечно-сосудистую систему, картину крови, систему сна, социальное поведение и эмоциональный статус. Отдельного внимания заслуживает ранняя диагностика рака предстательной железы в условиях АЗТ.

Перечисленные проблемы определили интерес к изучению лекарственных препаратов, способствующих поддержанию синтеза и биологических эффектов эндогенного тестостерона на нормальном уровне, что предупреждает развитие вторичного гипогонадизма. Среди прочих в зону особого внимания попали препараты-антиоксиданты, в частности витамины А, Е, некоторые микроэлементы (селен). Важное достоинство этих веществ состоит в том, что они имеют природное происхождение и входят в состав многих продуктов питания, что позволяет контролировать их поступление в организм на уровне пищевой диеты. Благодаря указанным свойствам возможна длительная профилактика метаболических расстройств. На сегодняшний день существуют специально созданные биологические препараты, являющиеся уникальными источниками природного витамина Е. Среди них можно выделить препарат Виардо, в состав которого входит 100%-ное масло зародышей пшеницы, полученное методом холодного прессования. Уникальность свойств 100%-ного масла зародышей пшеницы обусловлена присутствием в его составе трех активных комплексов: антиоксидантов-токоферолов и каротиноидов, незаменимых полиненасыщенных жирных кислот, витаминов группы В, D, F и фолиевой кислоты.

По содержанию токоферолов масло зародышей пшеницы – рекордсмен среди всех природных соединений (до 600 мг %), причем преобладает наиболее активная их форма – альфа-токоферол.

Следует отметить, что, несмотря на доказанный антиоксидантный эффект витамина Е, позволяющий использовать его для профилак-

ки сердечно-сосудистых и других заболеваний, влияние этого витамина на синтез половых гормонов остается плохо изученным. Согласно одним исследованиям, применение токоферола в больших дозах не приводит к непосредственному увеличению уровня сывороточного тестостерона. В то же время имеются данные о необходимости витамина Е как защитного фактора, препятствующего отрицательному эффекту токсических веществ на синтез стероидов. Более того, существуют данные, свидетельствующие о том, что ряд биологических эффектов тестостерона на мужской организм связан с его антиоксидантным действием, которое, однако, не проявляется в условиях дефицита витамина Е. Вместе с тем результаты исследования по влиянию токоферола и каротиноидов на заболеваемость раком предстательной железы (АТВС) указывают на возможность уменьшения уровня тестостерона под влиянием указанных соединений.

Несмотря на неполноту наших знаний о роли биологически активных веществ в предупреждении возрастных изменений, происходящих в организме человека, безопасность и физиологичность их действия позволяют в течение продолжительного периода времени осуществлять профилактику заболеваний. Это определяет интерес к проведению исследований в указанном направлении.

Мы поставили цель – оценить влияние препарата Виардо на состояние копулятивной функции мужчины (эректильную функцию и сперматогенез), его андрогенный статус и определить возможные механизмы, лежащие в основе этих эффектов.

Исследование было проведено кафедрой урологии МГМСУ на базе ГКБ № 50, а также отделением андрологии и урологии Эндокринологического научного центра.

Материалы и методы

Для исследования были выбраны гетеросексуальные мужчины в возрасте от 30 до 65 лет с клинической картиной андрогенного дефици-

Эндокринология

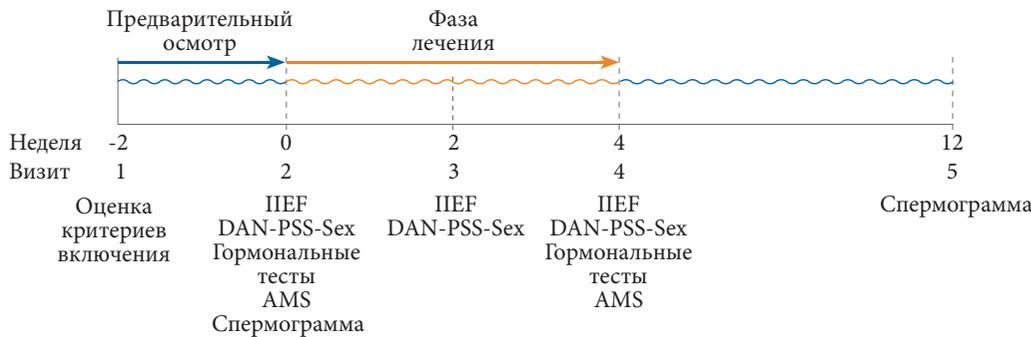


Рис. 1. Дизайн исследования

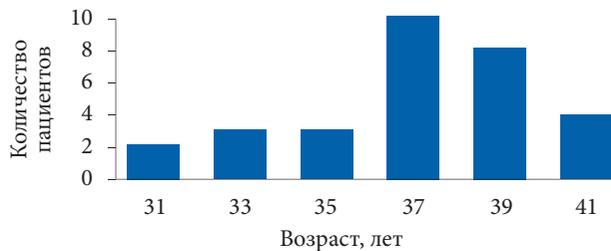


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту

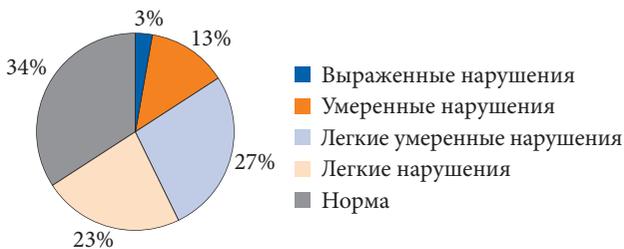


Рис. 3. Структура пациентов по степени эректильной дисфункции

та, подтвержденного опросником ASM (андрогенный статус мужчины) и измерением уровня общего тестостерона (ниже 12 нмоль/л). Все пациенты имели постоянную половую партнершу. Мы не включали в исследование мужчин, имеющих какие-либо заболевания, способные непосредственно отражаться на гормональном статусе или половой функции, или принимающих лекарства с подобным эффектом. Наличие хронических инфекций, аллергических реакций на исследуемый препарат также являлось противопоказанием для участия в исследовании. Исследование проводилось как открытое, без плацебо-контроля и включало 30 мужчин с возрастным гипогонадизмом.

Дизайн исследования (рис. 1) строился следующим образом. В течение 1-й недели проводилось предварительное обследование (проверка критериев включения и исключения, получение согласия на участие в исследовании, сбор анамнеза, оценка общего состояния органов и систем, общие клинические лабораторные тесты). Фаза лечения составила 4 недели, с визитами через 2 недели (± 2 дня) с оценкой показателей ИИФ-5 (EF), DAN-PSS-Sex, гормональными тестами, выявлением переносимости препарата, побочных эффектов, изменений в общем состоянии пациента. Окончательная оценка гормонального статуса проводилась на 30 ± 3 день. На заключительном визите – 80–90-й день – оценивались показатели сперматогенеза.

Для оценки эффективности лечения мы использовали International Index of Erectile Function (вариант для EF) ИИФ-5, опросник симптомов старения мужчины AMS, шкалу DAN-PSS-Sex. Анализировалась динамика показателей шкалы AMS, ИИФ (EF), показателей спермограммы, результатов гормональных тестов. Статистический анализ полученных данных проводился разными методами с использованием программного пакета Statgraphics 5.0 Plus.

Результаты исследования

В соответствии с критериями включения для исследования были отобраны 30 мужчин с проявлениями андрогенного дефицита. Средний возраст больных составил 37,5 лет (рис. 2). Эти пациенты наблюдались в стационаре и амбулаторно. При этом

основным поводом для обращения к урологу не всегда являлись половые нарушения. В ряде случаев эректильная дисфункция была выявлена в процессе обследования в связи с другим заболеванием. В соответствии с дизайном исследования у всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании, проведено сбор анамнеза, оценка общего состояния органов и систем, выполнены общие клинические лабораторные тесты. Произведена оценка базового состояния копулятивной функции, которая осуществлялась с использованием шкалы международного индекса эректильной функции и шкалы DAN-PSS-Sex, выполнены гормональные тесты, проведено исследование эякулята. Зарегистрированные при промежуточных визитах значения этих показателей сравнивались с исходными. Согласно протоколу исследования, в него включались мужчины, у которых было обнаружено снижение уровня общего тестостерона в утренние часы ниже 12 нг/мл. Анализ данных, полученных с использованием шкалы AMS, показал, что 12 человек имели симптомы андрогенной недостаточности слабой степени выраженности, остальные 18 – умеренной. Поскольку сопутствующие органические заболевания являлись критериями исключения, мы считаем, что андрогенный дефицит (учитывая достаточно молодой возраст пациентов) у всех больных носил стрессорный характер (синдром хронической усталости, синдром менеджера и т.д.). У всех пациентов в анамнезе имели место значительные физические и психические перегрузки. Основными симптомами, на которые жаловались больные, были ухудшение самочувствия и общего состояния, повышенная потливость, бессонница, раздражительность, мышечная слабость. Некоторые пациенты отмечали снижение сексуальной активности, качества эрекции, укорочение длительности полового акта, притупление чувства оргазма. При анализе ответов пациентов на вопросы шкалы ИИФ было ус-



тановлено, что у 1 (3,3%) мужчины имелось выраженное расстройство эректильной функции, у 4 (13,3%) – умеренно выраженное, у 8 (26,6%) – от легкого до умеренного, у 7 (23,3%) – легкое, а у 10 (33,3%) показатели находились в пределах нормальных значений (рис. 3).

Согласно критериям включения в исследование, пациенты, имевшие явные органические причины эректильной дисфункции, в исследование не вошли. Однако для полного исключения других возможных факторов, помимо андрогенной недостаточности, применялись специальные методы исследования, в частности триплексная ультразвуковая доплерография сосудов полового члена с фармакотестом, изучение ночной пенильной тумесценции (Rigiscan), кавернозография. По показаниям проводилось изучение общего неврологического статуса пациента. Проведенные исследования ни в одном случае не обнаружили клинически значимых органических изменений со стороны полового члена, что позволило нам считать причиной эректильной дисфункции (когда она имела место), как и андрогенного дефицита, хронический стресс.

Мы также обращали внимание на наличие сопутствующих заболеваний, которые должны были учитываться при обследовании пациента и проведении лечения. Результаты представлены в таблице 1. Перед началом приема препарата у всех больных проводился анализ эякулята. Результаты показали, что у 15 пациентов (50%) отмечались нарушения сперматогенеза различной степени выраженности, характеризующиеся снижением подвижности сперматозоидов, уменьшением объема эякулята, повышением его вязкости и увеличением времени разжижения (мы называем данное состояние синдромом вязкой спермы), причем 10 мужчин наблюдались и лечились по поводу идиопатического бесплодия.

После проведения первичного обследования и проверки пациентов

на соответствие критериям включения в исследование больным выдавался препарат Виардо и начинался курс лечения. Мы не препятствовали приему больными других препаратов, если это требовалось для лечения сопутствующих заболеваний (за исключением лекарств, указанных в критериях исключения из исследования).

Согласно протоколу в течение 4 недель каждый пациент принимал препарат Виардо перорально в дозе 1,8 г/сут (по 2 капсулы 3 раза в день). Во время каждого визита пациента производилась промежуточная оценка эректильной функции, общего самочувствия с использованием вышеописанных инструментов и выявлялись возможные побочные эффекты препарата. Через 3 месяца повторно проводился анализ эякулята. Анализ результатов по шкале AMS после окончания курса приема препарата (через 4 недели) в сравнении с базовыми значениями показал достоверное уменьшение симптомов андрогенной недостаточности ($p = 0,0004$) (рис. 4). Среднее уменьшение суммы баллов по шкале AMS составило 5,9 (15,6%).

В таблице 2 представлены результаты гормональных тестов, выполненных перед началом исследования и сразу по окончании курса приема препарата.

Таблица 2. Гормональные показатели до и на фоне лечения

Параметры	До приема Виардо	На фоне Виардо (30-й день исследования)	Референсные значения	p
ТТГ, мЕД/л	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,6	0,25–3,5	0,34
Св. Т ₄ , пмоль/л	15,6 ± 1,2	16,7 ± 2,2	9,0–20,0	0,47
Пролактин*, мЕД/л	640 ± 105	480 ± 60	60–510	0,045
Тестостерон*, нмоль/л	8,2 ± 2,5	15,9 ± 3,7	11,0–33,5	0,021
Эстрадиол, пмоль/л	81 ± 40	90 ± 50	20–240	0,7
ГСПС*, пмоль/л	56,7 ± 10,3	34,3 ± 6,8	12,9–61,7	0,035
ЛГ, ЕД/л	2,1 ± 0,5	3,4 ± 0,8	2,5–11,0	0,32
ФСГ, ЕД/л	6,7 ± 2,2	7,2 ± 1,8	1,55–9,74	0,55
ИРИ, мкЕД/мл	28,4 ± 2,1	25,2 ± 1,6	2,3–26,4	0,06
Лептин*, нг/мл	35,2 ± 10,2	22,3 ± 12,2	до 12	0,042

ТТГ – тиреотропный гормон, св. Т₄ – тироксин свободный, ГСПС – глобулины, связывающие половые стероиды, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ИРИ – иммунореактивный инсулин.

* Изменения статистически достоверны.

Результаты исследования показывают, что у всех мужчин на фоне приема Виардо отмечалось достоверное повышение содержания тестостерона на фоне снижения уровня пролактина и снижения уровня лептина.

В процессе приема препарата Виардо и в конце курса лечения мы не отметили достоверного из-

Таблица 1. Сопутствующие заболевания

Нозология	Количество пациентов, чел.
Хронический простатит	11
Хронический уретрит	5
Мочекаменная болезнь	6
Хроническое неспецифическое заболевание легких	3
Желчнокаменная болезнь	2
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3
Хронический колит	3
Хронический панкреатит	4
Кожные заболевания (псориаз)	1
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	5

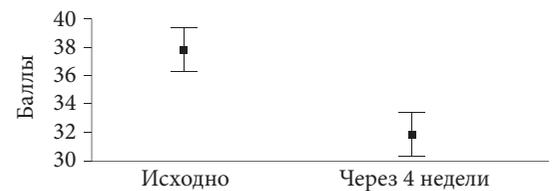


Рис. 4. Динамика показателей по шкале AMS

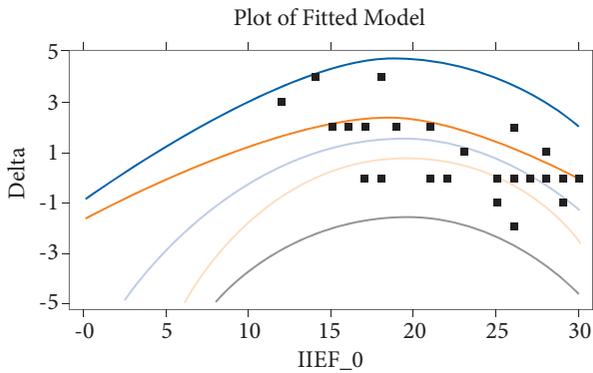


Рис. 5. Зависимость изменения показателя ПЕФ от его начального значения

менения средней суммы баллов по шкале ПЕФ ($p > 0,05$), однако методом полиномиальной регрессии удалось выявить закономерность в изменении среднего показателя ПЕФ, представленную на рисунке 5 ($p = 0,0037$). Как следует из представленной диаграммы, влияние терапии на эректильную функцию мужчин зависело от ее начального состояния: чем более выраженные нарушения функции имел пациент перед началом лечения, тем чаще наблюдался положительный результат. Так, в группе с умеренными нарушениями эрекции улучшение показателей индекса ПЕФ (в среднем на 19,3%) наблюдалось у всех 4 пациентов (100%). В группе мужчин, имевших эректильную дисфункцию в пределах от легких до умеренных симптомов, увеличение среднего балла по шкале ПЕФ (на 13,3%) наблюдалось только у 4 человек (50%). Среди больных с легкими расстройствами эрекции улучшение показателя было отмечено у 2 человек (28,6%) – в среднем на 4,3%. Наконец, среди мужчин, формально не имевших эректильных нарушений, 2 пациента (20%) также демонстрировали увеличение среднего балла ПЕФ на 5,6%. Указанные изменения гормонального статуса, а также параметров, полученных при заполнении анкет, соответствовали субъективным ощущениям пациентов, которые включали:

- исчезновение или значительное уменьшение адинамии;
- нормализацию полового влечения;

Таблица 3. Показатели эякулята до и на фоне лечения

Показатели	До лечения	На фоне лечения	Референсные значения	P
Объем эякулята*, мл	1,4 ± 0,5	2,8 ± 0,8	2,0–6,0	0,003
Разжижение*, мин	> 30	< 30	10–30	
Вязкость*, см	1,0 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,1–0,5	0,002
Количество сперматозоидов в 1 мл, млн	30 ± 11	32 ± 14	> 20	0,45
Подвижность a + b*, %	10 ± 10	40 ± 20	< 50	0,04
Количество лейкоцитов, млн	2,3 ± 1,1	2,1 ± 1,2	< 1	0,34

* Изменения статистически достоверны.

- улучшение эрекции;
 - повышение работоспособности и физической активности;
 - улучшение общего самочувствия;
 - улучшение настроения;
 - уменьшение количества жировой ткани, что проявлялось уменьшением окружности талии в среднем на 6,1 см за 1 месяц.
- Изменения, обнаруженные при исследовании эякулята, представлены в таблице 3.

Полученные результаты демонстрируют достоверное увеличение под влиянием лечения подвижности сперматозоидов при отсутствии эффекта на содержание лейкоцитов в эякуляте. Также отмечалось увеличение объема эякулята и уменьшение времени его разжижения. Все перечисленные показатели являются андрогенозависимыми, что предполагает андрогенопосредованное влияние препарата Виардо на сперматогенез.

В процессе приема Виардо мы не отметили ни одного случая побочного действия препарата.

Обсуждение и выводы

Повышение содержания тестостерона на фоне снижения уровней пролактина и лептина позволяет предположить наличие у препарата Виардо как центрального – гипоталамо-гипофизарного, скорее всего антистрессорного действия (уменьшение секреции пролактина ведет к усилению стимулирующего действия лютеинизирующего гормона на клетки Лейдига, секретирующие тестостерон), так и пе-

риферического эффекта, опосредованного уменьшением количества жировой ткани (снижение уровня продуцируемого в ней лептина). Последнее ведет к уменьшению ароматизации тестостерона в андрогены. Снижение концентрации глобулинов, связывающих половые стероиды, оказывает дополнительное позитивное действие, приводя к повышению уровня свободного тестостерона.

Этот механизм позволяет объяснить, каким образом у мужчин с приобретенным андрогенным дефицитом стрессорного характера препарат Виардо восстанавливает половое влечение и улучшает половую функцию.

Улучшение показателей сперматогенеза у мужчин с идиопатическим бесплодием (увеличение подвижности сперматозоидов и уменьшение времени разжижения эякулята) также, по всей видимости, обусловлено повышением содержания тестостерона – основного гормона, влияющего на созревание сперматозоидов и разжижение эякулята.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволяют сделать вывод, что препарат Виардо – эффективное и безопасное средство лечения мужчин с приобретенным андрогенным дефицитом стрессорного характера. Он может быть рекомендован как для монотерапии, так и в составе комбинированной терапии для лечения идиопатического бесплодия, а также нарушений половой функции психогенного характера. ☼



МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

26–28 марта 2013 года

Московский международный форум кардиологов – это:

- Участие свыше 2000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран СНГ, Европы, Азии и США
- Научные заседания (пленарные заседания, симпозиумы, лекции, мастер-классы, школы практического врача) в 8 залах на протяжении трех дней
- Доклады и лекции ведущих ученых России, Европы и США
- Регистрация и участие без оплаты
- Широкая социальная и культурная программа
- Выставка с участием 80 фармацевтических компаний и производителей медицинской техники
- Партнерство с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

**Подробная информация
на официальном сайте Форума
www.cardioproggress.ru**





В Москве при участии и поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и Института диабета «Джонсон и Джонсон» прошел семинар для медицинских сестер «Участие медицинской сестры в оказании специализированной помощи больным сахарным диабетом». Трехдневный обучающий цикл закончили более 20 постовых, поликлинических и процедурных медицинских сестер из разных городов России, в том числе несколько медсестер, преподающих в «школах диабета». Ведущие специалисты ФГБУ «Эндокринологический научный центр» изложили современные представления об этиопатогенезе сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов, рассказали о способах лечения сахарного диабета, о значимости самоконтроля при данном заболевании и важности профилактики осложнений СД.

Медсестра-диабетолог: становление профессии

Проблемы и решения

Поиск оптимальных способов лечения хронических неинфекционных заболеваний является одной из основных задач, вставших перед здравоохранением в XXI веке. В то время как для многих инфекционных болезней разработано этиотропное (антибактериальное, противовирусное) лечение, пациенты, страдающие, например, сахарным диабетом 1 типа, по-прежнему вынуждены обходиться патогенетической терапией, направленной на постоянную борьбу с гипергликемией, возникающей вследствие дефицита эндогенного инсулина. Впрочем, значительно чаще нарушение углеводного обмена развивается как результат снижения чувствительности тканей к инсу-

лину (инсулинорезистентность) и вызываемой им гиперинсулинемией на фоне высококалорийной диеты и малоподвижного образа жизни. На стадии метаболического синдрома или предиабета в качестве этиотропной терапии может выступить изменение образа жизни, однако чаще всего происходит развитие сахарного диабета 2 типа. К сожалению, как показали данные исследования UKPDS, уже через 6 лет после постановки диагноза 50% пациентов с сахарным диабетом 2 типа нуждаются в инсулинотерапии.

Проблема сахарного диабета сегодня актуальна как никогда: по данным Международной диабетической федерации (IDF), в мире сегодня проживает 366 млн боль-

ных сахарным диабетом. В Российской Федерации, согласно информации Минздрава, зарегистрировано около 3,5 млн пациентов, страдающих сахарным диабетом. Во всем мире, включая Россию, наблюдается тенденция к прогрессирующему росту частоты сахарного диабета, особенно 2 типа, доля больных которым в структуре всех пациентов с сахарным диабетом превышает 90%.

Все пациенты с сахарным диабетом должны наблюдаться у эндокринолога или, в его отсутствие, у терапевта. Кроме того, такие больные (особенно те из них, кому показаны инъекции инсулина) нуждаются в специальном обучении: расчет хлебных единиц, техника введения инсулина и инкретиновых препа-



Участие медицинской сестры в оказании специализированной помощи больным СД

ратов, самоконтроль уровня гликемии и профилактика диабетических осложнений – вот далеко не полный список навыков, которые должен освоить каждый больной сахарным диабетом. С целью обучения пациентов во многих регионах нашей страны были созданы специальные «школы диабета», однако высокая загруженность специалистов-эндокринологов и тем более врачей общего профиля не позволяет им уделять достаточно внимания проведению занятий в этих школах. То же относится и к консультированию пациентов, например, по проблемам ухода за ногами с целью профилактики такого серьезного позднего осложнения заболевания, как диабетическая стопа.

Во многих странах мира проблема растущей нагрузки на врачей-эндокринологов была решена за счет вовлечения среднего медицинского персонала в процесс ведения пациентов с сахарным диабетом. Переняв этот опыт, российская эндокринология может добиться реализации целей, озвученных в Сент-Винсентской декларации, принятой совместно IDF и ВОЗ.

Медсестра новой формации

Очевидно, что расширение компетенции среднего медицинского персонала в вопросах лечения пациентов с сахарным диабетом возможно лишь в случае, если медицинские сестры будут обладать соответствующей квалификацией. К сожалению, единого образовательного стандарта специальности «медсестра диабетологического профиля» пока не существует, хотя в Сент-Винсентской декларации ВОЗ и IDF рекомендовали правительствам «установить национальный стандарт в последипломной подготовке и обучении медсестер диабетологического профиля в соответствии с юридическими нормами и профессиональным законодательством». Тем не менее уже сегодня компания «Джонсон и Джонсон» совместно с ФГБУ «Эндокринологический

научный центр» выступила с инициативой проведения первого в России базового тренинга для медицинских сестер, работающих с врачами-эндокринологами или выполняющих свои обязанности в эндокринологических отделениях клинических больниц.

Перед началом тренинга опытные специалисты из ФГБУ «Эндокринологический научный центр» оценили знания слушательниц при помощи специально разработанного теста. Несмотря на то что в тренинге приняли участие опытные медсестры, во многих работах были обнаружены достаточно серьезные пробелы в знаниях. Данное обстоятельство однозначно указывает на необходимость повышения качества подготовки медсестер еще на стадии получе-

ния ими среднего специального образования. К слову, по завершении курса участницы также прошли тест, подтвердивший, что за время тренинга медсестры действительно усвоили большое количество актуальной информации по вопросам диагностики и лечения пациентов с сахарным диабетом, а также освободились от многочисленных диабетологических «мифов», к сожалению, до сих пор бытующих даже в врачебном сообществе.

Секрет успеха

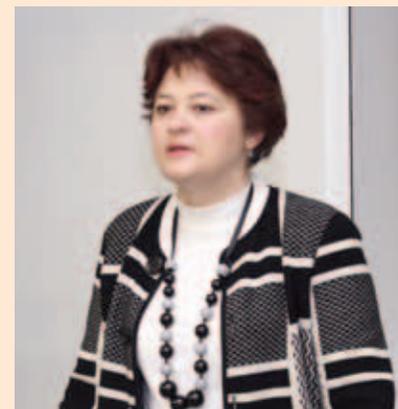
Каким же образом тренинг «Участие медицинской сестры в оказании специализированной помощи больным сахарным диабетом» оказался столь эффективным инструментом повышения ква-

– Основной задачей цикла является повышение квалификации медсестер. Это грандиозное дело, которое принесет пользу и врачам, и медсестрам, и, разумеется, пациентам.

В идеале квалификация среднего медицинского персонала должна быть приближена к врачебной. Особенно это значимо для нашей области, для лечения больных сахарным диабетом, поскольку для пациентов с этим диагнозом «персоналом номер один» часто является медсестра, а не врач. Объяснение тому простое: медсестра гораздо ближе к пациенту. Она входит в его дом, общается с пациентом и его семьей, и именно ей пациент не стесняется задавать вопросы, касающиеся питания, самоконтроля или осложнений сахарного диабета. Но, конечно, это происходит лишь тогда, когда сестра обладает достаточно высокой квалификацией и способна ответить на вопросы больного. Учебный цикл для среднего медперсонала как раз и должен подготовить таких медсестер, которые будут способны стать одновременно наставником пациента и основной фигурой для его связи с врачом.

Уверена: повышение квалификации медсестер принесет колоссальные плоды, поскольку пациенты, которыми занимаются квалифицированные медицинские сестры, становятся более открытыми. Растет приверженность больных терапии, они начинают внимательнее относиться к рекомендациям, данным врачом и медицинской сестрой. Сегодня уровень медицинских сестер в нашей стране пока не столь высок, но мы хотим его поднять, и я надеюсь, что цикл, который наш институт проводит совместно с компанией «Джонсон и Джонсон», станет первой ласточкой.

Комментарий эксперта



Директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», член-корр. РАМН, д. м. н., проф. М.В. ШЕСТАКОВА



Семинар для медицинских сестер



Заведующий отделением программного обучения и лечения Института диабета ФГБУ ЭНЦ, д. м. н. А.Ю. Майоров проводит занятие



На теоретических занятиях слушательницы курса ознакомились с современными представлениями об этиологии, патогенезе и подходах к лечению сахарного диабета



Слушательницы цикла учатся пользоваться глюкометрами

лификации медицинских сестер, работающих с пациентами диабетологического профиля?

Причин тому несколько. В качестве преподавателей на тренинг были приглашены ведущие российские эндокринологи-диабетологи из Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», а практические навыки слушателям помогли оттачивать медсестра ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Екатерина Евменова и медбрат Илья Попов. Высокий профессионализм преподавателей, безусловно, сыграл свою роль, равно как и грамотно сформированная программа тренинга, в ходе которого теоретические лекции перемежались с практическими занятиями.

Участницы ознакомились с современными представлениями о патогенезе различных видов сахарного диабета, с правилами проведения глюкозотолерантного теста, с данными о связи между степенью декомпенсации заболевания и сроками развития его осложнений и т.д. – то есть в сжатой и удобной для усвоения форме получили всю важную теоретическую информацию о сахарном диабете, необходимую для осуществления профессиональной деятельности. В ходе учебного курса были также прочитаны лекции об организации питания пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типов, о противодиабетических препаратах и профилактике осложнений сахарного диабета.

Особое место в программе курса было отведено практическим занятиям: в первый день семинара участницы учились пользоваться глюкометрами различных моделей, а во второй – изучали правила проведения инъекций инсулина и инкретиновых препаратов, а также способы обучения пациентов проведению этих инъекций. Умение обращаться с различными моделями глюкометров и инсулиновых шприц-ручек сегодня совершенно необходимо любой медсестре, взаимодействующей

с пациентами диабетологического профиля. С одной стороны, сахарный диабет 2 типа год от года «молодеет», а значит, возрастает доля больных, заинтересованных в использовании сложных multifunctional устройств. С другой стороны, по причине роста продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом на фоне успехов в лечении этого заболевания весьма многочисленна группа пожилых пациентов (зачастую страдающих диабетической энцефалопатией), с трудом осваивающих даже простейшие модели глюкометров. А ведь от того, насколько квалифицированные рекомендации по использованию глюкометра даст врач или медсестра, порой зависит если не жизненный прогноз пациента, то качество его жизни на долгие годы. В этой связи очень важно, чтобы медсестра ориентировалась в широком спектре ассортиментной линейки глюкометров и могла порекомендовать пациенту «правильную» модель, учитывающую его индивидуальные особенности.

Учебный цикл завершился лекцией, посвященной вопросам преподавания в «школах диабета». Разумеется, в рамках одного-единственного занятия осветить все значимые аспекты обучения пациентов невозможно, но в этом и не было нужды: организаторы прошедшего курса – ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и Институт диабета «Джонсон и Джонсон» – рассматривают возможность создания второй ступени обучения. Реализация программы подготовки медсестер-преподавателей для «школ диабета» станет следующим шагом в широкомасштабной кампании по созданию и внедрению в повседневную клиническую практику такого направления, как медсестра диабетологического профиля, и, будем надеяться, благотворно повлияет на качество оказания медицинской помощи российским пациентам, живущим с диагнозом «сахарный диабет». ❁

Новый глюкометр
OneTouch® SelectSimple™
(ВанТач СелектСимпл)

Оптимально для
пациентов на пероральных
сахароснижающих препаратах

Ничего лишнего

- Без кнопок
- Без кодирования
- Звуковые сигналы при высоком и низком уровне глюкозы



Частые сигналы
и мигающая
стрелка при
уровне
 $\leq 3,8$ ммоль/л

Редкие сигналы
и мигающая
стрелка
при уровне
 $\geq 13,3$ ммоль/л

Глюкометр OneTouch® SelectSimple™
работает вместе с тест-полосками
OneTouch® Select®



БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ
линия LifeScan в России:
8-800-200-83-53
www.lifescan.ru

Johnson & Johnson

ONETOUCH®
SelectSimple™

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Литература

Г.Ф. ОКМИНЯН, Л.Н. САМСОНОВА, О.С. РОГОВА, Э.П. КАСАТКИНА
Функциональная автономия щитовидной железы у детей с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе: диагностика, лечение, профилактика

1. Croom R.D. 3rd, Thomas C.G. Jr., Reddick R.L. et al. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence // *Surgery*. 1987. Vol. 102. № 6. P. 1101–1108.
2. Niedziela M., Breborowicz D., Trejster E. et al. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 15. № 6. P. 823–830.
3. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children // *Endocr. Relat. Cancer*. 2006. Vol. 13. № 2. P. 427–453.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Национальный доклад: Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. М., 2006. 124 с.
5. Самсонова Л.Н. Оптимизация системы профилактики йоддефицитных заболеваний: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009.
6. Osipoff J.N., Wilson T.A. Consultation with the specialist: thyroid nodules // *Pediatr. Rev.* 2012. Vol. 33. № 2. P. 75–81.
7. Чернышова Т.В., Лукьянченко Д.В., Петунина Н.А. и др. Современные методы лечения узлового зоба // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 2. С. 58–61.
8. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. М., 2002.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба // *Проблемы эндокринологии*. Т. 51. 2005. № 5. С. 40–42.
10. Waguespack S.G., Francis G. Initial management and follow-up of differentiated thyroid cancer in children // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010. Vol. 8. № 11. P. 1289–1300.
11. Reschke K., Klose S., Kopf D. et al. Role of ultrasound in the diagnosis of thyroid autonomy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1998. Vol. 106. Suppl. 4. P. S42–S44.
12. Führer D., Bockisch A., Schmid K.W. Euthyroid goiter with and without nodules—diagnosis and treatment // *Dtsch Arztebl. Int.* 2012. Vol. 109. № 29–30. P. 506–515.
13. Ianni F., Perotti G., Prete A. et al. Thyroid scintigraphy: an old tool is still the gold standard for an effective diagnosis of autonomously functioning thyroid nodules // *J. Endocrinol. Invest.* 2012. Jun 25. [Epub ahead of print].
14. World Health Organization. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / Ed. by R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz et al. Lyon: IARC Press, 2005.
15. Witte J., Goretzki P.E., Röher H.D. Surgical procedure for hyperthyroidism in children and adolescents // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* 1998. Vol. 115. P. 1048–1050.
16. Nishiyama R.H. Overview of surgical pathology of the thyroid gland // *World J. Surg.* 2000. Vol. 24. № 8. P. 898–906.
17. Мираков К.К., Окулов А.Б., Коломина И.Г. Тактика лечения узловых образований щитовидной железы у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006. № 4. С. 56–60.

О.В. ДУХАРЕВА, С.В. ЕЛИЗАРОВА, Е.А. ШАБАЛИНА
Применение аналога инсулина ультракороткого действия Хумалог у детей разных возрастных категорий

1. Gale E.A.M. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th Century // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. P. 3353–3361.
2. Holcombe J.H., Zalani S., Arora V.K. et al. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents // *Clin. Ther.* 2002. Vol. 24. № 4. P. 629–638.
3. Rami B., Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes // *Eur. J. Pediatr.* 1997. Vol. 156. № 11. P. 838–840.
4. Fichna P. Introduction of intensive flexible therapy with rapidly acting insulin-Humalog (Lispro) in IDDM adolescents // *Hormone Research*. 1998. Vol. 50. Suppl. 1. P. 101.
5. Mohn A., Matyka K.A., Harris D.A. et al. Lispro or regular insulin for multiple injection therapy in adolescence. Differences in free insulin and glucose levels overnight // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 1. P. 27–32.
6. Deeb L.C., Holcombe J.H., Brunelle R. et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. № 5. P. 1175–1179.
7. Mukunda B.N. Hypoglycemia: Lispro versus regular insulin at a diabetic children's summer camp // *J. Investig. Med.* 1998. Vol. 46. Suppl. 3. P. 240A.
8. Rutledge K.S., Chase H.P., Klingensmith G.J. et al. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes // *Pediatrics*. 1997. Vol. 100. № 6. P. 968–972.
9. Wasikowa R., Barg E., Wikiera B. Therapy with insulin analogue Humalog in three infants with diabetes mellitus type 1: Case reports // *Diabetologia Polska*. 2001. Vol. 7. Suppl. 1. Abstract.
10. Clark P.E., Okenfuss C.R., Campbell M. Half-unit dose accuracy with HumPen Luxura HD: an insulin pen for patients who need precise dosing // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010. Vol. 4. № 2. P. 353–356.
11. Ignaut D.A., Opincar M., Lenox S. FlexPen and KwikPen Prefilled Insulin Devices: A Laboratory Evaluation of Ergonomic and Injection Force Characteristics // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008. Vol. 2. № 3. P. 533–537.
12. Ignaut D.A., Schwartz S.L., Sarwat S. et al. Comparative device assessments: Humalog KwikPen compared with vial and syringe and FlexPen // *Diabetes Educ.* 2009. Vol. 35. № 5. P. 789–798.
13. Cohen D., Weintrob N., Benzaquen H. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a randomized open crossover trial // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 16. № 7. P. 1047–1050.
14. DiMeglio L.A., Pottorff T.M., Boyd S.R. et al. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers // *J. Pediatr.* 2004. Vol. 145. № 3. P. 380–384.
15. Weintrob N., Benzaquen H., Galatzer A. et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial // *Pediatrics*. 2003. Vol. 112. № 3. Pt. 1. P. 559–564.
16. Wilson D.M., Buckingham B.A., Kunselman E.L. et al. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 15–19.
17. Ahern J.A., Boland E.A., Doane R. et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups // *Pediatr. Diabetes*. 2002. Vol. 3. № 1. P. 10–15.



Литература

18. Berhe T., Postellon D., Wilson B. et al. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117. № 6. P. 2132–2137.
19. Sulli N., Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23. № 8. P. 900–906.
5. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.

А.Л. ВЕРТКИН, Л.Ю. МОРГУНОВ

Оценка безопасности и эффективности Небидо у мужчин с гипогонадизмом: зарубежный и отечественный опыт

Г.В. РИМАРЧУК, Т.К. ТЮРИНА, Л.И. ВАСЕЧКИНА, Н.В. ШЕСТЕРИКОВ, В.В. ШЕСТЕРИКОВА, И.Е. ИВАНОВА

Клиническое наблюдение за больным с тяжелым течением сахарного диабета 1 типа, оперированным по поводу бактериального эндокардита

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг, 2002. С. 122–124.
2. Петеркова В.А., Таранутенко Т.Е., Панфилова В.Н. и др. Алгоритмы лечения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при проведении хирургических операций. М., 2010. 24 с.
3. Сахарный диабет. Клиника, диагностика, поздние осложнения, лечение (учебно-методическое пособие). М.: Медпрактика-М, 2006. 60 с.

Г.В. РИМАРЧУК, И.Е. ИВАНОВА, В.В. ШЕСТЕРИКОВА, Н.В. ШЕСТЕРИКОВ

Клинический пример манифеста сахарного диабета 1 типа с развитием множественных осложнений у детей дошкольного возраста

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг, 2002.
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: МИА, 2011. 438 с.
4. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Новые возможности компенсации сахарного диабета типа 1 и профилактики его сосудистых осложнений. М.: ИМА-пресс, 2003. 167 с.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». М., 2002.

Д.Ю. ПУШКАРЬ, А.А. КАМАЛОВ, С.Х. АЛЬ-ШУКРИ, А.А. ЕРКОВИЧ, М.И. КОГАН, В.Н. ПАВЛОВ, В.Н. ЖУРАВЛЕВ, А.Н. БЕРНИКОВ

Первое пилотное эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации

1. Impotence // National Institutes of Health Consensus Statement. 1992. Vol. 10. № 4. P. 1–33.
2. Kinsey A.C., Pomeroy W.B., Martin C.E. Sexual behavior in the human male. Philadelphia: W.B. Saunders, 1948.
3. Krane R.J., Goldstein I., Saenz de Tejada I. Impotence // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. № 24. P. 1648–1659.
4. Roden M.P., Greenfield A.J., Walker T.G. et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence // *J. Urol.* 1991. Vol. 145. № 4. P. 759–763.
1. Morales A., Lunenfeld B. Androgen replacement therapy in aging men with secondary hypogonadism. Draft recommendations for endorsement by ISSAM // *Aging Male*. 2001. Vol. 4. P. 151–162.
2. Svartberg J., von Mühlen D., Schirmer H. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150. № 1. P. 65–71.
3. Лоран О.Б., Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. и др. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М., 2011. 35 с.
4. Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S. et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. № 6. P. 899–906.
5. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 10. P. 3495–3503.
6. Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study // *Circulation*. 2007. Vol. 116. № 23. P. 2694–2701.
7. Emmelot-Vonk M.H., Verhaar H.J., Nakhai Pour H.R. et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2008. Vol. 299. № 1. P. 39–52.
8. Minnemann T., Schubert M., Freude S. et al. Comparison of a new long-acting testosterone undecanoate formulation vs testosterone enanthate for intramuscular androgen therapy in male hypogonadism // *J. Endocrinol. Invest.* 2008. Vol. 31. № 8. P. 718–723.
9. Platz E.A., Leitzmann M.F., Rifai N. et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14. № 5. P. 1262–1269.
10. Platz E.A., Leitzmann M.F., Visvanathan K. et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. № 24. P. 1819–1825.
11. Minnemann T., Schubert M., Hübler D. et al. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate // *Aging Male*. 2007. Vol. 10. № 3. P. 155–158.
12. Morgentaler A., Dobs A.S., Kaufman J.M. et al. Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: results of a pharmacokinetic clinical study // *J. Urol.* 2008. Vol. 180. № 6. P. 2307–2313.



Литература

13. *Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al.* IPASS: A Study on the Tolerability and Effectiveness of Injectable Testosterone Undecanoate for the Treatment of Male Hypogonadism in a Worldwide Sample of 1,438 Men // *J. Sex. Med.* 2012. Jul. 19. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02853.x. [Epub ahead of print].
14. *Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В. и др.* Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология // *Фарматека.* 2008. № 9. С. 27–33.
15. *Моргунов Л.Ю., Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю.* Безопасность длительной заместительной гормональной терапии пациентов с эректильной дисфункцией и андрогендефицитом // *Урология.* 2007. № 5. С. 49–51.
16. *Аметов А.С., Моргунов Л.Ю.* Опыт применения «Небидо» у больных с возрастным андрогенным дефицитом // *РМЖ.* 2006. Т. 14. № 26. С. 1896–1900.
17. *Schneider G., Nienhaus K., Gromoll J. et al.* Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership // *Psychoneuroendocrinology.* 2010. Vol. 35. № 4. P. 578–587.
18. *Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E.* Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 11. P. 4335–4343.
19. *Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al.* Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 7. P. 762–769.
20. *Hill J.O., Peters J.C.* Environmental contributions to the obesity epidemic // *Science.* 1998. Vol. 280. № 5368. P. 1371–1374.
21. *Nestle M., Jacobson M.F.* Halting the obesity epidemic: a public health policy approach // *Public Health Rep.* 2000. Vol. 115. № 1. P. 12–24.
22. *Wild S., Roglic G., Green A. et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
23. *Huang H.F., Nieschlag E.* Suppression of the intratesticular testosterone is associated with quantitative changes in spermatogonial populations in intact adult rats // *Endocrinology.* 1986. Vol. 118. № 2. P. 619–627.
24. *Sharpe R.M., Donachie K., Cooper I.* Re-evaluation of the intratesticular level of testosterone required for quantitative maintenance of spermatogenesis in the rat // *J. Endocrinol.* 1988. Vol. 117. № 1. P. 19–26.
25. *Wang C., Berman N., Longstreth J.A. et al.* Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 3. P. 964–969.
26. *Swerdlow R.S., Wang C., Cunningham G. et al.* Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 12. P. 4500–4510.
27. *Gui Y.L., He C.H., Amory J.K. et al.* Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in chinese men // *J. Androl.* 2004. Vol. 25. № 5. P. 720–727.
28. *World Health Organization.* WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interactions. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

Л.Ю. МОРГУНОВ

Силденафил: только ли лечение эректильной дисфункции?

1. *Ayta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J.* The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences // *BJU Int.* 1999. Vol. 84. № 1. P. 50–56.
2. *Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al.* Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.
3. *Wagner G., Fugl-Meyer K.S., Fugl-Meyer A.R.* Impact of erectile dysfunction on quality of life: patient and partner perspectives // *Int. J. Impot. Res.* 2000. Vol. 12. Suppl. 4. P. S144–S146.
4. *Ponholzer A., Temml C., Obermayr R. et al.* Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48. № 3. P. 512–518.
5. *Corona G., Mondaini N., Ungar A. et al.* Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. № 12. P. 3418–3432.
6. *Carson C.C. 3rd.* Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients // *Curr. Urol. Rep.* 2003. Vol. 4. № 6. P. 488–496.
7. *Leslie S.J., Atkins G., Oliver J.J. et al.* No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 76. № 4. P. 365–370.
8. *Gresser U., Gleiter C.H.* Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil—review of the literature // *Eur. J. Med. Res.* 2002. Vol. 7. № 10. P. 435–446.
9. *Potter B.J., White M., Carrier M. et al.* Hemodynamic and clinical benefits associated with chronic sildenafil therapy in advanced heart failure: experience of the Montréal Heart Institute // *Can. J. Cardiol.* 2012. Vol. 28. № 1. P. 69–73.
10. *Kramer M.R.* Combination treatment in pulmonary arterial hypertension // *Harefuah.* 2011. Vol. 150. № 4. P. 383–388, 417.
11. *Zeng W.J., Sun Y.J., Gu Q. et al.* Impact of sildenafil on survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 52. № 9. P. 1357–1364.
12. *Rey-Valzacchi G.J., Costanzo P.R., Finger L.A. et al.* Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal nondiabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study // *J. Androl.* 2012. Vol. 33. № 4. P. 608–614.
13. *Francis S.H., Corbin J.D.* PDE5 inhibitors: targeting erectile dysfunction in diabetics // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2011. Vol. 11. № 6. P. 683–688.
14. *Kennedy S.H., Dugré H., Defoy I.* A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of sildenafil citrate in Canadian men with erectile dysfunction and untreated symptoms of depression, in the absence of major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 26. № 3. P. 151–158.
15. *Bronner G., Vodusek D.B.* Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011. Vol. 4. № 6. P. 375–383.



Литература

16. Gales B.J., Gales M.A. Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms in men // *Ann. Pharmacother.* 2008. Vol. 42. № 1. P. 111–115.
17. Kloner R.A., Brown M., Prisant L.M. et al. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group // *Am. J. Hypertens.* 2001. Vol. 14. № 1. P. 70–73.
18. Yaman F., Atilgan S., Günes N. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors may facilitate bone defect recovery // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. № 11. P. 1301–1305.
19. Karakoyun B., Uslu U., Ercan F. et al. The effect of phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil citrate on inflammation and apoptosis in rat experimental colitis // *Life Sci.* 2011. Vol. 89. № 11–12. P. 402–407.
20. Agrawal A., Tutuian R., Hila A. et al. Successful use of phosphodiesterase type 5 inhibitors to control symptomatic esophageal hypercontractility: a case report // *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50. № 11. P. 2059–2062.
21. Kruuse C., Gupta S., Nilsson E. et al. Differential vasoactive effects of sildenafil and tadalafil on cerebral arteries // *Eur. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 674. № 2–3. P. 345–351.
2. Richards J.B., Hallford D.M., Duff G.C. Serum luteinizing hormone, testosterone, and thyroxine and growth responses of ram lambs fed locoweed (*Oxytropis sericea*) and treated with vitamin E/selenium // *Theriogenology.* 1999. Vol. 52. № 6. P. 1055–1066.
3. Verma R.J., Nair A. Effect of aflatoxins on testicular steroidogenesis and amelioration by vitamin E // *Food Chem. Toxicol.* 2002. Vol. 40. № 5. P. 669–672.
4. Hartman T.J., Dorgan J.F., Woodson K. et al. Effects of long-term alpha-tocopherol supplementation on serum hormones in older men // *Prostate.* 2001. Vol. 46. № 1. P. 33–38.
5. Travert C., Fofana M., Carreau S. et al. Rat Leydig cells use apolipoprotein E depleted high density lipoprotein to regulate testosterone production // *Mol. Cell. Biochem.* 2000. Vol. 213. № 1–2. P. 51–59.
6. Salonen J.T., Nyysönen K., Salonen R. et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis // *J. Intern. Med.* 2000. Vol. 248. № 5. P. 377–386.
7. Bhardwaj A., Verma A., Majumdar S. et al. Status of vitamin E and reduced glutathione in semen of oligozoospermic and azoospermic patients // *Asian J. Androl.* 2000. Vol. 2. № 3. P. 225–228.
8. Bunout D. Therapeutic potential of vitamin E in heart disease // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2000. Vol. 9. № 11. P. 2629–2635.

Д.Ю. ПУШКАРЬ, А.С. СЕГАЛ, С.О. ЮДОВСКИЙ
Влияние препарата Виардо на андрогенный статус и копулятивную функцию мужчины

1. Butler R.N., Fossel M., Pan C.X. et al. Anti-aging medicine. 2. Efficacy and safety of hormones and antioxidants // *Geriatrics.* 2000. Vol. 55. № 7. P. 48–52, 55–56, 58.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

**Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
 Зайдите к нам!**

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на 2013 год**
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

23–24 апреля	Российская научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарные аспекты дерматовенерологии, косметологии и эстетической гинекологии» Научно-консультативный комитет: Никонов Е.Л., Казаков В.Ф., Липова Е.В., Роговская С.И., Соловьева А.М., Неробеев А.И. Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16
24 апреля	Ежегодная конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины» Руководитель: профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
5 июня	Актуальные вопросы офтальмологии Руководитель: член-корр. РАМН С.Э. Аветисов, главный специалист по офтальмологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
27–29 июня	X Конгресс Российского общества ринологов, приуроченный к 20-летию общества Руководитель: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ Место проведения: Комплекс «Измайлово», корпус Альфа, Москва, Измайловское ш., д. 71, корп. 1А
11 сентября	Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины» Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
25 сентября	Актуальные вопросы неврологии и психиатрии Руководитель: академик РАМН А.С. Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16
9 октября	Ежегодная конференция «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин» Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
13 ноября	Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Место проведения: ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28
26 ноября	Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» Руководители: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
17 декабря	Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения» Руководитель: профессор Б.А. Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
18–19 декабря	Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире» Президиум конференции: академик РАН и РАМН И.И. Дедов, член-корр. РАМН Е.Л. Насонов, профессор О.О. Янушкевич, руководитель ГМУ УД Президента РФ И.А. Егорова Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

Адреса проведения мероприятий:
уточнять на сайте или по указанным телефонам

Техническая поддержка –
ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;
факс: 8 (495) 614-43-63.
Подробная программа – на сайте
www.medq.ru



Министерство здравоохранения Российской Федерации



Российская Академия Медицинских Наук



Департамент здравоохранения г. Москвы



Департамент здравоохранения Московской области



Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины



Национальное Общество Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация



Российское кардиологическое общество



Национальное общество доказательной фармакотерапии



Российское Общество Кардиосоматической Реабилитации и Вторичной Профилактики (РОСКР)

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

совместно с Профильной комиссией Минздрава России
по профилактической медицине

ГНИЦ профилактической медицины,

Петроверигский пер., д. 10 (проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка»)

www.gnicpm-conf.ru

16-17
мая 2013 г.
г. Москва

25 лет
ГНИЦПМ

Научная программа конференции:

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

СИМПОЗИУМЫ:

- ♥ СИМПОЗИУМ Национального Общества Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация
- ♥ СИМПОЗИУМ Национального общества доказательной фармакотерапии
- ♥ СИМПОЗИУМ Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
- ♥ Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний
- ♥ Демографическая ситуация в России
- ♥ Актуальные вопросы организации профилактики неинфекционных заболеваний в России
- ♥ Формирование здорового образа жизни населения Российской Федерации
- ♥ Коррекция факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практике врача
- ♥ Проблемы оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов при первичной и вторичной профилактике неинфекционных заболеваний
- ♥ Профилактика сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди детей, подростков и студенческой молодежи
- ♥ Актуальные вопросы кардиореабилитации
- ♥ Актуальные вопросы профилактики сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома
- ♥ Профилактика неинфекционных заболеваний в отдельных группах пациентов
- ♥ Атеротромбоз: от актуальных проблем к практическим решениям
- ♥ Трансляционная медицина в профилактике неинфекционных заболеваний

КРУГЛЫЙ СТОЛ

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ

РАСШИРЕННОЕ ЗАСЕДАНИЕ ПРОФИЛЬНОЙ КОМИССИИ МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ



Оргкомитет:

Ответственный секретарь – **Метельская Виктория Алексеевна**
(495) 628-94-17, 625-02-50
vmetelskaya@gnicpm.ru

По вопросам бронирования гостиницы просьба обращаться:
Анна Тарасенко

(495) 660-06-95 (доб. 140), +7 (926) 777 51 95;
tarasenko@hottel.ru, anna4142@yandex.ru

Технический организатор:



По вопросам участия в конференции просьба обращаться:
Наталья Титова
(495) 234-07-34 (доб. 119), +7 (968) 860-76-94;
interconf@webmed.ru

Информационные спонсоры:





ВИАРДО ФОРТЕ®

www.viardoforte.ru

Природный источник ЭНЕРГИИ И СИЛЫ для настоящих мужчин



нормальный уровень
ТЕСТОСТЕРОНА

Эректильная дисфункция
Утомляемость
Снижение мышечной массы и силы
Депрессия
Увеличение жировых отложений
и другие последствия

Прием «Виардо Форте» способствует:

- ✓ нормализации уровня тестостерона у мужчин
- ✓ восстановлению сексуального влечения и улучшению половой функции
- ✓ стимуляции мужской активности во всех сферах жизни



8-800-505-20-02
по России звонок бесплатный

БАД. Не является лекарством. СГР №RU.77.99.11.003.E.052942.12.11

Действие препарата подтверждено сертификатом соответствия системы добровольной сертификации №АА01.01.RU.Ф.000275.10.12 и указано в рамках влияния БАД на естественные физиологические процессы в организме, зависящие от рациона питания (не лечебного действия).
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.